

**Caracterización De Las Alteraciones Oculares En Recién
Nacidos Expuestos Al Virus Zika Y Su Correlación Con El Neurodesarrollo**

**Tesis De Grado Como
Especialista En Pediatría Universidad Industrial De Santander**

**Luz Andrea Aguilar López;
Residente De Pediatría III Año**

**Director
Dr. Luis Alfonso Pérez Vera
Md Pediatra Neonatólogo**

**Codirector
Dr. Juan Carlos Serrano Camacho
Md Oftalmólogo**

**Asesor Metodológico
Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez
Md Pediatra Msc**

**Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga**

2020

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	13
1. MARCO TEÓRICO	15
1.1 Generalidades sobre virus ZIKA	15
1.1.1 Aspectos virológicos.	15
1.1.2 Incidencia.	15
1.1.3 Mecanismos de transmisión.	18
<i>1.1.3.1 Transmisión vectorial.</i>	18
<i>1.1.3.2 Transmisión por transfusión.</i>	19
<i>1.1.3.3 Transmisión sexual.</i>	19
<i>1.1.3.4 Transmisión perinatal.</i>	20
<i>1.1.3.4.1 Transplacentaria.</i>	20
<i>1.1.3.4.2 Lactancia materna.</i>	21
1.1.4 Fisiopatogenia.	22
1.1.5 Manifestaciones clínicas.	23
<i>1.1.5.1 Zika, microcefalia y neurodesarrollo.</i>	24
1.1.6 Diagnóstico de la infección por VZ.	25
1.2 Infección Por Virus Zika Y Alteraciones Oculares	26
1.2.1 Manifestaciones oculares.	26
1.2.2 Diagnóstico de alteraciones oculares.	29
1.3 Lineamientos del ministerio de salud y protección social y el instituto nacional de salud de Colombia	30

1.3.1 Caso sospechoso por clínica.	30
1.3.2 Caso confirmado por clínica.	31
1.3.3 Caso confirmado por laboratorio.	31
1.3.5 Seguimiento de mujeres gestantes y sus recién nacidos.	31
2. OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo general	33
2.2 Objetivos específicos	33
3. METODOLOGÍA	34
3.1 Tipo de estudio	34
3.2 Población Objeto	35
3.2.1 Criterios de inclusión.	35
3.2.2 Criterios de exclusión	35
3.3 Procedimientos	36
3.3.1 Proceso de captación de los pacientes.	36
3.3.2 Clasificación de los pacientes.	36
3.3.3 Seguimiento neonatal.	36
3.3.4 Valoración oftalmológica.	37
3.3.5 Valoración del neurodesarrollo.	38
3.4 Tamaño de muestra	39
3.5 Variables	39
3.6 Análisis de la información	48
4. CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
5. RESULTADOS	52

5.1 Estudio de la población y características maternas	53
5.2 Características perinatales	55
5.3 Parto y valoración neonatal	56
5.4 Valoración oftalmológica	58
5.5 Valoración del neurodesarrollo	62
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	67
REFERENCIAS	73
ANEXOS	87

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.* Captación y seguimiento de los pacientes. 53
- Figura 2.* Puntaje del dominio motriz según la edad de la valoración dado el historial de exposición prenatal al VZ y presentar afectación ocular, entre los pacientes que nacieron con microcefalia (izquierda) y sin ella (derecha). 65
- Figura 3.* Puntaje del dominio del lenguaje según la edad de la valoración dado el historial de exposición prenatal al VZ y presentar afectación ocular, entre los pacientes que nacieron con microcefalia (izquierda) y sin ella (derecha). 65
- Figura 4.* Puntaje del dominio cognitivo según la edad de la valoración dado el historial de exposición prenatal al VZ y presentar afectación ocular, entre los pacientes que nacieron con microcefalia (izquierda) y sin ella (derecha). 66

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas</i>	39
<i>Tabla 2. Variables del cuadro clínico materno inicial</i>	40
<i>Tabla 3. Variables del seguimiento ecográfico materno</i>	41
<i>Tabla 4. Variables del cierre de seguimiento prenatal</i>	43
<i>Tabla 5. Variables del seguimiento postnatal</i>	46
<i>Tabla 6. Características demográficas maternas.</i>	54
<i>Tabla 7. Infección por VZ.</i>	55
<i>Tabla 8. Valoración del perfil TORCHS de las gestantes incluidas.</i>	55
<i>Tabla 9. Hallazgos ecográficos prenatales.</i>	56
<i>Tabla 10. Vía del parto y comorbilidad materna al terminar el embarazo.</i>	57
<i>Tabla 11. Características neonatales.</i>	58
<i>Tabla 12. Valoración oftalmológica según la exposición a VZ.</i>	59
<i>Tabla 13. Valoración oftalmológica del grupo no expuesto según la presencia de microcefalia.</i>	60
<i>Tabla 14. Valoración oftalmológica del grupo expuesto según la presencia de microcefalia.</i>	61
<i>Tabla 15. Alteraciones del neurodesarrollo según la exposición a VZ.</i>	63
<i>Tabla 16. Alteraciones del neurodesarrollo del grupo no expuesto según la presencia de microcefalia.</i>	63
<i>Tabla 17. Alteraciones del neurodesarrollo del grupo expuesto según la presencia de microcefalia.</i>	63
<i>Tabla 18. Riesgo relativo de tener alteración en tres dominios de la prueba Bayley III o retraso general del desarrollo según el mejor modelo estimado (RR e IC95%).</i>	64

Tabla 19. Variación del puntaje de los tres dominios de la prueba Bayley III según el mejor modelo estimado (coeficiente β e IC95%).

66

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. EXAMEN OFTALMOLOGICO	88
ANEXO 2. AUTORIZACIÓN PARA TOMA Y USO DE FOTOGRAFÍAS O GRABACIONES AUDIOVISUALES – <i>Iniciativa ZEN</i> –	89
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN – INICIATIVA ZEN	93
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN – PROYECTO ZIKAALLIANCE	101
ANEXO 5. CARTA AUTORIZACION CEINCI UIS	109

ABREVIATURAS

AV: Agudeza visual

ARN: Ácido ribonucleico

CDC: Centro de Control y Prevención de enfermedades

CEINCI-UIS: Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

iZEN: Iniciativa ZEN

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NS: Proteínas no estructurales

OBI: Oftalmoscopia Binocular Indirecta

OMS: Organización mundial de la salud

OPS: Organización panamericana de la salud

PRNT: Prueba de neutralización por reducción de placas

prM: Precursor de proteína de membrana

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

RNM: Resonancia magnética

SNC: Sistema nervioso central

STORCH: Sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple

VZ: Virus Zika

ZEN: Zika en embarazadas y neonatos

RESUMEN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES OCULARES EN RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS AL VIRUS ZIKA Y SU CORRELACIÓN CON EL NEURODESARROLLO*

AUTOR: LUZ ANDREA AGUILAR LÓPEZ**

PALABRAS CLAVE: VIRUS ZIKA, EMBARAZO, MICROCEFALIA, AFECTACIÓN OCULAR, NEURODESARROLLO.

DESCRIPCIÓN:

La exposición perinatal al virus Zika (VZ) se ha asociado con el síndrome de Zika congénito. A la fecha, se desconoce el impacto de las afectaciones oculares y en el neurodesarrollo de la exposición prenatal al VZ.

Objetivo: Identificar las alteraciones oculares de niños expuestos prenatalmente al VZ, con y sin microcefalia, y su correlación con el neurodesarrollo.

Estudio de cohorte prolectiva realizado entre febrero 2016 y abril 2020. Se incluyeron hijos sobrevivientes de madres incluidas en la cohorte iZEN Fase I y ZikAlliance. La exposición se definió por la presencia de al menos una RT-PCR positiva en la madre o en recién nacido. Los pacientes recibieron valoración oftalmológica y del neurodesarrollo. Los evaluadores desconocían el dato de exposición prenatal al VZ.

Se incluyeron 253 pacientes, 181 pertenecieron al grupo de no exposición y 72 niños al grupo expuesto. La prevalencia de alguna afectación ocular en el grupo expuesto y con microcefalia fue de 55,5% y de 15,9% para aquellos sin afectación del perímetro cefálico. El hallazgo más frecuente en el grupo expuesto fue estrabismo y la descripción de ceguera cortical. La principal alteración del neurodesarrollo en el grupo expuesto fue el retraso del desarrollo global. El análisis del impacto de las diferentes variables sobre el puntaje de los tres dominios del neurodesarrollo mostró que la presencia de compromiso ocular es el factor que más afecta de forma adversa el puntaje de los dominios evaluados.

La exposición prenatal al VZ puede generar afectación ocular y del neurodesarrollo independiente de la presencia de microcefalia. El tener compromiso ocular generará peores desenlaces del neurodesarrollo. Se requiere hacer seguimiento a largo plazo de los pacientes con antecedente de exposición al VZ.

* Trabajo Grado

** Facultad Salud. Escuela Medicina. Director: Luis Alfonso Pérez Vera. Pediatra Neonatólogo. Codirector: Juan Carlos Serrano Camacho. Médico Oftalmólogo

ABSTRACT

TITLE: OCULAR ALTERATIONS IN NEWBORNS EXPOSED TO ZIKA VIRUS AND ITS CORRELATION WITH NEURODEVELOPMENT.*

AUTHOR: LUZ ANDREA AGUILAR LOPEZ**

KEY WORDS: Zika virus, Pregnancy, Microcephaly, Eye involvement, Neurodevelopment.

DESCRIPTION:

Perinatal exposure to Zika virus (VZ) has been associated with congenital Zika syndrome. To date, the impact of ocular and neurodevelopmental effects of prenatal exposure to VZ is unknown.

To identify the ocular alterations of children exposed prenatally to VZ, with and without microcephaly, and its correlation with neurodevelopment.

Prolective cohort study conducted between February, 2016 and April, 2020. Surviving children of mothers included in the iZEN Phase I and ZikAlliance cohort were included. Exposure was defined by the presence of at least one positive RT-PCR in the mother or newborn. Patients received ophthalmological and neurodevelopmental evaluation. The evaluators were unaware of exposure to VZ status.

253 patients were included, 181 belonged to the non-exposure group and 72 children to the exposure group. Prevalence of some ocular involvement in the exposed group with microcephaly was 55.5%, and 15.9% for those without microcephaly. The most frequent finding in the exposed group was strabismus and cortical blindness. The main neurodevelopmental alteration in the exposed group was global developmental delay. The analysis of the impact of the different variables on the score of the three neurodevelopmental domains showed that the presence of ocular compromise is the factor that most adversely affects the score of these domains.

Prenatal exposure to VZ can generate ocular and neurodevelopmental involvement, independent of the presence of microcephaly. Having ocular involvement will generate worse neurodevelopmental outcomes. Long-term follow-up of patients with a history of VZ exposure is therefore required.

* Graduation Project.

** Health Faculty, School of Medicine. Director: Luis Alfonso Pérez Vera, Neonatologist. Codirector: Juan Carlos Serrano Camacho, Pediatric Ophthalmologist

INTRODUCCIÓN

La infección por VZ es una de las tres principales arbovirosis que circulan simultáneamente en Colombia. Su transmisión puede darse a través de diferentes mecanismos, siendo la forma vectorial la más conocida y la vertical la que viene cobrando mayor interés dado el impacto perinatal y neonatal que ha generado. En Colombia, el primer caso autóctono se registró en septiembre 2015, con documentación posterior de Zika congénito en agosto 2016, tres meses antes que el Ministerio de Salud de Brasil y la OMS hicieran la alerta epidemiológica y restringieran el embarazo durante la epidemia de Zika.

La transmisión perinatal se ha registrado por vía transplacentaria y por leche materna; sin embargo, esta última carece de certeza, al no tener el sustento de replicación y capacidad infectante del virus al estar en esta secreción. La infección maternofetal puede darse en cualquier momento del embarazo, incluso siendo la madre asintomática.

El mecanismo fisiopatológico es aún desconocido: se cree que el virus infecta las células dendríticas cerca del sitio de la inoculación para luego extenderse a los ganglios linfáticos y al torrente sanguíneo. A nivel del sistema nervioso central, parece tener un efecto inhibitor sobre la proliferación y diferenciación de células progenitoras neurales corticales.

Las manifestaciones clínicas neonatales se agrupan en el síndrome de Zika congénito. Las alteraciones incluyen bajo peso al nacer y una constelación de trastornos del sistema nervioso: microcefalia con calcificaciones intracerebrales, alteración de la migración neuronal, lisencefalia, dilatación ventricular, ausencia del cuerpo calloso, hiperreflexia, además de cutis girata y artrogriposis. Si entendemos al sistema ocular como extensión del sistema nervioso central se hace clara la posibilidad de observar también alteraciones a este nivel.

Dado que la exposición *in utero* genera un espectro de enfermedad variable y aún no bien documentado, se abre la necesidad de buscar alteraciones tanto oculares como del neurodesarrollo aún en ausencia de anomalías en el perímetro cefálico. Para solventar este vacío del conocimiento se desarrolló este estudio con el objetivo de determinar si la exposición al VZ pudiera estar asociada a la afectación ocular, además de conocer si dicha exposición pudiera asociarse al impacto sobre el neurodesarrollo independiente de la presentación de microcefalia.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Generalidades sobre virus ZIKA

1.1.1 Aspectos virológicos. El VZ es un arbovirus de la familia *Flaviviridae* (la misma familia de los virus de la fiebre amarilla, dengue, virus del Nilo occidental, encefalitis transmitida por garrapatas y encefalitis japonesa). (Faye , y otros, 2014). Es un virus ARN monocatenario de sentido positivo, con envoltura icosaédrica, que se transmite principalmente de forma vectorial a través de la picadura de mosquitos de la familia *Culicidae* y del género *Aedes*, de los que cabe resaltar *Aedes aegypti* (responsable de la trasmisión urbana), *Aedes polynesiensis*, *Aedes albopictus* y *Aedes hensilli* (identificado durante la epidemia de Zika en la isla de Yap en 2007, en Micronesia). (Ioos , y otros, 2014)

El virus fue aislado por primera vez en 1947 en un mono Rhesus de una estación de vigilancia de fiebre amarilla en el bosque de Zika (Uganda) (Petersen , Jamieson , Powers , & Honein , 2016) (Dick , 1952), de donde se origina su nombre. En el año 2007, mediante secuenciación del genoma se documento que estaba constituido por 10794 nucleótidos que codifican 3419 aminoácidos (Kuno & Chang, 2007) y expresan tres proteínas estructurales (de cápside, de membrana y de envoltura) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) (Cabezas & García , 2017).

1.1.2 Incidencia. La primera manifestación de enfermedad humana se registró en 1952, posterior a este brote solo se realizó la descripción de 13 casos en el transcurso de los siguientes 57 años. En 2007 se presentó un aumento significativo de la incidencia de primoinfecciones

cuando se dieron 5000 infecciones en una población de 6700 habitantes en la isla de Yap en Micronesia (Gebre , Forbes , & Gebre , 2016). Posteriormente, nuevos casos fueron reportados en 2013 en la Polinesia francesa y en 2014 en Nueva Caledonia (Duffy , y otros, 2009), la Isla de Pascua (Tognarelli , y otros, 2016) y las Islas Cook (Roth, y otros, 2014).

La infección por VZ en América se presentó por primera vez en la isla chilena de Pascua en 2014, para posteriormente documentarse en Brasil a principios del 2015 (Ventura , y otros, 2016). Entre los meses de febrero y junio de ese año se reportaron 14835 casos de una enfermedad exantemática aguda de causa no clara en Salvador de Bahía (la tercera ciudad más grande de Brasil) (Organización Panamericana de la Salud, 2015). Para finales del 2015 el virus se había identificado en al menos 14 estados brasileños, con un estimado de 440000 a 1300000 casos sospechosos (Hennessey , Fischer, & Staples , 2016). En noviembre del 2015 el Ministerio de Salud del Brasil y la OMS emitieron la alerta epidemiológica entre la asociación de la infección materna intrauterina con malformaciones congénitas y síndromes neurológicos (Organización Panamericana de la Salud, 2015). Según registros de la OMS y OPS para el 4 de enero de 2018 habían 3720 casos de defectos congénitos asociados con la infección por VZ en las Américas, 248 de los cuales estaban registrados en Colombia (Pan American Health Organization / World Health Organization., 2018).

Los primeros casos en Colombia se presentaron en la costa caribe (Cartagena y Turbaco) en septiembre de 2015; esta región terminó contribuyendo con 20297 casos sospechosos entre las semanas epidemiológicas 40 de 2015 y 03 de 2016, 1050 de ellos confirmados por laboratorio (Salud IN de Boletín epidemiológico semanal., 2017). Para la semana epidemiológica 08 de 2016, los territorios con más de mil casos reportados fueron Norte de Santander (8115), Huila (5048), Tolima (4052), Valle del Cauca (3853), Barranquilla (3760), Cundinamarca (3611), Córdoba

(2768), Santa Marta (1751), Atlántico (1703), Sucre (1428), Cesar (1147) y San Andrés (1033) (Ambiental R, 2016). Es de recalcar que a pesar de que Santander no tuvo una incidencia representativa en la fase epidémica de la enfermedad, si lo hizo en la postepidémica, en donde para la semana epidemiológica 52 del 2017 se ubicó entre las primeras 10 entidades territoriales con mayores tasas de incidencia, inclusive superando la incidencia nacional que para ese año fue de 6,28 casos por 100.000 habitantes de la población en riesgo (Instituto Nacional de Salud , 2018)

El primer caso detectado en Estados Unidos se presentó en Texas en un viajero proveniente de Latinoamérica (Mc Carthy , 2016). Datos de este país al 23 de noviembre de 2016, indicaron que hubo 4444 casos confirmados de virus Zika notificados a ArboNET, 36 de ellos secundarios a transmisión sexual y 182 adquiridos localmente en Florida, donde la transmisión autóctona se reportó por primera vez en julio de 2016 (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2017). El pico del brote ocurrió en agosto 2017, y 6 meses después se evidenció su impacto neonatal (Smoots , y otros, 2020). La prevalencia de defectos congénitos aumentó cuatro veces entre enero y marzo de 2017 en comparación con el mismo periodo en 2016, siendo máxima para febrero 2017 con 7 casos por cada 1000 nacidos vivos (Smoots , y otros, 2020). Posterior a esta fecha ha ocurrido un descenso paulatino en el número general de casos sospechosos; para inicios de abril del 2020 no había casos reportados de Zika congénito (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2020).

La transmisión del VZ también ha disminuido notablemente en las Américas desde finales de 2016. En Colombia el número de personas que contrajeron la infección durante la epidemia fue de 101 825, de las cuales 18 117 correspondían a mujeres gestantes (Instituto Nacional Salud Gobierno Colombiano, 2017). En comparación, para el III Periodo epidemiológico del 2019 se

reportaron 87 casos entre sospechosos y confirmados, 11 (10,7%) de ellos correspondientes a mujeres en gestación (Instituto Nacional de Salud, 2020).

1.1.3 Mecanismos de transmisión. El ciclo de transmisión incluye tanto los vectores descritos como los reservorios primates. Otras formas de transmisión reportadas incluyen el paso transplacentario y la transmisión sexual (Petersen , Jamieson , Powers , & Honein , 2016), sin datos claros sobre su transmisión a través de lactancia materna (Colts , y otros, 2017) y transfusiones sanguíneas (Musso , y otros, 2014). Otros fluidos corporales en los que se ha podido aislar el virus son orina (Gourinat , O`Connor , Calvez , Goarant , & Dupont - Rouzeyrol , 2015), saliva (Musso , y otros, 2015), semen (Foy , y otros, 2011), líquido amniótico (Sarno , y otros, 2016), (de Noronha , Zanluca , Azevedo , Luz , & dos Santos , 2016) y líquido cefalorraquídeo (De Fatima Vasco Aragao , y otros, 2016).

1.1.3.1 Transmisión vectorial. Se genera a través de diferentes especies de mosquitos del género *Aedes*, no todos teniendo la misma capacidad vectorial (Song , Yun , Woolley , & Lee , 2017). Sin embargo, cabe resaltar que el aislamiento del virus se ha dado ocasionalmente en otros mosquitos, como *Anopheles coustani*, *Culex perfuscus* y *Mansonia uniformis* (Diallo , y otros, 2014), (Faye , y otros, 2013). Este mecanismo de transmisión consta de un ciclo selvático y otro urbano. En el primero, ocurre en áreas boscosas donde hay circulación del virus entre primates no humanos y mosquitos arbóreos; mientras en el ciclo urbano hay transmisión entre humanos y mosquitos urbanos en las ciudades. Ocasionalmente se puede generar enfermedad por la picadura de mosquitos arbóreos directamente a humanos, en situaciones donde el hombre se encuentra en áreas boscosas (Song , Yun , Woolley , & Lee , 2017).

1.1.3.2 Transmisión por transfusión. Descrito por primera vez en hemoderivados en la Polinesia Francesa, en donde a través de cribado molecular en donantes de sangre, se observó que el 2,8% de las muestras fueron positivas para el virus (Musso , y otros, 2015). Los primeros casos confirmados de infección por transfusiones se reportaron en Brasil en 2015; uno de ellos había permanecido en unidad de cuidados intensivos en los tres meses previos a la infección, por lo que hizo poco probable la infección vectorial. Por lo anterior, la Asociación Americana de Bancos de Sangre declaró al virus como agente de alto riesgo e implementó medidas preventivas para controlar la transmisión por transfusión mediante prueba de ácidos nucleicos o inactivación de patógenos de productos sanguíneos (Ali , Wahid , Rafique , & Idress , 2017).

1.1.3.3 Transmisión sexual. Descrita por primera vez en el año 2008 en Colorado, Estados Unidos, cuando un hombre transmitió la infección a su pareja después de haber tenido relación sexual vaginal, previo a la aparición de la enfermedad clínica del hombre, en cuyo caso se observó hematospermia (Foy , y otros, 2011). Un siguiente reporte data del 2011 cuando la esposa de un científico proveniente de Senegal presentó la infección 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 , y otros, 2011). En 2014, otro caso fue descrito en Florencia, Italia: una mujer sin antecedentes de viaje a áreas tropicales durante el año anterior adquirió la enfermedad posterior a tener relaciones sexuales sin protección con su pareja, la cual 20 días atrás había regresado de Tailandia y había presentado la infección (Venturi , y otros, 2016).

A partir del 2016 dado el ascenso en el número de infecciones se generó la alerta sobre la transmisión por esta vía, al reportarse casos en los cuales el único factor de riesgo sería la actividad

sexual con una persona potencialmente infectada ²⁸. Los estudios indican que la transmisión puede darse entre ambos sexos, siendo la dirección más frecuentemente registrada aquella de hombre a mujer (Song , Yun , Woolley , & Lee , 2017).

La duración de la persistencia del virus en el semen es un elemento importante desde el punto de vista de educación a la población, dada la consideración del tiempo en la cual una relación sexual se debe considerar de riesgo para la transmisión de la infección. Aunque este dato no se conoce con exactitud, existen reportes de estudios que han aislado el virus en esta secreción hasta 370 días después de la aparición de la fiebre (Polen , y otros, 2018) (Mead , y otros, 2018), pero con un desprendimiento de partículas virales infecciosas raro pasados los 62 días desde el inicio de la enfermedad (Musso , y otros, 2015).

1.1.3.4 Transmisión perinatal. Incluye la transmisión transplacentaria, durante el parto, durante la lactancia materna y por el estrecho contacto entre la madre y su recién nacido. Sin embargo, a la fecha solo hay evidencia de transmisión del VZ por vía transplacentaria y por leche materna.

1.1.3.4.1 Transplacentaria. Se puede generar a través de varios mecanismos: propagación hematológica directa en el saco gestacional, vías transcelulares o paracelulares trofoblásticas, transporte a través de espermatozoides infectados, colonización uterina pre-embarazo, infección ascendente transvaginal y por procedimientos invasivos durante el embarazo (Bayer , y otros, 2016). En estudios en ratones las placentas infectadas mostraron menor tamaño, así como trofoblastos apoptóticos, dando como resultado la pérdida de la función de barrera placentaria y conduciendo

a la infección fetal (Miner , y otros, 2016), así como a RCIU (Quicke , y otros, 2016), (Grant , y otros, 2016).

En lo que respecta a humanos, se ha comprobado la capacidad del virus de atravesar la placenta e infectar el tejido nervioso del feto mediante la detección del virus tanto por PCR como por microscopía electrónica en placenta, líquido amniótico y en cerebro fetal de forma concomitante (Petersen , Jamieson , Powers , & Honein , 2016) (Calvet , y otros, 2016). Un estudio *in vitro* permitió establecer que el VZ es capaz de acceder al compartimento fetal evadiendo las vías de señalización antiviral propias del hospedero tales como interferón de tipo I y de tipo III en macrófagos placentarios y en el sincitiotrofoblasto a través de la degradación del factor de transcripción STAT2 por la proteína no estructural NS5 (Lazear , y otros, 2016), (Rossi , y otros, 2016).

1.1.3.4.2 Lactancia materna. En la literatura hay descripción de seis casos en los que se detectó ARN de VZ en la leche humana, incluidos cuatro en los que se logro aislar el virus (Jeffrey R. Wozniak, 2019). Los datos registran partículas infecciosas hasta 14 días en calostro y 32 días en la leche humana (Sotelo , y otros, 2017), sin embargo, en ningún caso se pudo descartar otras vías de transmisión, ni determinar la capacidad del virus para replicarse y ser infectante. Lo anterior, impide establecer la transmisión potencial por leche materna, aun más en países como Colombia, donde el Aedes es endémico en la mayor parte del territorio nacional y la transmisión vectorial debería descartarse en primera instancia.

Al respecto la OMS recomienda que las madres con infección posible o confirmada por VZ continúen con lactancia materna, esto por los múltiples beneficios de la leche materna frente al

riesgo potencial de transmisión (World Health Organization, 2016). Se requieren estudios más rigurosos para determinar el verdadero riesgo de transmisión (Jeffrey R. Wozniak, 2019).

1.1.4 Fisiopatogenia. A la fecha no es completamente claro el mecanismo por el cual el virus es capaz de generar enfermedad. 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, aunque no está claramente definida, se extrapola a datos de biología molecular descritos para otros flavivirus, considerando que se produce en el citoplasma celular (Cabezas & García, 2017), (Asnis & Crupi, 2007). En el retículo endoplásmico ocurre el ensamblaje de los viriones inmaduros y una vez en el aparato de Golgi se genera la escisión de prM, para producir la proteína M, la cual le confiere madurez; finaliza el ciclo celular al salir por exocitosis de la célula infectada (Cabezas & García, 2017), (Asnis & Crupi, 2007).

A nivel del SNC, estudios de cerebro de ratones han evidenciado cómo después de la inoculación del virus en fetos se genera un efecto inhibitorio sobre la proliferación y diferenciación de células progenitoras neurales corticales (Wu, y otros, 2016), (Zhang, y otros, 2016). Un modelo *in vitro* sobre células progenitoras neurales humanas describe que una vez infectadas, el VZ es capaz de afectar el 90% de la población en un lapso de 3 días, generando afectación del ciclo celular y aumento en la apoptosis (Tang, y otros, 2016), con la consecuente disminución de la población de neuronas corticales y de células progenitoras del prosencéfalo dorsal (Cugola, y otros, 2016). De lo anterior, es posible inferir que la disminución de estas poblaciones celulares evidenciadas *in vitro*, pueden darse también *in vivo*, explicando el compromiso del neurodesarrollo en los casos de infección vertical, especialmente cuando esta se produce más temprano en la gestación.

1.1.5 Manifestaciones clínicas. Se estima que el periodo de incubación de la enfermedad es de 3 a 14 días, encontrándose que hasta el 80% de los casos cursan asintomáticos (Cugola , y otros, 2016). En caso de presentar manifestaciones clínicas, las alteraciones más frecuentes son fiebre, erupción maculopapular pruriginosa que compromete palmas y plantas, conjuntivitis no purulenta, mialgias y artralgias. Otras manifestaciones clínicas observadas en la infección aguda por VZ incluyen hematospermia (Foy , y otros, 2011), (Musso , y otros, 2015), dificultades auditivas (Tappe , y otros, 2015), trombocitopenia y hemorragia subcutánea⁵⁸. Dentro de las complicaciones neurológicas y perinatales se ha descrito la presencia de neuropatía motora axonal aguda del subtipo del síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia respectivamente, evidenciando así el neurotropismo del virus (Cao-Lormeau, y otros, 2016). En lo que respecta al compromiso neonatal secundario a la transmisión vertical, la manifestación característica se aprecia en el llamado síndrome de Zika congénito, el cual ocurre en el 5-14% de los expuestos (Musso , Ko , & Baud , Zika virus infection — After the pandemic., 2019). Su expresión incluye bajo peso al nacer, microcefalia (presente en el 4-6%) con calcificaciones intracerebrales, además de agiria, paquigiria, lisencefalia, dilatación ventricular, y ausencia del cuerpo calloso dentro de los hallazgos del SNC (Song , Yun , Woolley , & Lee , 2017), (Coronell-Rodríguez , y otros, 2016), (del Campo , y otros, 2017). Otras alteraciones descritas son hiperreflexia, cutis girata, alteraciones oculares, artrogriposis y malformaciones en piel (Coronell-Rodríguez , y otros, 2016). La mortalidad neonatal, atribuible a infección por VZ, en la primera semana de vida se documenta alrededor del 4 a 7% (Musso , Ko , & Baud , Zika virus infection — After the pandemic., 2019).

1.1.5.1 Zika, microcefalia y neurodesarrollo. La microcefalia en términos generales se define como la circunferencia occipitofrontal que está dos o más desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional y cronológica y el género; se considera que ésta es severa cuando es mayor de tres desviaciones estándar por debajo de la media (Ashwal, Michelson , Plawner , & Dobyns , 2009), (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Se clasifica en primaria y secundaria según el momento en el cual ocurre la alteración. La microcefalia primaria puede detectarse antes de las 36 semanas de gestación. Esta ocurre por fracaso o reducción de la neurogénesis, por insultos prenatales destructivos o por procesos degenerativos muy tempranos, lo que genera una disminución del número total de neuronas. La microcefalia secundaria es causada por cualquier insulto en el desarrollo y la función del SNC, generando que exista una disminución en el número de procesos dendríticos y conexiones sinápticas (De Carvalho , De Carvalho , Fugaca , Dosris , & Biscaia , 2016). Su etiología puede ser infecciosa, por factores genéticos, ambientales, maternos, e incluso idiopática (De Carvalho , De Carvalho , Fugaca , Dosris , & Biscaia , 2016). Genera una gran repercusión por el déficit en el crecimiento cerebral ⁶⁵ y sus consecuentes alteraciones en el neurodesarrollo.

Mediante pruebas de laboratorio con ratones, se ha podido establecer la relación entre la infección y la microcefalia (De Carvalho , De Carvalho , Fugaca , Dosris , & Biscaia , 2016). El periodo gestacional de mayor riesgo para el desarrollo de microcefalia es el primer trimestre de embarazo, dado que es en este momento donde ocurre la formación de la mayoría de estructuras del SNC ^{66,67}. Estudios han sugerido que el riesgo de presentación por VZ es similar al riesgo que se presenta en el síndrome congénito de rubéola (Nishiura , y otros, 2016), pero siendo mucho más severa cuando se compara con otras patologías infecciosas (De Carvalho , De Carvalho , Fugaca , Dosris , & Biscaia , 2016).

Otro aspecto a recalcar es que incluso con perímetro cefálico normal al nacimiento, los pacientes con infección congénita por VZ pueden desacelerar el crecimiento cerebral y convertirse en microcefalia antes de los 6 meses de vida (van der Linden , y otros, 2016). Estudios más recientes han dilucidado que la afectación cerebral no se limita a la afectación del perímetro cefálico, sino que pudiesen existir las otras alteraciones del SNC aún en ausencia de microcefalia (van der Linden , y otros, 2016), (Aragao , y otros, 2017), (Brasil , Pereira , Moreira , Nogueira , & Damasceno, 2016), (Franca , Schuler Faccini , Oliveira , Henriques , & Carmo , 2016).

Si bien existe una publicación que muestra como los hijos de madres infectadas por VZ, incluso con examen físico neonatal normal, tuvieron al menos una anomalía del desarrollo neurológico (Vol , y otros, 2018), no hay claridad sobre el impacto que la exposición al VZ generaría sobre el neurodesarrollo. Se estima que al ser un virus con tropismo sobre el SNC, la afectación de áreas como el hipocampo pudiera reflejar alteraciones de aprendizaje, memoria y respuesta al estrés, además del inicio temprano de convulsiones (Roach & Alcendor , 2017), (Kempermann , y otros, 2018); sin embargo, no existen estudios que establezcan esta relación.

1.1.6 Diagnóstico de la infección por VZ. El diagnóstico de la infección se basa en la detección de ARN viral en muestras de sangre recogidas en los primeros cinco a siete días después del inicio de los síntomas, siendo también posible su identificación a través del análisis de orina, el cual nos ofrece mayor número de días para su detección (aproximadamente 20 días) (Gourinat , O'Connor , Calvez , Goarant , & Dupont - Rouzeyrol , 2015) (Korhonen , y otros, 2016). En cuanto al uso de anticuerpos, existe positivización de IgM hacia el tercer día de infección (manteniéndose positiva incluso más allá de las 12 semanas (Oduyebo , y otros, 2016) y de IgG a los 10 días. Por lo anterior, el CDC recomienda realización de serologías en mujeres embarazadas que realizan un viaje a zonas endémicas (12 semanas tras el viaje), resaltando la posibilidad de

falsos positivos debido a respuesta cruzada con otros flavivirus (Hayes , 2009) (Papageorghiou, y otros, 2016). En estos casos, se deberá realizar PRNT específica para VZ, considerándose infección por Zika títulos mayores de 10 (Staples , y otros, 2016).

En lo que respecta al hijo de madre con sospecha o diagnóstico de infección por VZ, el CDC establece que ameritará estudio RT-PCR e IgM de sangre y LCR, este último solo en caso de documentarse alguna malformación del SNC (Staples , y otros, 2016). Se considera infección congénita, todo recién nacido con IgM positiva, en quien a su madre por PRNT, se confirmó IgM para VZ positiva, o en quien exista RT-PCR positiva en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o líquido amniótico (Staples , y otros, 2016). La documentación de IgG positiva no hace diagnóstico neonatal dado que esta podría ser de origen materno al tener la capacidad del paso transplacentario. Para Colombia, el diagnóstico de Zika congénito esta definido por la presencia de RT-PCR positiva en sangre del cordón umbilical o por inmunohistoquímica en análisis histopatológico (Pinilla Farias , Ospina Martinez , Prieto Alvarado, & Garcia O , 2017). Para los pacientes que cumplan con caso sospechoso de síndrome neurológico asociado a Zika se deberá tomar muestra de LCR para procesamiento de RT-PCR, confirmando su diagnóstico en caso de ser positivo (Melorose , Perroy , & Careas , 2015).

1.2 Infección Por Virus Zika Y Alteraciones Oculares

1.2.1 Manifestaciones oculares. Existe una correlación entre la incidencia de afectación ocular con el trimestre de infección materna, siendo más frecuente en hijos de aquellas madres con infección durante el primer trimestre (Marquezan , y otros, 2018) (Ventura C. , y otros, 2016) y, en aquellos con microcefalia más severa. Se estima que hasta el 50% de los bebés con microcefalia

atribuida a VZ tienen algún hallazgo ocular anormal (van der Linden , y otros, 2016). Los estudios realizados al respecto se basan en el uso de herramientas que incluyen biometría ocular, oftalmoscopia indirecta y tomografía de coherencia óptica (Ventura C. , y otros, 2016).

Dichas alteraciones se han clasificado en aquellas que generan cambios a nivel del segmento anterior y aquellas otras del segmento posterior, siendo este último el lugar de alteración más frecuentemente encontrado (Ventura C. , y otros, 2016), (Marquezan , y otros, 2018). De las manifestaciones oculares de la infección por Zika cabe mencionar el componente retiniano: atrofia o cicatrización, discontinuación de la zona elipsoide e hiperreflexión subyacente al epitelio pigmentario, cambios pigmentarios, retinopatía hemorrágica y anomalías en su vasculatura^{11,82,85,86}. A nivel del nervio óptico se describe hipoplasia del nervio óptico, palidez y aumento de la excavación del disco óptico (Petersen , Jamieson , Powers , & Honein , 2016), (Dick , 1952), (Cabezas & García , 2017), (Korhonen , y otros, 2016). Otras alteraciones incluyen: coloboma del iris, subluxación del cristalino, catarata, glaucoma, calcificaciones intraoculares, microftalmía y otros trastornos neuro-oftálmicos como la parálisis de los nervios oculomotor y abducens, que originan exotropía con alteraciones pupilares y endotropía respectivamente (Marquezan , y otros, 2018). Dentro de todo este espectro clínico, también se ha descrito la presencia de nistagmus, y defectos de refracción (Organización Panamericana de la Salud, 2015), (Brasil , Pereira , Moreira , Nogueira , & Damasceno, 2016), (Roach & Alcendor , 2017), (Ventura C. , Maia , Bravo Filho , Gois , & Belfort, 2016), incluso en ausencia de patología intraocular (Aragao , y otros, 2017), (Roach & Alcendor , 2017), (Ventura , y otros, 2017).

Se desconoce el mecanismo por el cual el VZ genera afectación ocular. Se postula que si bien la barrera hemato-retiniana genera un aislamiento del globo ocular a las infecciones sistémicas, los flavivirus, por inflamación local, tienen la capacidad de generar aumento de la permeabilidad

(Roach & Alcendor , 2017) (Singh , y otros, 2017), con la consiguiente infección de células endoteliales retinianas y por ende, el compromiso a este nivel (Singh , y otros, 2017). Otra posible vía sería por transporte axonal a través del nervio óptico (Van Den Pol , Mao , Yang , Ornaghi , & Davis , 2017), (Aleman , y otros, 2017), lo que lleva a pérdida de la capa de células ganglionares, mal desarrollo foveal y anormalidades coriorretinianas centrales (de Oliveira Dias , y otros, 2018), mecanismo acorde con el neurotropismo del virus.

Si bien los primeros estudios de afectación ocular muestran el panorama de los niños que nacen con microcefalia (Ventura C. , y otros, 2016), (De Paula Freitas , y otros, 2016), (de Paula Freitas , y otros, 2017), (Vercosa , y otros, 2017), (Ventura , y otros, 2017), finalizando el año 2016 el análisis también contempla a aquellos pacientes con perímetro cefálico normal (Tsui , y otros, 2018), (Tsui , y otros, 2018), (Zin , y otros, 2017). A partir de esta fecha se documenta que la exposición prenatal al virus, independiente de la presencia de microcefalia, también se asocia a afectación ocular, con una proporción equivalente de las estructuras comprometidas vista en aquellos niños con microcefalia.

Datos de población colombiana no son muy divergentes a los descritos en Brasil. En un reporte de casos recolectados desde octubre del 2015 hasta junio 2016, el total de los pacientes presentaron compromiso ocular bilateral. El hallazgo más frecuente encontrado fue a nivel del segmento posterior con el moteado pigmentario de la retina descrito en 27 pacientes de los 43 evaluados. A nivel anterior sobresale la descripción de glaucoma congénito en el 12% de la población estudiada (Yepez , y otros, 2017). Datos más recientes, datan de estudios de abril 2018 y julio 2019, en donde el primero de ellos evaluó 3 niños con potenciales visuales evocados (Sanz Cortes , y otros, 2018), y el otro 118 niño con oftalmoscopia indirecta ¹⁰⁰. De este último, se

documentó excavación del nervio óptico, exotropía y disminución de la agudeza visual como los hallazgos más frecuentes.

De las últimas publicaciones, cabe mencionar el estudio que se realizó en Río de Janeiro, durante junio 2015 y diciembre 2016, tiempo de epidemia para esta ciudad y que además constituye el estudio con valoración oftalmológica más grande hasta el momento (Tsui , y otros, 2018). En el se incluyeron 224 pacientes, los cuales recibieron valoración oftalmológica al nacer y cada 3 meses, documentándose que los pacientes con RT-PCR positiva presentaban afectación ocular de forma más frecuente. 5 pacientes mostraron afectación ocular incluso en ausencia de microcefalia y sin ninguna otra afectación del SNC, lo cual respalda los hallazgos de otras publicaciones que determinan que el compromiso ocular no depende exclusivamente de la afectación en SNC.

1.2.2 Diagnóstico de alteraciones oculares. El estudio de alteraciones oculares en recién nacidos con microcefalia secundaria a infección por VZ ha utilizado biometría ocular, potenciales evocados visuales, oftalmoscopia indirecta y tomografía de coherencia óptica como herramienta diagnóstica (Ventura C. , y otros, 2016).

En lo que respecta a oftalmoscopia indirecta (Doshi & Harvey , 2005), la técnica binocular es de elección en el paciente pediátrico, en donde mediante el uso de lentes indirectas entre el foco emisor de la luz y el ojo observado permite evaluar el fondo del globo ocular, en algunos casos con necesidad de dilatación pupilar. Su análisis requiere que el operador correlacione la anatomía y la patología con la interpretación de una imagen retiniana invertida. El clínico trabaja a 20-50 cm del paciente logrando una ampliación de 4-5X que puede ser aumentada ligeramente si se acerca más a éste. La principal desventaja de esta técnica es la falta de estereopsis; sin embargo,

el movimiento lateral para inducir paralelaje, puede proporcionar ideas sobre la percepción de profundidad.

Actualmente, el CDC recomienda que todos los niños con infección confirmada por Zika o clínica sugestiva de esta deben recibir un examen oftalmológico antes del primer mes de vida, siendo necesario el seguimiento a los 3 meses, incluso en aquellos con un primer examen oftalmológico normal. Este segundo examen debe incluir además evaluación de la agudeza visual, mediciones de presión intraocular, examen con lámpara de hendidura y fondo de ojo (August , 2016).

1.3 Lineamientos del ministerio de salud y protección social y el instituto nacional de salud de Colombia (Melorose , Perroy , & Careas , 2015) (Salud Mds y Proteccsin De , 2015)

Dada la epidemia que se generó en nuestro país entre los años 2015 y 2016 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.

1.3.1 Caso sospechoso por clínica. Aquella mujer en estado de embarazo que presente uno o cualquier combinación de síntomas que incluyen exantema, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, artralgias, mialgias, cefalea, dolor retro-ocular, adenopatías o malestar general, sintomatología no explicada por otras condiciones médicas y que haya estado en lugares a menos de 2200 metros sobre el nivel del mar o en países con o sin circulación confirmada de este virus.

1.3.2 Caso confirmado por clínica. Población gestante procedente de municipios con transmisión por Zika confirmada: Gestante que haya estado en los últimos 15 días antes del inicio de síntomas en lugares a menos de 2200 metros sobre el nivel del mar con confirmación de circulación autóctona del VZ y que presente uno o cualquier combinación de síntomas que incluyen exantema, fiebre, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, artralgias, mialgias, cefalea, dolor retroocular, adenopatías, o malestar general. Estas manifestaciones no deben explicarse por otras condiciones médicas.

1.3.3 Caso confirmado por laboratorio. Caso sospechoso o asintomático con resultado positivo para VZ mediante RT-PCR en matrices biológicas.

1.3.4 Caso descartado. Caso sospechoso al que se le tomó muestra para laboratorio dentro de los tiempos establecidos para detección del virus y presentó resultados negativos para VZ o a quien se le hizo seguimiento con ultrasonido fetal durante el transcurso del embarazo sin que se observara anomalías del SNC ni trastornos del desarrollo en el seguimiento postnatal.

1.3.5 Seguimiento de mujeres gestantes y sus recién nacidos. En los casos de mujeres gestantes con cuadro clínico sospechoso, o confirmado de infección por VZ, se debe realizar una primera ecografía temprana, otra entre las semanas 11 a 14 y una tercera a la semana 20, repitiéndola cada 4 semanas, hasta la documentación de microcefalia. Posterior a este hallazgo, el seguimiento ecográfico dependerá del manejo que señale el médico gineco-obstetra tratante. En lo que respecta a los recién nacidos, los pacientes en quienes mediante ecografía transfontanelar se documente microcefalia, calcificaciones, ventriculomegalia, anormalidades de desarrollo cortical,

hipoplasia del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo o lesiones de sustancia blanca deberán recibir un programa de rehabilitación. Se deberá realizar una primera evaluación ocular y audiológica antes del alta (entre 48 y 72 horas), con un primer control de seguimiento hacia los 3 meses de vida, momento en el cual se deberá adicionar estudio de otoemisiones acústicas.

En cuanto al seguimiento del neurodesarrollo los lineamientos nacionales establecen valoración por Pediatría como mínimo para los controles del mes, y los meses 2, 3, 6, 9 y 12 del nacimiento. En niños con anomalía del SNC deberá contar con valoración por Neuropediatría a los 3, 12 y 24 meses y con resonancia magnética a los 24 meses. También se debe garantizar el apoyo social y educativo para familiares y cuidadores primarios, con el objetivo de involucrarlos en el proceso de rehabilitación e incentivándolos a la asistencia de los seguimientos programados.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Identificar y describir las alteraciones oculares y del neurodesarrollo en niños con y sin microcefalia, hijos sobrevivientes de madres con clínica sugestiva de Zika durante el embarazo que hacen parte de *La iZEN Fase I* (NCT02943304) y de niños productos de madres que hacen parte de *La Cohorte ZikAlliance* (NCT03188731).

2.2 Objetivos específicos

- Describir cuales son las alteraciones oculares de recién nacidos expuestos prenatalmente al VZ.
 - Establecer si hay diferencia en la prevalencia de lesiones oculares entre niños expuestos *in utero* al Zika con y sin lesión del SNC.
 - Establecer si hay diferencia en la prevalencia de alteraciones en el neurodesarrollo entre niños expuestos *in utero* al Zika con y sin lesión del SNC.
 - Explorar la correlación entre lesiones oculares y el neurodesarrollo de estos niños.
 - Establecer si hay diferencias en prevalencia de alteraciones oculares en niños con exposición *in utero* confirmada con aquellos en quienes se les descarto.

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

La *Iniciativa ZEN* es una línea de investigación en la que se aborda la fuerza de asociación y el impacto que tiene la infección perinatal por Zika sobre desenlaces maternos y neonatales, evaluados en la *Fase I* y *II* respectivamente. La *Fase I* incluyó gestantes, quienes durante el embarazo presentaron síntomas compatibles con infección por el VZ o en quienes a pesar de ser asintomáticas presentaron seroconversión con IgM para VZ o tuvieron un RT-PCR para VZ positivo. Acorde al momento de presentación de los síntomas, la certeza diagnóstica se hizo mediante toma de RT-PCR de suero o de orina, o de líquido amniótico en caso de documentarse afectación del SNC fetal. La *Fase II* incluyó aquellos hijos de madres incluidas en la *Fase I*, a quienes se les hizo toma de RT-PCR en sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento o en LCR si presentaron alteración del SNC. La *cohorte ZikAlliance* por su parte, corresponde a madres gestantes a quienes durante el control habitual de su embarazo se evaluó la presentación de síntomas compatibles con infección por el VZ, y cada 4 meses y al finalizar el embarazo se hizo toma de RT-PCR para Zika. A todos los niños, independiente de la cohorte que provinieran, se les evaluaron desenlaces dados por la presencia de alteraciones cerebrales (microcefalia y calcificaciones), así como como alteraciones del neurodesarrollo postnatal, de la visión o la audición, independiente de la presencia de anomalías del SNC fetal.

Nuestro estudio anidó a la *Fase II* de la *Iniciativa ZEN* y a La *Cohorte ZikAlliance*. Se trata de un estudio descriptivo tipo cohorte donde la captación de los datos se hizo de manera individual y prolectiva en la medida en que los pacientes pertenecientes a la cohortes mencionadas asistieron

a la valoración oftalmológica y del neurodesarrollo. El periodo de evaluación fue desde febrero 2016 hasta abril 2020.

La exposición se definió como la presencia de RT-PCR positiva en la madre gestante para VZ o cuando el resultado neonatal, fuese positivo, independientemente de los resultados maternos.

3.2 Población Objeto

Niños hijos de madre con infección confirmada por VZ durante el embarazo.

3.2.1 Criterios de inclusión. Niños pertenecientes a la Cohorte de la *Iniciativa ZEN Fase II* y niños productos de madres que hacen parte de la Cohorte *ZikAlliance*.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Recién nacido con síndromes genéticos asociados, según concepto por parte del Pediatra tratante.
- Recién nacido en quien al nacer se estableció microcefalia, calcificaciones cerebrales, disgenesia del cuerpo caloso, disgenesia del vermis, y/o ventriculomegalia y además presentó infección STORCH.
- Hijos de madres que no garantizarán el seguimiento de los recién nacidos hasta los 18 meses de vida.

3.3 Procedimientos

3.3.1 Proceso de captación de los pacientes. Se incluyeron todos los niños pertenecientes a la *Cohorte iZEN Fase II* y *ZikAlliance* que tuvieron al menos una valoración del neurodesarrollo en los primeros 18 meses de edad postnatal. Se tomó consentimiento informado por escrito; se asignó un código a cada paciente a fin de garantizar la privacidad y confidencialidad de los participantes.

3.3.2 Clasificación de los pacientes. Se generaron dos grupos de acuerdo con la certeza diagnóstica de la infección perinatal del VZ mediante RT-PCR.

- Expuestos: Hijos de madres con al menos una prueba positiva para RT-PCR de VZ, ya sea en ella (orina, sangre) o en su hijo (sangre de cordón o líquido cefalorraquídeo).

- No expuestos: Pacientes con pruebas maternas de RT-PCR negativas, así como las hechas en sangre del cordón y de LCR neonatal.

3.3.3 Seguimiento neonatal. Siguiendo los lineamientos del Ministerio de Salud de Colombia, a los pacientes con alteración del SNC (diagnosticado prenatalmente) o en quienes al nacimiento cumplieron con criterios de microcefalia, se les realizó imágenes diagnósticas tales como ecografía transfontanelar y RM cerebral. Dichos estudios diagnósticos se realizaron de acuerdo con la disponibilidad de la herramienta en las distintas instituciones como parte del manejo clínico usual.

3.3.4 Valoración oftalmológica. Independiente de la edad postnatal, los niños de ambas cohortes recibieron una valoración oftalmológica integral en donde se evaluaron los siguientes parámetros (Anexo 1):

- AV: Se realizó mediante evaluación de patrones de fijación, seguimiento y consistencia en esos parámetros. Fue consignada la presencia de asimetría en preferencias, desatención visual u otra alteración.

- Refracción: Se realizó previa dilatación con gotas midriáticas. En los casos en los que se sospechó un defecto refractivo se colocó ciclopléjicos y se repitió la refracción por retinoscopia una vez el paciente estuviera dilatado.

- Segmento anterior: Se evaluaron las estructuras del segmento anterior con biomicroscopio portátil, y se anotó cualquier hallazgo que fuera patológico o inusual.

- Movimientos oculares: Valoración de forias o tropias aplicando técnicas de Hirshberg, krimsky o cover test de acuerdo con el paciente. Se midieron las tropias o forias con prismas y se dejaron consignadas esas medidas en la historia clínica. Se realizó examen de movimientos involuntarios y movimientos supranucleares con cintas optoquinéticas, OKN y VOR.

- Evaluación de segmento posterior. Se realizó siempre bajo dilatación pupilar con OBI. Igualmente se consignaron hallazgos patológicos e inusuales del paciente. Se valoró el polo posterior y periferia.

- Evaluación de anexos. Este examen incluyó la observación con luz directa o biomicroscopio de estructuras perioculares como párpados, pestañas, glándulas etc.

La valoración clínica tuvo en cuenta la edad gestacional al momento del nacimiento, así como la exposición a posibles factores capaces de generar daño ocular. En los casos en los que se

documentó alguna alteración durante la valoración clínica se planteó la realización y uso de otras herramientas diagnósticas. En los casos en los que se requirió estudio electrofisiológico, su análisis no se incluyó en el actual protocolo dado que sale de los alcances del estudio al requerir una edad de evaluación superior a la población estudiada.

Es de recalcar que el evaluador fue un Oftalmólogo Pediatra entrenado en la evaluación del compromiso ocular de infecciones perinatales, incluyendo la infección por VZ. Aunque el evaluador hizo parte del grupo investigador, se aclara que durante el tiempo de evaluación estuvo enmascarado respecto al resultado de las pruebas confirmatorias de infección por Zika con el fin de evitar la introducción de sesgo de revisión durante la ejecución de la prueba. El especialista conoció por historia clínica la presencia de variables congénitas o adquiridas que podrían generar daño estructural y funcional de este órgano de los sentidos. La prematuridad fue una variable que se tuvo en cuenta en la interpretación de los desenlaces evaluados y su análisis estadístico se realizó por estrato de edad gestacional.

En todo paciente con valoración anormal que ameritó seguimiento o la realización de pruebas diagnósticas adicionales fue remitido a su empresa de aseguramiento en salud para que se le brindara atención de acuerdo con el tipo de discapacidad identificada. Todos los informes clínicos de estas valoraciones fueron entregados a los participantes, en formato físico, electrónico o en ambas modalidades, según la preferencia de la familia.

3.3.5 Valoración del neurodesarrollo. Pudieron recibir valoración del neurodesarrollo a los 6, 12 y 18 meses, mediante aplicación de la escala Bayley III. El personal evaluador además de recibir entrenamiento por expertos certificados en Estados Unidos, estuvo enmascarado respecto al resultado de las pruebas confirmatorias para Zika con el fin de evitar la introducción de sesgo

de revisión durante la ejecución de la prueba. Se definió alteración para cada dominio si el puntaje compuesto respectivo era menor de 70 puntos, y retraso del desarrollo global cuando se presentó un dominio menor de 70 puntos o al menos dos dominios estuvieron entre 70 y 76. Todo niño con evidencia de alteración fue remitido a su empresa de aseguramiento en salud para que se le brindara atención de acuerdo con el tipo de discapacidad identificada. Así mismo, independiente de los resultados, todos los informes clínicos de estas valoraciones fueron entregados a los participantes, en formato físico, electrónico o en ambas modalidades, según la preferencia de la familia.

3.4 Tamaño de muestra

Se valoraron todos los niños que hacían parte de la cohorte de la *iZEN* y *ZikAlliance*, por lo que no se realizó cálculo de un tamaño de muestra.

3.5 Variables

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

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la valoración calculado a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa / Discreta	Años

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Edad del paciente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la valoración oftalmológica y del neurodesarrollo calculado a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa / Discreta	Meses
Procedencia materna	Lugar donde habita al momento de enfermar sea urbano o rural	Cualitativa / Nominal	Urbano / Rural
Residencia materna	Municipio donde habita al momento de enfermar	Cualitativa / Nominal	Nombre del municipio

Tabla 2. Variables del cuadro clínico materno inicial

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Gestaciones	Número de gestaciones que la paciente ha tenido, sin incluir el actual	Cuantitativa / Discreta	Número de gestaciones
Paridad	Número de partos que ha tenido la paciente, sean vaginales o por cesárea, luego de las 20 semanas de edad gestacional	Cuantitativa / Discreta	Número de partos
Edad gestacional al momento de enfermarse	Número de semanas de gestación que tuvo la paciente al momento de enfermarse	Cuantitativa / Continua	Semanas y días

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Edad gestacional al momento de la primera valoración por perinatología	Número de semanas de gestación que tuvo la paciente al momento de recibir la primera valoración por perinatología	Cuantitativa / Continua	Semanas y días
¿Los síntomas pueden ser explicados por clínica distinta a posible infección por el virus Zika?	Posible explicación ante otras causas virales de microcefalia. Se consideró una variable de confusión a ser tomada en cuenta en el análisis de los resultados	Cualitativa / Nominal	Si/No

Tabla 3. Variables del seguimiento ecográfico materno

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Edad gestacional al procedimiento	Edad del embarazo, establecida por fecha de última regla confiable o primera ecografía al momento de la realización del procedimiento.	Cuantitativa / Continua	Semanas y séptimos de semanas
Perímetro cefálico fetal	Medida de la circunferencia cefálica, a nivel de corte axial, plano transtalámico.	Cuantitativa / Discreta	Milímetros

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Desviaciones estándar según la edad gestacional	Medida de dispersión que se calcula con base en la circunferencia observada y la circunferencia esperada con respecto a la edad gestacional según Chervenak	Cuantitativa / Discreta	Desviaciones estándar
Presencia de microcefalia	Microcefalia leve: circunferencia cefálica entre -2.00 y -2.99 desviaciones estándar. Microcefalia severa: circunferencia cefálica ≤ -3 desviaciones estándar	Cualitativa / Ordinal	No Leve Severa
Calcificaciones cerebrales fetales	Presencia de lesiones hiperecogénicas, con ecogenecidad similar al del hueso fetal a nivel del sistema nervioso central fetal	Cualitativa / Nominal	SI/NO
Otras anomalías fetales del SNC	Presencia de otras lesiones en el sistema nervioso central fetal.	Cualitativa / Nominal	*Disgenesia del SNC *Dilatación ventricular *Anomalia ocular *Otra
Otras lesiones congénitas	Presencia de otras lesiones congénitas	Cualitativa / Nominal	SI/NO → Descripción de los hallazgos

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Restricción del crecimiento intrauterino	Peso fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional	Cualitativa / Nominal	SI/NO

Tabla 4. Variables del cierre de seguimiento prenatal

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Prueba materna TR RNA para Zika	Prueba realizada en (sangre/plasma) en aquellas pacientes con 5 días o menos de inicio de la sintomatología	Cualitativa / Nominal	Positivo/Negativo
Prueba materna IgM para Zika	Prueba realizada en (sangre/plasma) en las pacientes con 5 días o más de inicio de la sintomatología	Cualitativa / Nominal	Positivo/Negativo
RT-PCR en líquido amniótico para Zika	Prueba realizada a las pacientes con hallazgos ecográficos compatibles con infección por Zika	Cualitativa / Nominal	Positivo/Negativo
STORCH Serología	Prueba para madres con historia o síntomas agudos sugestivos de Zika durante el embarazo y para neonatos hijos de madres que presentaron síntomas	Cualitativa / Nominal	Informe de resultados

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
	sugestivos de Zika 5 días antes del nacimiento		
Edad gestacional a la que termina el embarazo	Es la edad del embarazo, establecida por fecha de última regla confiable o primera ecografía al momento del parto	Cuantitativa / Continua	Semanas y séptimos de semanas
Sexo	Genero tomado del registro de nacido vivo	Cualitativa / Nominal	Femenino / Masculino
APGAR al nacer (primer minuto)	Valoración de la Escala de APGAR al minuto de nacido el neonato, aplicada por pediatra Adecuado: Puntaje de 6 a 10 puntos Bajo: Puntaje menor de 6 puntos	Cualitativa / Ordinal	Adecuado / Bajo
APGAR al nacer (quinto minuto)	Valoración de la Escala de APGAR a los cinco minutos de nacido el neonato, aplicada por pediatra Adecuado: Puntaje de 6 a 10 puntos Bajo: Puntaje menor de 6 puntos	Cualitativa / Ordinal	Adecuado / Bajo

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Peso neonatal al nacer	Medición hecha en báscula electrónica calibrada al momento de nacer durante la adaptación/reanimación neonatal.	Cuantitativa / Continua	Gramos
Perímetro cefálico al momento del nacimiento	Es la circunferencia occípito-frontal del recién nacido, según edad gestacional al momento del parto, establecido en centímetros.	Cuantitativa / Continua	Centímetros y milímetros de centrimetros
Desviaciones estándar del perímetro cefálico según peso y genero de recién nacido	Medida de dispersión que se calcula con base en la circunferencia observada y la circunferencia esperada con respecto a la edad gestacional al momento del parto.	Cuantitativa / Discreta	Desviaciones estándar
Presencia de microcefalia	Microcefalia leve: circunferencia cefálica entre -2.00 y -2.99 desviaciones estándar. Microcefalia severa: circunferencia cefálica ≤ -3 desviaciones estándar	Cualitativa / Ordinal	No Leve Severa

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
Otras malformaciones al momento de la valoración neonatal inicial	Alteraciones congénitas detectadas en la valoración neonatal inicial	Cualitativa / Nominal	SI/NO → Descripción de los hallazgos
Asfixia perinatal	Alteración del intercambio gaseoso entre el feto y la placenta	Cualitativa / Nominal	Sí / No

Tabla 5. Variables del seguimiento postnatal

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
RT-PCR neonatal para Zika en sangre	Se realizó en neonatos cuyas madres tuvieron síntomas de infección por Zika 5 días antes del nacimiento.	Cualitativa / Nominal	Positivo/Negativo
Prueba neonatal de RT-PCR para Zika en líquido cefalorraquídeo	Se realizó en neonatos con evidencia clínica de alteraciones del sistema nervioso central y RT-PCR para Zika en sangre negativa. También se realizó esta prueba en recién nacidos sintomáticos (fiebre, brote) hijos de madres con síntomas de Zika 5 días	Cualitativa / Nominal	Positivo/Negativo

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición
	antes del nacimiento.		
Ultrasonido transfontanelar	Procedimiento realizado en la primera semana posnatal para neonatos hijos de madres con sintomatología de Zika y anomalías del SNC.	Cualitativa / Nominal	Informe de Radiología
Resonancia nuclear magnética	Procedimiento realizado al año posnatal para neonatos hijos de madres con sintomatología de Zika y anomalías del SNC.	Cualitativa / Nominal	Informe de Radiología
Evaluación oftalmológica	Evaluación a cargo de oftalmólogo pediatra realizada de forma posnatal	Cualitativa / Nominal	Informe de Oftalmología
Evaluación del neurodesarrollo	Evaluación de los dominios motor, del lenguaje y cognitivo realizada de forma posnatal.	Cualitativa / Nominal	Informe de neurodesarrollo

3.6 Análisis de la información

La información se registró en la base de datos electrónica REDCap. El análisis se realizó con Stata/IC 16.1 para Windows (StataCorp LC, College Station, 2019), por medio del uso de proporciones, medidas de tendencia central y de dispersión.

Las diferencias del comportamiento de las variables 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 error $\alpha < 0,05$. Se estimó la fuerza de asociación entre la exposición prenatal al VZ y las diferentes variables por medio de regresión binomial, ajustado por las potenciales variables de confusión. Este modelo multivariado, permitió estimar el riesgo relativo e IC95% del desenlace de los términos incluidos. Finalmente, el cambio en el puntaje de cada dominio se estimó a través de un modelo de regresión lineal de medidas repetidas. Los modelamientos antes mencionados siguieron las recomendaciones de Greenland para seleccionar las variables de cada uno (Greenland , 1989).

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, cuenta aval del Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander (Aval # 400-SMI-0119-2016, 13 de mayo de 2016) y del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander (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 *ZikAlliance* fue aprobado por

CEINCI-UIS el 19 de enero de 2018 (acta 0053); permitiendo esta entidad el compartir datos clínicos y de pruebas de laboratorios entre los 2 proyectos el 18 de mayo del 2018.

La *Fase II* de *iZEN* y *La Cohorte ZikAlliance*, cumplen los principios éticos instaurados en la Declaración Internacional de Helsinki modificados en el 2013 de la Asociación Médica Mundial. Adicionalmente se adhieren a los principios del Reporte Belmont, pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la OMS de 2002, y a las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización. A nivel nacional se apegan 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 prolectiva de la información y los datos clínicos se captaron en la *Fase I* del proyecto, por entrevista o de las historias clínicas, según el artículo 11 de ésta resolución, ésta investigación está clasificada como investigación con riesgo mínimo. Lo anterior, en vista que no fue necesario emplear métodos invasivos de ningún tipo.

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

- Se ajustó 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.
- Se realizó 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.

- Prevalció la seguridad de los beneficiarios y se expresaron claramente los riesgos, los cuales no contradijeron el artículo 11.

- Se contó con el Consentimiento Informado escrito de los padres (corresponde al Consentimiento Informado diligenciado para la realización de la *iZEN Fase II* ver Anexo 3, al cual se adhirieron las madres de *La Cohorte ZikAlliance* (Anexo 4), luego de contar con el aval del CEINCI-UIS, incluyendo los emancipados legalmente, o del representante legal del niño o niña sujeto de investigación con las excepciones dispuestas en la norma.

- Se contó con Consentimiento Informado para la toma de fotografías de las alteraciones oculares encontradas (ver Anexo 2).

- No fue necesario Asentimiento Informado dado que todas las valoraciones se realizaron a niños menores de 18 meses.

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

- Se desarrolló 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 cumplió 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 constó de:

- Justificación y objetivos de la investigación.
- Procedimientos que se usaron, con su propósito.

- Las molestias o los riesgos esperados.
- Los beneficios que pudieron obtenerse.
- Los procedimientos alternativos que pudieron 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 el consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se crearan perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La aclaración de que en caso de retirar el consentimiento informado, y manifestar su deseo de retirar las imágenes y/o grabaciones obtenidas durante el seguimiento, estas no serían usadas en el material de enseñanza ni en las publicaciones.
- La seguridad de que no se identificaran al sujeto y que se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, esto dado a que se asignó un código a cada paciente mediante el cual fue identificado durante todo el proceso.
- 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.
- Los gastos adicionales fueron 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 tuvieron un código asignado para no utilizar su nombre y garantizar el anonimato de la información. Con lo anterior, no se identificó al sujeto de investigación en ningún apartado del proyecto ni en los productos que se derivaron y derivaran 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. Los informes del proyecto y las publicaciones (orales o escritas) que se han realizado y las que se realizarán garantizaran que no sea posible la identificación de los participantes, incluso tras el uso de fotografías o grabaciones.

Se hizo entrega de un informe clínico de las valoraciones recibidas, en formato físico, electrónico o en ambas modalidades, según la preferencia de la familia. Los pacientes que se retiraron del grupo a estudio conservaron todas las prestaciones de servicios de salud. Los investigadores no obtuvieron beneficio económico de los resultados derivados de su participación más allá de los que les fue lícitos en la medida que este proyecto implicó acciones que son parte de sus actividades académicas y contractuales

5. RESULTADOS

El total de pacientes que sobreviviendo el periodo neonatal se invitaron a participar en el seguimiento del neurodesarrollo fueron 708, 278 provenientes de la *Cohorte iZEN* y 507 de *ZikAlliance*. Del total, 505 aceptaron participar, recibiendo valoración del neurodesarrollo 441 pacientes. De estos, 253 pacientes recibieron a su vez valoración de oftalmología, por lo cual fue esta última población la que se incluyó en nuestro estudio (Figura 1). Dada la presencia de embarazos gemelares en la población, para 253 niños correspondió a 250 gestantes.

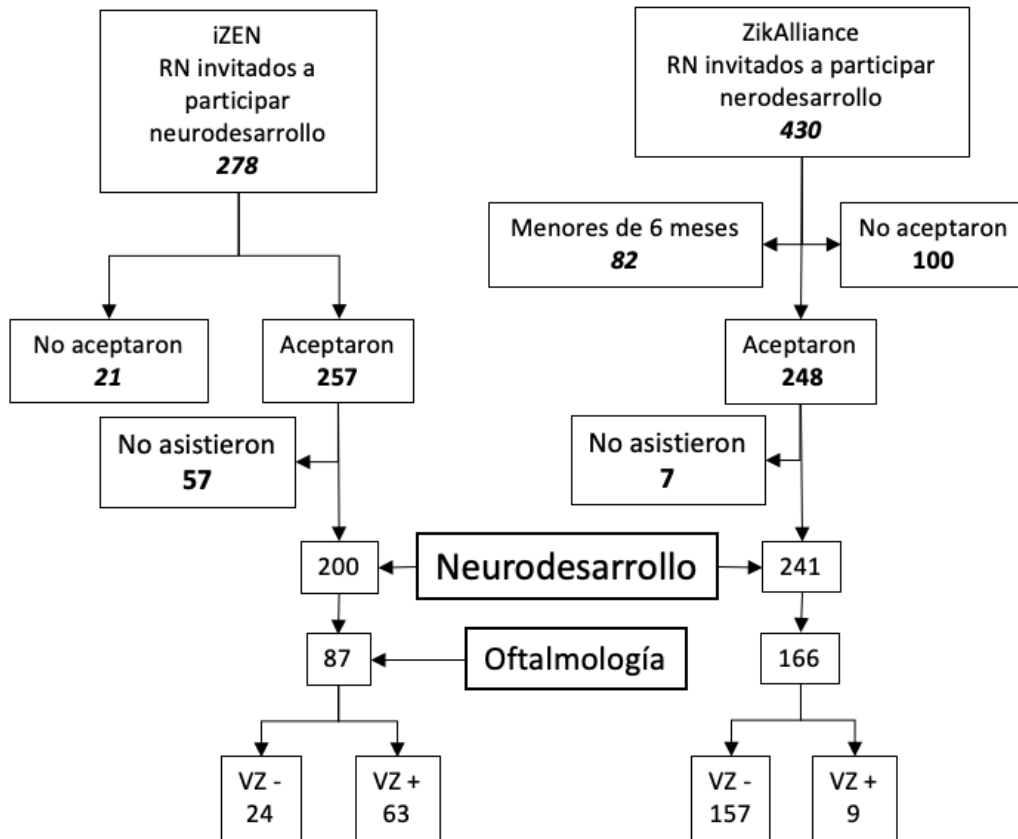


Figura 1. Captación y seguimiento de los pacientes.

5.1 Estudio de la población y características maternas

Se capturaron 250 madres, de las cuales 70 correspondieron a madres expuestas y 180 a madres no expuestas. Todas las características demográficas mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Tabla 6. Características demográficas maternas.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=180)	Si (n=70)	
Régimen de salud			<0,001
Contributivo	11 (6,1%)	20 (28,5%)	
Subsidiado	168 (93,3%)	50 (71,4%)	
Ninguno	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Estrato socioeconómico			<0,001
Bajo	176 (97,8%)	59 (84,3%)	
Medio	4 (2,2%)	11 (15,7%)	
Estado civil			0,001
Soltera	28 (15,6%)	10 (14,3%)	
Unión libre	117 (65,0%)	30 (42,9%)	
Casada	21 (11,7%)	11 (15,7%)	
Divorciada	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Viuda	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
Sin dato	13 (7,2%)	18 (25,7%)	
Nivel educativo			<0,001
Primaria	36 (20,0%)	4 (5,7%)	
Secundaria	102 (56,7%)	25 (35,7%)	
Técnico	23 (12,8%)	18 (25,7%)	
Universitario	6 (3,3%)	3 (4,3%)	
Sin dato	13 (7,2%)	20 (28,6%)	

5.2 Características perinatales

De las madres a quienes se pudo establecer el trimestre de infección ya fuera por la presencia de síntomas durante el embarazo y/o por tener RT-PCR positiva, se estableció que el segundo trimestre fue donde ocurrió la mayoría de las infecciones (Tabla 2).

Tabla 7. Infección por VZ.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=180)	Si (n=70)	
Embarazo gemelar	2 (1,0%)	2 (2,9%)	0,320
Presencia de síntomas	24 (13,3%)	59 (84,3%)	<0,001

En lo que respecta al perfil STORCH analizado (sífilis, toxoplasma, citomegalovirus, herpes, este último por hallazgo clínico), solo citomegalovirus y herpes mostraron diferencia estadísticamente significativa. De estas, la infección se dio en mayor frecuencia en el grupo de exposición (2,9% versus 0,0% en la presentación de citomegalovirus y de 7,1% versus 1,7% en el herpes) (Tabla 3).

Tabla 8. Valoración del perfil TORCHS de las gestantes incluidas.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=180)	Si (n=70)	
Sífilis	1 (0,6%)	2 (2,9%)	0,133
Toxoplasmosis	3 (1,7%)	1 (1,4%)	0,893
Citomegalovirus	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0,023
Herpes genital	3 (1,7%)	5 (7,1%)	0,027

Los hallazgos de la valoración ultrasonográfica del embarazo fueron estadísticamente significativos, excepto para la presencia de anomalía ocular y macrocraneo (Tabla 4). La microcefalia estuvo presente en el 10% de los pacientes expuestos, siendo severa en el 42,8% (n=3) de estos. Por otra parte, en el grupo de no exposición si bien la prevalencia de microcefalia fue menor (2,2%), existió mayor proporción de pacientes con microcefalia severa (75%, n=3).

Tabla 9. Hallazgos ecográficos prenatales.

Característica	Exposición in útero al VZ		Valor de p
	No (n=180)	Si (n=70)	
Microcefalia	4 (2,2%)	7 (10,0%)	0,015
Calcificaciones	4 (2,2%)	7 (10,0%)	0,007
Disgénesis del SNC	2 (1,1%)	8 (11,4%)	<0,001
Dilatación ventricular	2 (1,1%)	5 (7,1%)	0,009
Anomalía ocular	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,400
Otra: Macrocraneo	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,400

5.3 Parto y valoración neonatal

Si bien el parto de emergencia fue más frecuente en el grupo de mujeres expuestas, solo la preeclampsia, dentro de las posibles causas, mostró diferencia estadística entre los dos grupos. Excluyendo aquellas sin dato; en el grupo de no exposición la vía del parto más frecuente fue la vaginal (30,0%), mientras que en las madres con exposición fue el parto por cesárea (42,9%) (Tabla 10).

Tabla 10. Vía del parto y comorbilidad materna al terminar el embarazo.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=180)	Si (n=70)	
Vía del parto			0,003
Cesárea	52 (28,9%)	30 (42,9%)	
Vaginal	54 (30,0%)	27 (38,6%)	
Sin dato	74 (41,1%)	13 (18,5%)	
Corioamnionitis	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,108
RCIU	2 (1,1%)	3 (4,3%)	0,107
Preeclampsia	4 (2,2%)	8 (11,4%)	0,002
Embarazo múltiple	2 (1,1%)	2 (2,9%)	0,323

El análisis del APGAR se encuentra limitado por la ausencia de datos en el 38,7% de los pacientes. En los pacientes con datos disponibles, se observó que para los dos momentos (al minuto y a los 5 minutos) el APGAR adecuado fue lo más frecuente. Se registró solo un paciente con APGAR bajo al minuto en el grupo de exposición, puntuación que no se mantuvo a los 5 minutos. Hubo diferencia significativa en la edad gestacional al nacimiento, presentándose 1,3 veces más prematuros en el grupo expuesto. Excluyendo los casos en los que no se dispuso de datos, el peso y talla fueron apropiados en la mayoría de los pacientes; el pequeño para la edad gestacional fue el segundo en frecuencia en ambos grupos, siendo discretamente mayor en el grupo de exposición (5,5% versus 5,0%). La prevalencia de microcefalia fue mayor para los pacientes expuestos, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, incluso tras hacer la discriminación entre aquella de presentación prenatal y la posnatal (Tabla 11). De los pacientes expuestos y con microcefalia, 6 (75%) eran hijos de madres sintomáticas con infección en el primer trimestre de embarazo.

Tabla 11. Características neonatales.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=181)	Si (n=72)	
APGAR bajo al minuto			0,856
Si	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
No	104 (57,5%)	50 (69,4%)	
Sin dato	77 (42,5%)	21 (29,1%)	
Edad gestacional			0,002
< 37 semanas	9 (5,0%)	12 (16,7%)	
≥ 37 semanas	172 (95,0%)	60 (83,3%)	
Peso y talla para la edad gestacional			0,004
Adecuado	95 (52,5%)	50 (69,4%)	
Pequeño	9 (5,0%)	4 (5,5%)	
Grande	1 (0,5%)	3 (4,2%)	
Sin dato	76 (42,0%)	15 (20,9%)	
Microcefalia			
Total	15 (8,3%)	9 (12,5%)	0,322
Al nacer	10 (5,6%)	4 (5,6%)	0,992
Durante el seguimiento	5 (2,8%)	5 (7,0%)	0,123

5.4 Valoración oftalmológica

De los 253 niños que recibieron la valoración, 181 estuvieron en el grupo de no exposición, mientras 72 niños si la tuvieron. La edad promedio de valoración fue de 1,4 años (51 días – 3,6 años DE: 0,7 años). La prevalencia de alguna afectación ocular en el grupo expuesto y con microcefalia fue de 55,5%. En el análisis global acorde a la exposición, se observo diferencia

estadísticamente significativa en la presencia de ceguera cortical y en los hallazgos a nivel de los músculos extraoculares, siendo ambas alteraciones documentadas con mayor frecuencia en el grupo de exposición. No se documentó ninguna afectación del segmento posterior en ninguno de los dos grupos.

Tabla 12. Valoración oftalmológica según la exposición a VZ.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=181)	Si (n=72)	
Edad de valoración			
<12 meses	53 (29,3%)	9 (12,5%)	<0,001
12 - 23 meses	115 (63,5%)	20 (27,8%)	
24 - 35 meses	12 (6,6%)	35 (48,6%)	
> 36 meses	1 (0,5%)	8 (11,1%)	
Anexos			
Normal	179 (99,0%)	70 (97,2%)	0,336
Blefaritis	1 (0,5%)	0 (0,0%)	
Chalazión	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
Dacriostenosis	1 (0,5%)	1 (1,4%)	
Músculos			
Estrabismo	2 (1,0%)	7 (9,7%)	0,003
Segmento anterior			
Normal	179 (99,0%)	69 (95,8%)	0,141
Coloboma del iris	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
Melanosis escleral	1 (0,5%)	0 (0,0%)	
Papilas tarsales abundantes	1 (0,5%)	2 (2,8%)	
Segmento posterior			

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=181)	Si (n=72)	
Normal	181 (100%)	72 (100%)	
Defectos de refracción			
Normal	167 (92,3%)	69 (95,8%)	0,234
Astigmatismo	5 (2,7%)	0 (0,0%)	
Hipermetropía	4 (2,2%)	2 (2,8%)	
Miopía leve	5 (2,8%)	1 (1,4%)	
Ceguera cortical	0 (0,0%)	3 (4,2%)	0,022

En cuanto al grupo de no expuestos, acorde a la presencia o no de microcefalia, la evaluación de los músculos extraoculares también fue la única característica que mostro diferencia estadísticamente significativa, siendo más frecuente en el grupo de microcefalia. Ningún paciente de este grupo presento ceguera cortical (Tabla 13).

Tabla 13. Valoración oftalmológica del grupo no expuesto según la presencia de microcefalia.

Característica	Microcefalia		Valor de p
	No (n=166)	Si (n=15)	
Anexos			0,913
Normal	164 (98,8%)	15 (100,0%)	
Blefaritis	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Dacriostenosis	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Músculos			0,031
Estrabismo	1 (0,6%)	1 (6,7%)	
Segmento anterior			0,913
Normal	164 (98,8%)	15 (100,0%)	

Característica	Microcefalia		Valor de p
	No (n=166)	Si (n=15)	
Melanosis escleral	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Papilas tarsales abundantes	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Segmento posterior			
Normal	169 (100,0%)	15 (100,0%)	
Defectos de refracción			0,633
Normal	153 (92,2%)	14 (93,3%)	
Astigmatismo	5 (3,0%)	0 (0,0%)	
Hipermetropía	4 (2,4 %)	0 (0,0%)	
Miopía leve	4 (2,4%)	1 (6,7%)	

En los pacientes expuestos pero sin microcefalia hubo un 15,9% de prevalencia de alteraciones oftalmológicas. Esta prevalencia fue menor que la observada en los pacientes con microcefalia. Por la cantidad de pacientes (n=9 para expuestos con microcefalia) no es confiable la comparación entre los dos grupos; aunque con los conteos absolutos de eventos si pareciera observarse una mayor prevalencia de ceguera cortical y estrabismo en los pacientes con microcefalia (Tabla 14)

Tabla 14. Valoración oftalmológica del grupo expuesto según la presencia de microcefalia.

Característica	Microcefalia		Valor de p
	No (n=63)	Si (n=9)	
Anexos			0,863
Normal	61 (96,8%)	9 (100,0%)	
Chalazión	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Dacriostenosis	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Músculos			

Característica	Microcefalia		Valor de p
	No (n=63)	Si (n=9)	
Estrabismo	4 (6,4%)	3 (33,3%)	0,038
Segmento anterior			0,800
Normal	60 (95,2%)	9 (100,0%)	
Coloboma del iris	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Papilas tarsales abundantes	2 (3,2%)	0 (0,0%)	
Segmento posterior			
Normal	63 (100,0%)	9 (100,0%)	
Defectos de refracción			0,251
Normal	61 (96,8%)	8 (88,9%)	
Hipermetropía	1 (1,6%)	1 (11,1%)	
Miopía leve	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Daño visual cortical	0 (0,0%)	3 (33,3%)	<0,001

5.5 Valoración del neurodesarrollo

La evaluación global según exposición evidenció mayor prevalencia de afectación del neurodesarrollo en el grupo expuesto (Tabla 15); esta diferencia se mantuvo incluso tras analizar los datos según la presencia o no de microcefalia (Tablas 16 y 17). El grupo expuesto muestra una mayor prevalencia de retraso del desarrollo (18,1% versus 6,6%); a su vez dentro del grupo expuesto la prevalencia es mayor en aquellos pacientes que presentaban microcefalia (77,8% versus 9,5%). La principal alteración para ambos grupos fue el retraso del desarrollo global, seguido del compromiso exclusivo del lenguaje en el grupo expuesto sin microcefalia, mientras en el grupo expuesto con microcefalia fue el área motora; sin embargo este análisis diferencial entre las distintas áreas se ve limitado por los conteos de casos.

Tabla 15. Alteraciones del neurodesarrollo según la exposición a VZ.

Característica	Exposición in utero al VZ		Valor de p
	No (n=181)	Si (n=72)	
Alteración motora	9 (5,0%)	9 (12,5%)	0,036
Alteración del lenguaje	11 (6,1%)	10 (13,9%)	0,042
Alteración cognitiva	4 (2,2%)	7 (9,7%)	0,008
Retraso del desarrollo global	12 (6,6%)	13 (18,1%)	0,006

Tabla 16. Alteraciones del neurodesarrollo del grupo no expuesto según la presencia de microcefalia.

Característica	Microcefalia		Valor de p
	No (n=166)	Si (n=15)	
Alteración motora	6 (3,6%)	3 (20,0%)	0,005
Alteración del lenguaje	7 (4,2%)	4 (26,7%)	<0,001
Alteración cognitiva	1 (0,6%)	3 (20,0%)	<0,001
Retraso del desarrollo global	9 (5,4%)	3 (20,0%)	0,030

Tabla 17. Alteraciones del neurodesarrollo del grupo expuesto según la presencia de microcefalia.

Característica	Microcefalia		Valor de p
	No (n=63)	Si (n=9)	
Alteración motora	2 (3,2%)	7 (77,8%)	<0,001
Alteración del lenguaje	4 (6,3%)	6 (66,7%)	<0,001
Alteración cognitiva	1 (1,6%)	6 (66,7%)	<0,001
Retraso del desarrollo global	6 (9,5%)	7 (77,8%)	<0,001

En el modelo multivariado ajustado por edad gestacional y sexo se observó mayor riesgo de alteración motriz, del lenguaje, cognitiva y global en aquellos pacientes con compromiso ocular, presencia de microcefalia al nacer y en los primeros 6 meses de vida. La exposición a VZ tuvo una tendencia a incrementar el riesgo de estas alteraciones, siendo estadísticamente significativa únicamente para las alteraciones en el dominio de lenguaje (Tabla 18).

Tabla 18. Riesgo relativo de tener alteración en tres dominios de la prueba Bayley III o retraso general del desarrollo según el mejor modelo estimado (RR e IC95%).

Variable	Alteración			
	Motriz	Lenguaje	Cognitiva	Global
Exposición al VZ	2.00 (0.65-6.03)	2.53 (1.00-6.38)*	3.27 (0.81-13.19)	1.46 (0.69-3.09)
Microcefalia al nacer	6.79 (2.30-20.02)*	5.18 (2.16-12.42)*	13.22 (3.06-57.07)*	2.80 (1.15-6.78)*
Microcefalia postnatal	6.54 (2.22-19.27)*	7.63 (3.18-18.29)*	9.16 (2.30-36.38)*	4.74 (2.31-9.75)*
Tener afección ocular	5.60 (1.68-18.66)*	2.46 (1.00-6.01)*	3.55 (0.97-12.95)	4.01 (1.79-8.94)*

* Relaciones con significancia estadística.

El análisis del impacto de las diferentes variables sobre el puntaje obtenido en los tres dominios evaluados (Figuras 2, 3 y 4) a lo largo del seguimiento muestra como la presencia de compromiso ocular es el factor que más afecta de forma adversa el puntaje. Al cuantificar las variaciones de puntaje por el mejor modelo estimado se comprueba que la afectación ocular es la que tiene un mayor impacto negativo en los tres dominios (Tabla 19).

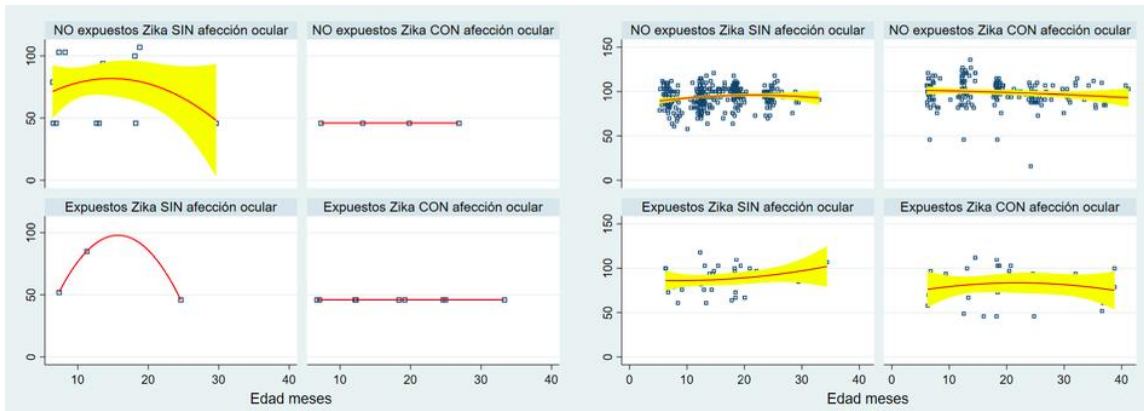


Figura 2. Puntaje del dominio motriz según la edad de la valoración dado el historial de exposición prenatal al VZ y presentar afectación ocular, entre los pacientes que nacieron con microcefalia (izquierda) y sin ella (derecha).

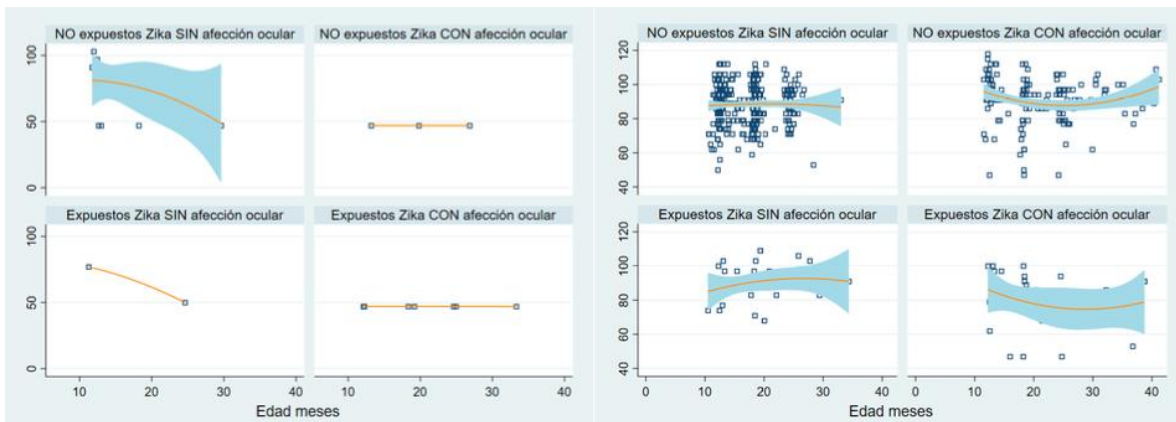


Figura 3. Puntaje del dominio del lenguaje según la edad de la valoración dado el historial de exposición prenatal al VZ y presentar afectación ocular, entre los pacientes que nacieron con microcefalia (izquierda) y sin ella (derecha).

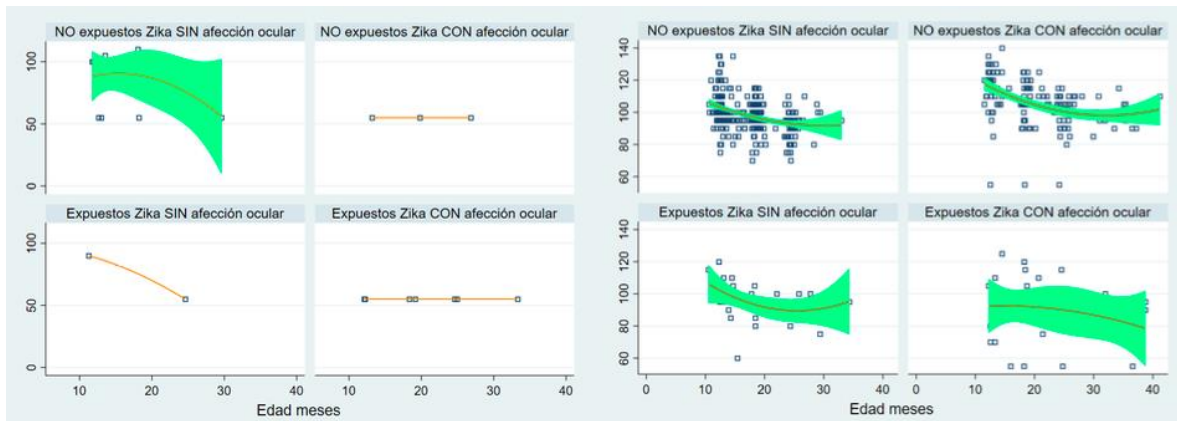


Figura 4. Puntaje del dominio cognitivo según la edad de la valoración dado el historial de exposición prenatal al VZ y presentar afectación ocular, entre los pacientes que nacieron con microcefalia (izquierda) y sin ella (derecha).

Tabla 19. Variación del puntaje de los tres dominios de la prueba Bayley III según el mejor modelo estimado (coeficiente β e IC95%).

Variable	Puntaje motricidad	Puntaje lenguaje	Puntaje cognición
Exposición al ZIKV	2.16 (-6.18 a 1.86)	-1.40 (-5.75 a 2.96)	-4.54 (-8.34 a -0.74)
Edad gestacional	0.75 (0.11 a 1.39)	0.09 (-0.61 a 0.79)	0.49 (-0.12 a 1.10)
Sexo femenino	1.94 (-0.17 a 4.05)	1.98 (-0.35 a 4.32)	1.19 (-0.85 a 3.23)
Puntaje Z PC al nacer	1.47 (0.57 a 2.58)	0.09 (-1.02 a 1.21)	1.05 (0.08 a 2.02)
Puntaje Z, IMC prueba	-0.31 (-1.14 a 0.51)	0.43 (-0.53 a 1.40)	-0.96 (-1.80 a -0.12)
Edad (días) prueba	0.002 (-0.007 a 0.011)	-0.007 (-0.016 a 0.003)	-0.023 (-0.031 a -0.014)
Tener afección ocular	-13.05 (-16.70 a -9.40)	-6.88 (-10.85 a -2.92)	-10.17 (-13.63 a -6.71)

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio muestran algunas diferencias con la evidencia disponible sobre los efectos del VZ que merecen ser resaltadas. Aunque el análisis de las características sociodemográficas maternas mostró diferencias entre los grupos, estas no ha mostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de microcefalia ni de alteración ocular.

La afectación por VZ a nivel del SNC puede generar una amplia constelación de alteraciones macroestructurales. En nuestro estudio la disgenesia del SNC fue el hallazgo prenatal más frecuente, incluso siendo superior a la documentación de microcefalia y calcificaciones, que hasta la fecha son los hallazgos observados con mayor frecuencia en estudio previos ^{61, 62, 70, 99, 105}. Sin embargo, vale la pena mencionar que la descripción por base de datos no discriminó entre las diferentes malformaciones, por lo que el análisis grupal en lugar de individual, pudo ser la razón por la cual mostró esta afectación mayor prevalencia. De hecho, la microcefalia posnatal (al nacer o durante el seguimiento) no mostrará diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos expuesto versus no expuesto. Este importante hallazgo de nuestro estudio pone en relevancia la importancia de mantener un alto nivel de sospecha de alteraciones estructurales del SNC en neonatos con exposición a VZ incluso en la ausencia de microcefalia durante la práctica clínica rutinaria.

El requerimiento de cesárea y la presencia de preclampsia mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, siendo mayor en los pacientes expuestos. La cuantificación completa del efecto de esta diferencia se ve limitada por la falta de datos sobre APGAR en algunos pacientes; sin embargo, es poco probable que esta diferencia haya influenciado los desenlaces de neurodesarrollo si se tiene en cuenta que con los datos disponibles la mayoría de

los pacientes tuvieron una adecuada adaptación neonatal en ambos grupos. El parto a término y la antropometría al nacer adecuada fue lo más frecuente, por lo que también es poco posible que estas variables hayan interferido con la evaluación de los desenlaces del estudio.

Si bien la edad más corta en la cual se realizó la valoración oftalmológica fue a los 51 días de vida, la gran mayoría de los pacientes del grupo expuesto fueron valorados después del año de edad, lo cual abre la posibilidad a la presencia de afectación ocular adquirida o no asociada a infección por VZ. No se documentaron lesiones sugestivas de otra infección STORCH (por ejemplo, coriorretinitis), incluso en los hijos de las gestantes con otras serologías positivas. Las alteraciones oculares documentadas fueron similares a las ya descritas en otros estudios (Petersen , Jamieson , Powers , & Honein , 2016), (Ventura C. , y otros, 2016), (Brasil , Pereira , Moreira , Nogueira , & Damasceno, 2016), (Marquezan , y otros, 2018), (Ventura , y otros, 2017) aunque con una diferencia importante: ninguno de nuestros pacientes presentó compromiso del segmento posterior, hallazgo descrito en la literatura como el más representativo de la infección por VZ (Organización Panamericana de la Salud, 2015), (van der Linden , y otros, 2016), (De Paula Freitas , y otros, 2016), (Vercosa , y otros, 2017), (Yepez , y otros, 2017). Aunque el estrabismo fue más prevalente en el grupo de exposición, este hallazgo pudo estar influenciado por la edad de la valoración, la cual fue más tardía en el grupo exposición.

El análisis por subgrupos evidenció que en el grupo expuesto la presencia de afectación ocular no estaba supeditada a la presencia de microcefalia, documentándose una prevalencia de 15,9% en los pacientes expuestos sin microcefalia, lo cual concuerda con lo descrito hasta el momento ^{96,97}. En el grupo de exposición y con microcefalia se documentó mayor prevalencia de afectación de los músculos extraoculares y la descripción de ceguera cortical; sin embargo su análisis esta limitado por el pequeño número de pacientes con microcefalia.

En lo que respecta a las alteraciones en el neurodesarrollo, todos los dominios presentaron mayor prevalencia de alteraciones en el grupo de exposición y con microcefalia; esta afectación era incluso mayor cuando se asociaba a afectación ocular, especialmente en el dominio motriz. Es importante notar que aunque el grupo con microcefalia tuvo la mayor afectación, no fue restringida a este grupo de pacientes: en el grupo expuesto a VZ sin microcefalia la mayoría de los niños presentó retraso del desarrollo global. Una vez más, este es un hallazgo clave de nuestro estudio pues demuestra que la ausencia de microcefalia no se traduce necesariamente en ausencia de alteraciones del neurodesarrollo. Esto debe ser tenido en cuenta en la práctica clínica para tener un adecuado nivel de sospecha clínica que permita identificar el grupo de pacientes que se beneficie de intervenciones como terapias integrales para mitigar al máximo este problema.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones. Debido a que no todas las madres tuvieron evaluaciones secuenciales de RT-PCR, no es posible discriminar el trimestre en el cual ocurrió la infección y si esto influye en la presencia de alteraciones o la severidad de las mismas en sus hijos. Algunas variables (como la edad gestacional) no fueron apropiadamente reportadas y otras (como el APGAR) tenían una importante cantidad de datos faltantes, lo cual limitó el plan estadístico original. A pesar de lo anterior, y ya que ninguno de los hallazgos oculares documentados está en relación con la prematurez, su descripción no se considera un sesgo de información. Aunque algunos reportes han descrito la presencia de afecciones oculares en relación a otro tipo de alteración del SNC, diferente a la microcefalia (van der Linden , y otros, 2016), (Tsui , y otros, 2018), (Zin , y otros, 2017), este estudio no pudo establecer la prevalencia de éstas dado que no se contó con imágenes posnatales del SNC. Lo anterior limitó el análisis de los hallazgos en esta población. En el diseño de futuros estudios relacionados con esta población sería ideal poder

contemplar estas neuroimagenes posnatales como parte de los procedimientos del estudio para garantizar la disponibilidad y el análisis de las mismas.

De igual forma, la edad de valoración oftalmológica en un rango tan amplio pudo hacer que algunos diagnósticos difirieran entre los grupos, por ejemplo estrabismo y defectos de refracción, que ameritan una mayor edad para su diagnóstico definitivo. En la evaluación del neurodesarrollo, es importante mencionar que algunos pacientes recibieron terapias integrales; además, en cada una de las valoraciones recibidas, a todos los padres se les explicó las técnicas habituales de estimulación. Lo anterior, dificulta el análisis al no poder establecer si el desempeño tenido en cada prueba pudo haberse modificado por alguna de estas otras intervenciones.

El hecho de no poder incluir en el análisis aquellos niños que no completaron las valoraciones por problemas económicos o de acceso al centro de atención, constituye otra limitación. Lo anterior, dado que no se puede descartar que sea esta la población más afectada y que ante la necesidad de seguimiento multidisciplinario el asistir a una consulta adicional, como lo serían aquellas valoraciones necesarias para nuestro estudio, los familiares decidan no ejecutar estas últimas. Se sugiere por tanto, que en estudios venideros la inclusión de esta población se garantice, a fin de evitar sesgos de selección.

Si bien, la certeza diagnóstica materna se estableció por RT-PCR, no se pudo realizar RT-PCR a todos los niños, lo cual no nos permitió establecer si se presentó la infección fetal concomitante. Debido a esto, el análisis de los datos se realizó acorde a la presencia de exposición fetal al VZ más no por la infección fetal. Cabe resaltar que la inclusión de los pacientes se realizó durante el periodo de epidemia, lo cual hace que el tamaño de muestra sea sustancial, siendo la mayor serie disponible hasta la fecha en Colombia. Adicionalmente las valoraciones del neurodesarrollo y oftalmológicas fueron realizadas por personal entrenado y con amplia

experiencia en su campo de acción, quienes además al momento de la valoración desconocían la presencia o no de exposición a VZ.

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio presenta también importantes fortalezas. En primera instancia, algunos estudios han definido la exposición por variables clínicas como la sintomatología presentadas. Aunque estos hallazgos son sugestivos de infección no son específicos y pueden presentarse en otras arbovirosis, incluidas aquellas de circulación usual en nuestro país. La realización de RT-PCR en todas las pacientes para definir la presencia del VZ nos garantiza la mejor definición posible de exposición al virus y poder de esa manera discriminar adecuadamente los grupos.

El tamaño de nuestra cohorte (253 pacientes) es otra fortaleza de nuestro estudio, siendo hasta la fecha el segundo estudio más grande realizado en niños expuestos a VZ. El estudio con mayor número de valoraciones oftalmológicas fue publicado en Estados Unidos en 2018 por Marion Rice y colaboradores, valoró 494 pacientes⁷²; sin embargo no a todos se les realizó RT-PCR para definir la exposición y no es claro si los que recibieron valoración oftalmológica recibieron conjuntamente valoración del neurodesarrollo. En Colombia, el estudio más grande reportado es de 214 gestantes con tan solo 3 pacientes en los cuales se realizó valoración oftalmológica mediante potenciales visuales evocados (Sanz Cortes, y otros, 2018); el estudio más grande de valoraciones oftalmológicas incluyó 118 pacientes (Calle Giraldo, y otros, 2019), menos de la mitad de la población incluida en nuestro estudio.

Finalmente, y como la principal fortaleza de nuestro estudio tenemos la realización de análisis sistemáticos y secuenciales del neurodesarrollo: no existe ningún otro estudio publicado que hubiera realizado estas evaluaciones. El estudio más parecido evaluó el neurodesarrollo de 1106 pacientes mediante una constelación de hallazgos, incluyendo parámetros tan diversos como

la presencia de microcefalia o cambios en el tono muscular (Vol , y otros, 2018). Nuestra evaluación del desarrollo se basó en un instrumento estandarizado, aplicado por evaluadores entrenados en centros de referencia, y realizados secuencialmente para valorar los cambios a lo largo del tiempo. No solamente la realización de estas evaluaciones son fortaleza de nuestro estudio, sino sus hallazgos ya discutidos sobre la posibilidad de observar alteraciones en la ausencia de alteraciones macroestructurales del SNC como la microcefalia. Estos hallazgos obligan a cambiar el cuidado de estos pacientes, al demostrar que todos los pacientes con exposición a VZ deben evaluarse para estos trastornos del neurodesarrollo, independiente de la presencia de otras alteraciones.

En conclusión, nuestro estudio demuestra cómo la exposición prenatal al VZ se relacionó con afectación ocular y del neurodesarrollo incluso en ausencia de microcefalia. Adicionalmente, el tener afectación ocular empeora los desenlaces del neurodesarrollo, lo que esta en relación dado que el aparato ocular constituye un órgano de los sentidos fundamental para la interacción con el ambiente y estrechamente relacionado a la facilidad de adquirir destrezas en diferentes áreas del desarrollo. Se hace indispensable que todo niño con antecedente de exposición perinatal a VZ reciba una atención inicial y seguimiento oftalmológico y del neurodesarrollo a corto y a largo plazo, incluso sin datos al examen físico que sugieran infección.

REFERENCIAS

- Aleman , T., Ventura , C., Cavalcanti , M., Serrano , L., Traband , A., & Niti , A. (2017). Quantitative assessment of microstructural changes of the retina in infants with congenital Zika syndrome. *JAMA Ophthalmol.*, 135(10), 1069-76.
- Ali , A., Wahid , B., Rafique , S., & Idress , M. (2017). Advances in research on Zika virus. *Asian Pac J Trop Med*, 10(4), 321-31.
- Ambiental R. (2016). Contenido Brote de meningitis Notificación. Bogota D.C .
- Aragao , M., Holanda , A., Brainer Lima , A., Petribu , N., Castillo , M., & Van Der Linden , V. (2017). Nonmicrocephalic infants with congenital zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: How large is the Zika virus «iceberg»? *Am J Neuroradiol*, 37(8), 1427-34.
- Ashwal, S., Michelson , D., Plawner , L., & Dobyns , W. (2009). Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*, 73(11), 887-97.
- Asnis , D., & Crupi , R. (2007). Flaviviridae. *Emerg Neurol Infect.*, 239-60.
- August , M. (2016). Updated Recommendations for the Initial Laboratory Testing and Evaluation of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection. *Morb Mortal Wkly Report, CDC*, 26(33), 870-8.

- Bayer , A., Lennemann , N., Ouyang , Y., Bramley , J., Morosky , S., & Marques , E. (2016). Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe*, 19(5), 705-12.
- Brasil , P., Pereira , J., Moreira , M., Nogueira , R., & Damasceno, L. (2016). Zika virus infection in pregnant women in rio de janeiro. *N Engl J Med*, 375(24), 2321-34.
- Cabezas , C., & García , P. (2017). Diagnosis of Zika virus infection. *An la Fac Med.*, 78(1), 89.
- Calle Giraldo , J., Rojas , C., Hurtado , I., Barco , C., Libreros , D., & Sanchez , P. (2019). Outcomes of Congenital Zika Virus Infection During an Outbreak in Valle del Cauca, Colombia. *Pediatr Infect Dis J.*, 38(7), 735-40.
- Calvet , G., Aguiar , R., Melo , A., Sampaio , S., de Filippis , I., & Fabri , 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), 653-60.
- Cao-Lormeau , V., Nhan , T., & Musso , D. (2014). Les infections à virus zika. *Rev Francoph des Lab*, 467, 45-52.
- Cao-Lormeau, V., Blake , A., Mons , S., Lastere , S., Roche , C., & Vanhomwegan , J. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet.*, 387(10027), 1531-9.
- Cauchemez S, B. M.-A.-G. (2016). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. *Lancet*, 387(10033), 2125-32.

Center for Infectious Disease Research and Policy. (2016). *CIDRAP*. Recuperado el 23 de Octubre de 2017, de <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/02/brazil-confirms-blood-transfusion-zika-paho-calls-global-support>

Centers for Disease Control and Prevention. (2016). *CDC* . Recuperado el 23 de Octubre de 2017, de <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. (16 de Mayo de 2017). *Centers for Disease Control and Prevention*, . Recuperado el 2020, de <https://www.cdc.gov/zika/reporting/2017-case-counts.html>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. (30 de Abril de 2020). *Centers for Disease Control and Prevention*. Recuperado el 2020, de <https://www.cdc.gov/zika/reporting/2020-case-counts.html>

Chraïbi S, N. F. (2016). Two cases of thrombocytopenic purpura at onset of Zika virus infection. *J Clin Virol*, 83(2016), 61-2.

Colts , S., Garcia-Casal , M., Peña-Rosas , J., Finkelstein , J., Rayco-Solon , P., & Weise Prinzo , Z. (2017). Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(4).

Coronell-Rodríguez , W., Arteta-Acosta , C., Suarez - Fuentes , M., Burgos - Rolon , M., Rubio - Sotomayor , M., & Sarmiento - Gutierrez , M. (2016). Zika virus infection in pregnancy, fetal and neonatal impact. *Rev Chil Infectol.*, 33(6), 665-73.

- Cugola , F., Fernandez , I., Russo , F., Freitas , B., Dias , J., & Guimaraes , K. (2016). The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*, *534*(7606), 267-71.
- De Carvalho , N., De Carvalho , B., Fugaca , C., Dosris , B., & Biscaia , E. (2016). Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: A review of literature and Brazilian data. *Brazilian J Infect Dis*, *20*(3), 282-9.
- De Fatima Vasco Aragao , M., Van Der Linden , V., Brainer - Lima , A., Coeli , R., Rocha , M., & Da Silva , P. (2016). Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: Retrospective case series study. *BMJ*, *353*, 1-10.
- de Noronha , L., Zanluca , C., Azevedo , M., Luz , K., & dos Santos , C. (2016). Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, *111*(5), 287-93.
- de Oliveira Dias , J., Ventura , C., de Paula Freitas , V., Prazeres , J., Ventura , L., & Bravo Filho , V. (2018). Zika and the Eye: Pieces of a Puzzle. *Prog Retin Eye Res.*, *66*, 85-106.
- De Paula Freitas , B., De Oliveira , D. J., Prazeres , J., Sacramento , G., Ko , A., & Maia , M. (2016). Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.*, *134*(5), 529-35.
- de Paula Freitas , B., Zin , A., Ko , A., Maia , M., Ventura , C., & Belfort , R. (2017). Anterior-Segment Ocular Findings and Microphthalmia in Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology.*, *124*(12), 1876-8.

- del Campo , M., Feitosa , I., Ribeiro , E., Horovitz , D., Pessoa , A., & Franca , G. (2017). The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 173(4), 841-57.
- Diallo , D., Sall , A., Diage , C., Faye , O., Faye , O., & Ba , Y. (2014). Zika virus emergence in mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011. *PLoS One*, 9(10).
- Dick , G. (1952). Zika isolation and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* , 46(5), 509-20.
- Doshi , S., & Harvey , W. (2005). *Eye Essentials: Assessment & Investigative Techniques. I.* Philadelphia Elsevier Butterworth Heinemann.
- Duffy , M., Chen , T., Hancock , W., Powers , A., Koll , J., & Lanciotti , R. (2009). Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*, 360(24), 2536-43.
- Faye , O., Faye , O., Diallo , D., Diallo , M., Weidmann , M., & Sall , A. (2013). Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. *Virology*, 10(1), 311.
- Faye , O., Freire, C., Iamarino , A., Faye , O., de Oliveira, J., & Diallo , M. (2014). Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(1), 36.

Foy , B., Kobylinski , K., Foy , J., Blitvich , B., da Rosa , A., & Haddow , A. (2011). Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*, 17(5), 880-2.

Franca , G., Schuler Faccini , L., Oliveira , W., Henriques , C., & Carmo , E. (2016). Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*, 388(10047), 891-7.

Gebre , Y., Forbes , N., & Gebre , T. (2016). Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps. *Asian Pac J Trop Biomed.*, 6(10), 815-24.

Gourinat , A., O`Connor , O., Calvez , E., Goarant , C., & Dupont - Rouzeyrol , M. (2015). Detection of zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*, 21(1), 84-6.

Grant , A., Ponia , S., Tripathi , S., Balasubramaniam , V., Miorin , L., & Sourisseau , M. (2016). Zika Virus Targets Human STAT2 to Inhibit Type I Interferon Signaling. *Cell Host Microbe.*, 19(6), 882-90.

Greenland , S. (1989). Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.*, 79(3), 340-9.

Hayes , E. (2009). Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.*, 15(9), 1347-50.

Hennessey , M., Fischer, M., & Staples , J. (2016). Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *Am J Transplant*, 16(3), 1031-4.

Instituto Nacional de Salud . (2018). Enfermedad por Virus Zika . Colombia .

Instituto Nacional de Salud. (2020). *Instituto Nacional de Salud*. Recuperado el 30 de Abril de 2020, de [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA PE III 2020.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDAD_POR_VIRUS_ZIKA_PE_III_2020.pdf)

Instituto Nacional Salud Gobierno Colombiano. (2017). Talento GDEL En Colombia. 24, 1-2.

Ioos , S., Mallet , H., Leparc Goffart , I., Gauthier , V., Cardoso , T., & Herida , M. (2014). Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*, 44(7), 302-7.

Jeffrey R. Wozniak, P. E. (2019). Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus. *Physiol Beha*, 176(1), 139-48.

Kempermann , G., Gage , F., Aigner , L., Song , H., Curtis , M., & Thures , S. (2018). Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*, 23(1), 25-30.

Korhonen , E., Huhtamo , E., Smura , T., Kallio Kokko , H., Raassina , M., & Vapalahti , O. (2016). Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Eurosurveillance*, 21(2), 5-8.

Kuno , G., & Chang, G. (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol*, 152(4), 687-96.

Lazear , H., Govero , J., Smith , A., Platt , D., Fernandez , E., & Miner , J. (2016). A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. *PLoS Pathog*, 12(5), e1005720.

Marques , V., Santos , C., Santiago , I., Marques , S., Nunes Brasil , M., & Lima , T. (2019). Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatr Neurol*. 91, 3-10.

Marquezan , M., Ventura , C., Sheffield , J., Golden , W., Omiadze , R., & Belfort, R. (2018). Ocular effects of Zika virus—a review. *Surv Ophthalmol.*, 63(2), 166-73.

McCarthy , M. (2016). First US case of Zika virus infection is identified in Texas. *BMJ*, 352, 1212.

Mead , P., Duggal , N., Hook , S., Delorey , M., Fischer , M., & Mc Guire , D. (2018). Zika virus shedding in semen of symptomatic infected men. *378(15)*, 1377-85.

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. *Statew Agric L Use Baseline* , 1.

Miner , J., Cao , B., Govero , J., Smith , A., Fernandez , E., & Cabera , O. (2016). Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell*, 165(5), 1081-91.

Miranda , H., Costa , M., Frazao , M., Simao , N., Franchischini , S., & Moshfeghi , D. (2016). Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. *Ophthalmology.*, 123(8), 1788-94.

Musso , D., Ko , A., & Baud , D. (2019). Zika virus infection — After the pandemic. *N Engl J Med.*, 1444-57.

Musso , D., Nhan , T., Robin , E., Roche , C., Bierlaire , D., & Zisou, K. (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance*, 19(14), 14-6.

- Musso , D., Roche , C., Nhan , T., Robin , E., Teissier , A., & Cao-Lourmeau , V. (2015). Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol*, 68(53), 53-5.
- Musso , D., Roche , C., Robin , E., Nhan , T., Teissier , A., & Cao-Lormeau , V. (2015). Potential sexual transmission of zika virus. *Emerg Infect Dis*, 21(2), 359-61.
- Nishiura , H., Mizumoto, K., Rock , K., Yasuda , Y., Kinoshita , R., & Miyamatsu , Y. (2016). A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. *Epidemics*, 15(2016), 66-70.
- Oduyebo , T., Igbiosa , I., Petersen , E., Polen , K., Pillai, S., & Ailes , E. (2016). Update: Interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible zika virus exposure — United States, July 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*, 65(29), 739-44.
- Organización Panamericana de la Salud. (2015). Salud OM de la. Alerta Epidemiológica - Incremento de microcefalia en el nordeste de Brasil. Brasil .
- Pan American Health Organization / World Health Organization. (2018). Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas Cumulative cases, 2015-2017. Updated as of 04 January 2018. *Pan Am Heal Organ*.
- Papageorghiou, A., Thilaganathan , B., Bilardo , C., Ngu , A., Malinger , G., & Herrera , M. (2016). ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: Information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47(4), 530-2.
- Petersen , L. R., Jamieson , D. J., Powers , A. M., & Honein , M. A. (2016). Zika Virus. *N Engl J Med*, 374(16), 1552-63.

Pinilla Farias , A., Ospina Martinez , L., Prieto Alvarado, E., & Garcia O , E. P. (2017). Enfermedad por Virus ZIKA, Código: 895. Protoc Vigil en salud publica. 1-22.

Polen , K., Gilboa , S., Hills , S., Oduyebo , T., Kohl , K., & Brooks , J. (2018). Update: Interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of zika virus for men with possible zika virus exposure — United States, August 2018. *Morb Mortal Wkly Rep*, 67(31), 868-71.

Quicke , K., Bowen , J., Johnson , E., Mc Donald , C., Ma , H., & O'Neal , J. (2016). Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe*, 20(1), 83-90.

Roach , T., & Alcendor , D. (2017). Zika virus infection of cellular components of the blood-retinal barriers: Implications for viral associated congenital ocular disease. *J Neuroinflammation*, 14(1), 1-13.

Rossi , S., Tesh , R., Azar , S., Muruato , A., Hanley , K., & Auguste , A. (2016). Characterization of a novel murine model to study zika virus. *Am J Trop Hyg*, 94(6), 1362-9.

Roth, A., Mercier , A., Lepers, C., Hoy , D., Duituturag, S., & Benyon , E. (2014). Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections – An unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance*, 19 (41), 1-8.

Salud IN de Boletín epidemiológico semanal. (2017). Semana epidemiológica.

Salud Mds y Proteccsin De . (2015). Vigilancia de la fiebre por virus Zika (ZIKV) en su fase 11 epidémica y fortalecimiento de la prevención de la fiebre por virus Zika en grupos de riesgo. Bogota D.C .

- Sanz Cortes , M., Rivera , A., Yopez , M., Guimaraes , C., Díaz Yunes , I., & Zarutskie , A. (2018). Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol.*, 218(4), 440e1-440e36.
- Sarno , M., Sacramento , G., Khouri , R., do Rosario , M., Costa , F., & Archanjo , G. (2016). Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(2), 5-10.
- Singh , P., Guest, J., Kanwar , M., Boss , J., Gao , N., & Juzych , M. (2017). Zika virus infects cells lining the blood-retinal barrier and causes chorioretinal atrophy in mouse eyes. *JCI Insight*, 2(4).
- Smoots , A., Olson , S., Smoots , A., Olson , S., Cragan , J., Delaney , A., . . . Godfred - Cato , S. (2020). Population-Based Surveillance for Birth Defects Potentially Related to Zika Virus Infection - 22 States and Territories, January 2016-June 2017. *MNWR Mortalk Wkly Rep*, 69(3), 67-71.
- Song , B., Yun , S., Woolley , M., & Lee , Y. (2017). Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol*, 308, 50-64.
- Sotelo , J., Sotelo , A., Sotelo , F., Doi , A., Pinho , J., & Oliveira , R. (2017). Persistence of Zika Virus in Breast Milk after Infection in Late Stage of Pregnancy. *Emerg Infect Dis*, 23(5), 856-7.
- Staples , J., Dziuban , E., Fischer , M., Cragan , J., Sonja , A., & Cannon , M. (2016). Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus

- Infection — United States , 2016 Zika Virus Testing Considerations and Classification Recommendations for Infants with Microcephaly or Intracranial Calcificat. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65(3), 870-9.
- Tang , H., Hammack , C., Ogden , S., Wen , Z., Qian , X., & Li , Y. (2016). Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell.*, 18(5), 587-90.
- Tappe , D., Nachtigall , S., Kapaun , A., Schnitzler , P., Gunther , S., & Schmidt - Chanasit , J. (2015). Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis*, 21(5), 911-3.
- Tognarelli , J., Ulloa , S., Villagra, E., Lagos , J., Aguacayo , C., & Fasce , R. (2016). A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol*, 161(3), 665-8.
- Tsui , I., Moreira , M., Rossetto , J., Vasconcelos , Z., Gaw , S., & Neves , L. (2018). Eye findings in infants with suspected or confirmed antenatal Zika virus exposure. *Pediatrics*, 142(4).
- Van Den Pol , A., Mao , G., Yang , Y., Ornaghi , S., & Davis , J. (2017). Zika virus targeting in the developing brain. *J Neurosci.*(37), 2161-75.
- van der Linden , V., Pessoa , A., Dobyms , W., James , B. A., van der Linden , H., & Rolim Filho , E. (2016). Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital zika virus infection without microcephaly at birth — Brazil. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1343-8.

- Ventura , C., Maia , M., Bravo Filho , V., Gois , A., & Belfort, R. (2016). Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.*, 387(10015), 228.
- Ventura , C., Maia , M., Travassos , S., Martins , T., Patriota , F., & Nunes , M. (2016). Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed zika virus congenital infection. *JAMA Ophthalmol.*, 134(8), 912-8.
- Ventura , C., Maia , M., Ventura , B. V., Van Der Linden, V., Araujo , E., & Ramon, R. (2016). Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.*, 79(1), 1-3.
- Ventura , L., Lawrence , L., Ventura , C., Dutton , G., Marinho , P., & Ferro , P. (2017). Response to correction of refractive errors and hypoaccommodation in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS.*, 21(6), 480-481.
- Ventura , L., Ventura , C., Lawrence , L., van der Linden , V., van der Linden , A., & Gois , A. (2017). Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS.*, 21(4), 295-299.
- Venturi , G., Zammarchi , L., Fortuna , C., Remoli , M., Benedetti , E., & Fiorentini , C. (2016). An autochthonous case of zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Eurosurveillance*, 21(8), 1-4.
- Vercosa , I., Carneiro , P., Vercosa , R., Girao , R., Ribeiro , E., & Pessoa , A. (2017). The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. *J AAPOS.*, 21(4), 300-304.

- Vol , E., Territories , U., States , F., Rice , M., Galang , R., & Roth , N. (2018). Vital Signs : Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection —. *Morb Mortal Wkly Report CDC*, 67(31), 858-67.
- World Health Organization. (2016). *WHO*. Recuperado el 2020, de https://www.who.int/elena/titles/zika_breastfeeding/en/
- 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. *Cell Res*, 26(6), 645-54.
- Yepez , J., Murati , F., Pettito , M., Peñaranda , C., De Yepez , J., & Maestre , G. (2017). Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol.*, 135(5), 440-5.
- Zhang , N., Zhang , N., Qin, C., Liu , X., Shi , L., & Xu , Z. (2016). Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell*, 19(1), 120-6.
- Zin , A., Tsui , I., Rossetto , J., Vasconcelos , Z., Adachi , K., & Valderramos , S. (2017). Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital zika virus infection. *JAMA Pediatr.*, 171(9), 847-54.

ANEXOS

ANEXO 1. EXAMEN OFTALMOLOGICO



Exámen oftalmológico

Dr. Juan Carlos Serrano Camacho

M.D. Oftalmólogo
OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ESTRABISMO

Fecha impresión: 22/may.2017

Paciente: XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XXXXX Edad: XX Años/Meses/Días

Identificación: XXXXXXXXXXX Entidad: XXXXXXXXX

Antecedentes: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Antecedentes Familiares: XXXXXXXXXXXXXXX

FECHA DE ATENCIÓN: 28/abril/2017

Motivo de consulta / Enfermedad actual:

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Queratometría: OD: 47.75/47.50 Eje 145 OI: 48.50/47.00 Eje 25

	SIN GAFAS	CC PREVIA	R. MANIFIESTA	R. CICLOPEJICA
OD	NA	-	-	-
OI	NA	-	-	-
AV L OD	OD: 20/-	OD: 20/-	OD:20/-	OD: 20/-
AVL OI	OI: 20/-	OI: 20/-	OI: 20/-	OI: 20/-
AVC OD	20/-	20/-	20/-	20/ -
AVC OI	20/-	20/-	20/-	20/-

Métodos de Agudeza visual: -. Observaciones de Agudeza visual: -

Refracción observaciones: No reflejo

Fusión: VP: NO VALORAVR: NO VALORA. Estereopsis: NOVALORABL

-	-	-
-	-	-
-	-	-

Observaciones Balance Muscular: KK

Ishihara	OD:	OI:
Biomicroscopia	OD:	OI:
Fundoscopia	OD: NORMAL	OI: NORMAL
Tonometría	OD: -	OI: -

Métodos Tonometría: -. Anexos: NORMAL

Diagnósticos

Dx1: XXXXXXXXXXXXXXX (XXXX), Dx2: XXXXXXXXXXXXXXX (XXXX), Dx3: XXXXXXXXXXX (XXXX)

-

Gafas: OD: - OI: -

Adición:OD:- OI:-

Observaciones: -

Medicamentos	Exámenes
-	

Procedimientos:

Riesgos: -

Remisión:-

Nota Aclaratoria: -

Control en: -

**ANEXO 2. AUTORIZACIÓN PARA TOMA Y USO DE FOTOGRAFÍAS O
GRABACIONES AUDIOVISUALES – *Iniciativa ZEN* –**

Nombre del paciente: _____ Código ZEN: _____

Buenos días. Este formato de autorización se diligencia porque Ud., o su hijo(a) forman parte del estudio Iniciativa ZEN Fase I o Fase II. Con ello se quiere tener su permiso formal para utilizar los datos de historia clínica y para la toma de fotografías o grabaciones audiovisuales de lo que se le ha encontrado a Ud. o a su hijo(a) y que los investigadores creemos que podría ser útil más adelante como material de enseñanza o para mostrar lo hallado en eventos o publicaciones científicas.

Si Ud. está de acuerdo en dar esta autorización, podemos garantizar que se hará el mayor esfuerzo posible para que no se le identifique, ni a Ud. ni a su hijo(a), tanto en el material de enseñanza en donde se presente o en las publicaciones que se realicen. Por este permiso no recibirá ningún incentivo económico. También garantizamos que si considera que no es posible dar esta autorización, o la retira posteriormente, no se afectará la atención médica que Ud. o su hijo(a) necesita.

Lea cuidadosamente y, si tiene dudas, puede preguntarle a la persona que le está explicando el documento.

Por medio de este documento, doy mi consentimiento para la toma de fotografías, videos o grabaciones de voz a mi o a mi hijo(a), de quién soy acudiente o representante legal. De la misma manera, autorizo su uso exclusivamente como material para docencia médica o para que sea publicado en libros o artículos de naturaleza científica.

Declaro que se me ha explicado a satisfacción la razón por la cual se me solicita este permiso, que se me garantiza que se hará el mayor esfuerzo posible para que no sea posible identificarme o identificar a mi hijo(a), ya sea en el material de enseñanza en donde se presente o en las publicaciones a realizar. Entiendo también que no voy a recibir ningún incentivo económico por esto. También manifiesto que se me ha dado la garantía de que, si me niego a dar esta autorización o la retiro posteriormente, no se verá afectará la atención médica que yo o mi hijo(a) necesita.

También declaro que aunque dichas fotografías o grabaciones serán utilizadas sin que sea posible identificar información personal, como mi nombre o el nombre de mi hijo(a), entiendo que es posible que alguien me reconozca a mí o a mi hijo (a).

Si tengo más adelante alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro puedo contactar a: _____

Su autorización es para usar los datos, fotografías y grabaciones de dos maneras. Lea cuidadosamente y, si tiene dudas, puede preguntarle a la persona que le está explicando este

documento. Puede marcar con una “X” en el recuadro al lado de cada opción. Nosotros queremos que nos de ambas autorizaciones, pero Ud. puede marcar solo una de ellas.

Autorización para la utilización del material

___ Autorizo que los datos de la historia clínica, las fotografías y las grabaciones se usen para la enseñanza y para conferencias en congresos médicos y eventos científicos. Entiendo que las imágenes pueden ser vistas por científicos, investigadores médicos y estudiantes del área de la salud, quienes regularmente asisten a estos eventos para su educación profesional.

___ Autorizo que los datos de la historia clínica, las fotografías y las grabaciones se usen en publicaciones médicas, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos, investigadores médicos y estudiantes de la salud que usan estas publicaciones en su educación profesional.

Confirmando que el consentimiento se me ha explicado en términos que entiendo, por lo que firmo a continuación:

Firma paciente/acudiente/representante legal

Documento de identidad: _____

Nombre: _____

Firma testigo

Documento de identidad: _____

Nombre: _____

Nombre del profesional que adquiere la autorización: _____

Fecha de aplicación: _____

**ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
INVESTIGACIÓN – INICIATIVA ZEN**

CONSENTIMIENTO INFORMADO CÓDIGO INTERNO _____

**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO FETAL Y
DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE GESTANTES CON INFECCIÓN POR EL
VIRUS ZIKA**

Usted está invitada a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander y la unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Universitario de Santander. Esta investigación se adelanta en el Hospital Universitario de Santander; adicionalmente participan la Fundación Oftalmológica de Santander-Clínica Carlos Ardila Lulle y la Clínica Materno Infantil San Luis. El investigador principal es el Doctor Carlos Hernán Becerra Mojica, Ginecólogo especialista Medicina Materno Fetal y es coinvestigadora la Doctora Luz Ángela Gutiérrez Sánchez Ginecólogo especialista Medicina Materno Fetal.

Mediante el presente documento se le presenta el proyecto de investigación denominado “EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO FETAL Y DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE GESTANTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA”. A continuación recibirá información acerca de la enfermedad objeto del estudio y de las características del mismo.

Posterior a la alerta mundial que se generó en el país de Brasil con respecto a que la infección por el virus Zika en las embarazadas, hace que sus bebés presenten un crecimiento no adecuado del cerebro con o sin calcificaciones cerebrales por inflamación, se quiere realizar seguimiento de las embarazadas, para definir, si realmente el infectarse por el virus Zika genera estos problemas en los bebés de madres infectadas.

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo establecer si la infección de gestantes por el virus Zika está asociado con mayor presentación de microcefalia (tamaño pequeño de la cabeza), calcificaciones en cerebro y trastornos del desarrollo neurológico en los hijos de madres expuestas a la infección por Zika.

PROCEDIMIENTO

Se tomara la información de las historias clínicas, de los resultados de laboratorio, y de los informes de ecografías realizados durante la gestación de las pacientes que ingresan al estudio; la atención de su embarazo y parto será realizada por los médicos de las diferentes secciones del servicio de alto riesgo de las instituciones que participan en el estudio y de acuerdo con las guías dadas por el ministerio de salud para cada caso.

Para este estudio tomaremos la información de 220 embarazadas que como usted han tenido o tienen clínica de infección por Zika en este embarazo.

Posterior al nacimiento de su hijo(a), se realizarán pruebas por parte de profesionales entrenados y para evaluar su desarrollo neurológico a los 3, 6, 12 y 18 meses de vida para establecer si requiere algún tipo de tratamiento específico (terapia física y ocupacional, terapia de lenguaje, tratamiento oftalmológico, evaluación y terapia para mejorar la audición). Estas pruebas no requieren toma de sangre u otros estudios diferentes a un examen físico detallado. Si usted se niega a participar en el estudio este seguimiento igual deberá ser garantizado por su entidad prestadora de salud pero pueden haber variaciones en el tipo de pruebas y el manejo de discapacidad si esta se confirma.

Si decide participar, inicialmente se diligenciará un cuestionario donde se le pregunta información general, durante aproximadamente 10 minutos. Se cuenta con el apoyo de los residentes de Ginecología y Obstetricia, especialistas en Ginecología y Obstetricia y Especialistas de Medicina Materno Fetal, entrenados para el diligenciamiento del formulario. Posteriormente los datos serán tomados de la historia clínica y de los informes de los estudios que le hayan realizado durante el cuidado del embarazo y parto.

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad. Se hace la claridad que en el presente estudio no se usaran procedimientos experimentales o intervenciones de tipo quirúrgico.

BENEFICIOS

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s):

- Si se logra establecer la asociación entre el virus Zika y las alteraciones de bebés en las mujeres embarazadas, se podrá profundizar más en este tema para que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido durante este estudio como también plantear políticas de salud dirigidas a prevenir, hacer seguimiento adecuado y manejo oportuno de las pacientes que presenten esta infección.

- Sí se demuestra una asociación entre estos eventos que se están estudiando, la información obtenida podrá servir para la asesoría de usted y de su familia para próximos embarazos.

ACLARACIONES:

La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria, por lo tanto no recibirá ningún pago por su participación.

Versión 004; 31 de Septiembre de 2016

No tendrá que realizar algún gasto durante el estudio, los exámenes que se le realizaran serán cubiertos por su seguridad social, estos se encuentran incluidos dentro del protocolo de atención.

Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que desee aun cuando el investigador a cargo no se lo solicite o recomiende, las razones de su decisión serán respetadas en su total integridad y autonomía. Es decir, la libertad de retirar su consentimiento informado.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para Ud. por no aceptar la invitación o no continuar con el estudio.

En el trayecto del estudio usted puede solicitar información actualizada por escrito y/ oral sobre el estudio, a los Investigadores responsables del estudio

La información en este estudio mantendrá estrictamente la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, así mismo asegurando su no identificación en las publicaciones del estudio. Para proteger la identidad de las participantes al inicio del estudio se le asignará un código mediante el cual será identificada durante todo el proceso, a la información que suministre solo tendrá acceso el investigador.

Firmando este formato usted está de acuerdo con:

Si ___ No ___ Permitir la toma de muestras biológicas (sangre y orina) que serán usadas exclusivamente para la realización de pruebas diagnósticas para establecer si usted tiene o ha estado expuesta al virus Zika durante el embarazo. Algunas de las pruebas serológicas necesarias para hacer el diagnostico de Zika aun están en fase de producción por lo que será necesario

almacenar parte de estas muestras en el Laboratorio del grupo Aedes de la Universidad Industrial de Santander hasta que estén disponibles estas pruebas diagnosticas.

Si ___ No ___ Permitir que las muestras almacenadas en el Laboratorio del grupo AEDES de la Universidad Industrial de Santander sean usadas para otros estudios futuros relacionados con investigaciones en Arbovirus (Zika, Dengue, Chikungunya, Fiebre Amarilla, Encefalitis Equina etc.). Su muestra será anónima, se le asignará un código para proteger su identificación. No existe límite de tiempo para su almacenamiento. Antes de realizar futuros estudios se someterá el nuevo proyecto a la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander. Si grupos de investigación externos colaborativos requieren el uso de las muestras, se requerirá autorización escrita por parte del Comité de Ética en Investigación. El Laboratorio del grupo AEDES de la Universidad Industrial de Santander asume la responsabilidad por el almacenamiento y cuidado de estas muestras y el cumplimiento de los requisitos descritos en este párrafo con el Comité de Ética en Investigación.

El presente documento se firmará en duplicado quedando una copia en su poder. Al tener alguna duda sobre este estudio puede preguntarnos en cualquier momento sobre todo lo relacionado con el estudio. Puede contactarse con el Doctor Carlos Hernán Becerra (Investigador principal) o con la Doctora Luz Ángela Gutiérrez en la dirección: Carrera 33 No. 28 – 126, Hospital Universitario de Santander, en la Unidad de Medicina Materno fetal al teléfono 6346110 extensión 221, 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 ext. 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 en este estudio.

Yo, _____ identificado con documento de identificación: No. _____ de _____, acepto voluntariamente que se tomen los datos que se requieran a mí o a mi hija del cual soy el/la representante legal, con el fin de realizar el estudio: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO FETAL Y DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE GESTANTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA. Así mismo, declaró que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará a la información suministrada. Doy mi consentimiento para participar en este estudio investigativo. A la vez, yo recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

En constancia firmo a los ____ días, del mes de _____, del año ____

Nombre de la paciente, acudiente 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: _____

**ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN
INVESTIGACIÓN – PROYECTO ZIKAALLIANCE**

CONSENTIMIENTO INFORMADO CÓDIGO INTERNO _____

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO FETAL Y
DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE GESTANTES CON INFECCIÓN POR EL
VIRUS ZIKA

(Proyecto ZIKAlliance y Proyecto Iniciativa ZEN)

Investigadores Principales: Doctor Carlos Becerra y Doctor Luis Villar

Universidad Industrial de Santander

Usted previamente había aceptado participar en el estudio de investigación: “Cohorte de mujeres embarazadas para evaluar los riesgos de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos del embarazo después de infectarse con el virus Zika durante el embarazo”, liderado por el Grupo de Epidemiología Clínica de la Universidad Industrial de Santander, en el cual el investigador principal es el Dr. Luis Ángel Villar Centeno.

Ahora usted está invitada a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander y la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Universitario de Santander. Esta investigación se adelanta en el Hospital Universitario de Santander;

adicionalmente participan la Clínica Materno Infantil San Luis, Medicina Maternofetal Integral de Colombia y la Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lulle. El investigador principal es el Dr. Carlos Hernán Becerra Mojica, Ginecólogo especialista Medicina Materno Fetal y es coinvestigador, entre otros, la Dra. Luz Ángela Gutiérrez Sánchez, Ginecóloga especialista en Medicina Materno Fetal.

Mediante el presente documento se le presenta el proyecto de investigación. A continuación recibirá información acerca del objeto del estudio y de las características del mismo.

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo establecer si la infección de gestantes por el virus Zika está asociado con mayor presentación de microcefalia (tamaño pequeño de la cabeza), calcificaciones en cerebro y trastornos del desarrollo neurológico en los hijos de madres expuestas a la infección por Zika.

PROCEDIMIENTOS QUE SE LE VAN REALIZAR EN CASO QUE DECIDA PARTICIPAR

1. Ecografía especializada en las gestantes: Se tomará la información de las historias clínicas, de los resultados de laboratorio y de los informes de ecografías realizados durante la gestación de las pacientes que ingresan al estudio. La atención de su embarazo y parto será realizada por los

médicos de las diferentes secciones del servicio de obstetricia de las instituciones que participan en el estudio y de acuerdo con las guías dadas por el Ministerio de Salud para cada caso. Para este estudio tomaremos la información de mujeres embarazadas expuestas y no expuestas a Zika durante la gestación.

Si decide participar, inicialmente se diligenciará un cuestionario donde se le pregunta información general; esta entrevista tendrá una duración aproximada de 10 minutos. Posteriormente, se realizará una ecografía especializada para evaluar el desarrollo del cerebro de su bebé. La realización de esta ecografía no es diferente a las demás ecografías que se le han practicado durante su embarazo. Se cuenta con el apoyo de los residentes de Ginecología y Obstetricia, especialistas en Ginecología y Obstetricia, y Especialistas de Medicina Materno Fetal que atienden en el Hospital Universitario de Santander, entrenados para el diligenciamiento del formulario y la realización de la ecografía. Posteriormente los datos serán tomados de la historia clínica y de los informes de los estudios que le hayan realizado durante el cuidado del embarazo y parto.

2. Pruebas de neurodesarrollo (Test de Bayley) a los niños. En el proyecto de la cohorte de niños de ZIKAlliance, usted ya había aprobado la realización de pruebas del desarrollo neurológico para su hijo(a) a los 24 meses de edad (Test de Bayley). En esta ocasión le estamos solicitando su consentimiento para poder evaluar el desarrollo neurológico de su hijo(a) mediante la realización del Test de Bayley adicionalmente a los 6, 12 y 18 meses de vida. Esto nos permitirá establecer más tempranamente si requiere algún tipo de tratamiento específico (terapia física y ocupacional, terapia de lenguaje, tratamiento oftalmológico, evaluación y terapia para mejorar la audición).

Estas pruebas serán realizadas por parte de profesionales entrenados y no requieren toma de sangre u otros estudios diferentes a un examen físico detallado. Si usted se niega a participar en el estudio, este seguimiento igual deberá ser garantizado por su entidad prestadora de salud, pero puede haber variaciones en el tipo de pruebas y el manejo de discapacidad si esta se confirma.

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad. Se hace la claridad que en el presente estudio no se usarán procedimientos experimentales o intervenciones de tipo quirúrgico. Su hijo ni usted tendrán ningún riesgo al decidir participar en el proyecto.

BENEFICIOS

Este estudio tiene para usted los siguientes beneficios:

- Si se logra establecer la asociación entre el virus Zika y las alteraciones en los bebés y en las mujeres embarazadas, se podrá profundizar más en este tema para que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido durante este estudio; también será posible plantear políticas de salud dirigidas a prevenir, hacer seguimiento adecuado y manejo oportuno de las pacientes que presenten esta infección.

- Sí se demuestra una asociación entre los eventos que se están estudiando, la información obtenida podrá servir para la asesoría de usted y de su familia para próximos embarazos. - Luego de la ecografía especializada y de todas de las valoraciones de neurodesarrollo de su hijo(a), Usted recibirá un informe escrito de los hallazgos. En caso que se encuentre algo anormal, se le comunicará y explicará en qué consisten los problemas detectados, y se le darán las instrucciones necesarias para que Usted pueda llevar este informe a su entidad de salud para que allí sea atendido y pueda iniciar las terapias que sean necesarias. En todo caso, siéntase libre de preguntar lo que considere necesario acerca de los exámenes y de los hallazgos que se presenten; quienes realiza estos estudios están dispuestos a contestar cualquier inquietud al respecto.

- El realizar las pruebas de neurodesarrollo desde los 6 meses de edad, permitirá detectar posibles desviaciones de la forma como su hijo(a) vienen creciendo y desarrollándose. Eso permitirá tomar medidas tempranas, para que su hijo(a) tengan la oportunidad de recibir un plan de tratamiento que le permita reducir esos inconvenientes a futuro.

ACLARACIONES:

Usted y su hijo(a) podrán continuar participando en el estudio de la cohorte de embarazadas y la cohorte de niños de Zikalliance de la Universidad Industrial de Santander.

La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria; por lo tanto, no recibirá ningún pago por su participación. El estudio le brindará un subsidio de \$5.000 cada vez que usted se

desplace a los sitios donde se le serán realizadas las valoraciones que este estudio tiene programadas.

No tendrá que realizar algún gasto durante el estudio; cualquier otro examen que sea necesario hacer serán cubiertos por su seguridad social, pues estos se encuentran incluidos dentro del protocolo de atención.

Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que desee, aun cuando el investigador a cargo no se lo solicite o recomiende; las razones de su decisión serán respetadas en su total integridad y autonomía. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para Ud. por no aceptar la invitación o no continuar con el estudio.

En cualquier momento del estudio usted puede solicitar información actualizada por escrito o de forma verbal sobre el estudio a los Investigadores responsables.

La información en este estudio mantendrá estrictamente la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, así mismo asegurando su no identificación en las publicaciones del estudio. Para proteger la identidad de las participantes al inicio del estudio se le asignará un código mediante el cual será identificada durante todo el proceso, a la información que suministre solo tendrá acceso el investigador.

Firmando este formato usted está de acuerdo con:

Si ___ No ___ Permitir la toma de ecografía de detalle del Sistema Nervioso Central (si aún se encuentra en embarazo) de su hijo(a).

Si ___ No ___ Permitir que se realicen las pruebas de neurodesarrollo correspondientes a la evaluación de los 6, 12 y 18 meses de edad de su hijo(a).

El presente documento se firmará en duplicado quedando una copia en su poder. Al tener alguna duda sobre este estudio puede preguntarnos en cualquier momento sobre todo lo relacionado con el estudio. Puede contactarse con el Doctor Carlos Hernán Becerra (Investigador principal) o con la Doctora Luz Ángela Gutiérrez en la dirección: Carrera 33 No. 28 – 126, Hospital Universitario de Santander, en la Unidad de Medicina Materno fetal al teléfono 6346110 extensión 221, o al correo electrónico iniciativa.zen@uis.edu.co También podrá contactarse con el personal de salud del proyecto Zikalliance, Doctor Luis Villar a los teléfonos celulares: 31028833 49, 3209838653 ó 3209838490. 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 ext. 3808, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co.

Al firmar este consentimiento, acepta que entiende la información que se le ha presentado y que está de acuerdo en autorizar la participación en este estudio.

Yo, _____ identificado con documento de identificación:
 No. _____ de _____, acepto voluntariamente que se tomen los datos que
 se requieran a mí o a mi hija del cual soy el/la representante legal, con el fin de realizar el estudio:
**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO FETAL Y
 DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE GESTANTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS
 ZIKA.** Así mismo, declaró que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se
 le dará a la información suministrada. Doy mi consentimiento para participar en este estudio
 investigativo. A la vez, yo recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

En constancia firmo a los _____ días, del mes de _____, del año _____

Nombre de la paciente, acudiente 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: _____

ANEXO 5. CARTA AUTORIZACION CEINCI UIS



4110



Bucaramanga,

Profesores
CARLOS H. BECERRA
LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO
Centro de Investigaciones Epidemiológicas
Director Red AEDES
Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander
Presente

Asunto: Respuesta a solicitud de aprobación de modificaciones a los proyectos avalados por el CEINCI: Proyecto 1 "Evaluación de riesgo de alteraciones del sistema nervioso fetal y neurodesarrollo en hijos de gestantes con infección con el virus Zika "Iniciativa ZEN"", Proyecto 2 "Cohorte de mujeres embarazadas para evaluar los riesgos de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos del embarazo después de infectarse con el virus Zika durante el embarazo "ZIKAlliance"" y Proyecto 3 "Cohorte de niños para la evaluación de alteraciones neurológicas y del desarrollo en infantes nacidos de madres que viven en áreas con transmisión del virus del Zika durante el embarazo "ZIKAlliance"".

Cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación Científica-CEINCI-UIS, en sesión realizada el 27 de julio de 2018, como consta en el Acta N° 13, se permite informar que ha analizado la solicitud de aprobación de modificaciones a los proyectos según asunto. Al respecto manifiesta la necesidad precisar los siguientes aspectos:

1. En relación con el tercer punto en el que "Se solicita permitir compartir algunos datos clínicos, de pruebas y de laboratorio anonimizados, generados por los proyectos de la referencia con el fin de optimizar el uso de los datos obtenidos de los recursos de estas investigaciones y mejorar el alcance y la validez de los resultados de los tres proyectos", indicar a quién (es) se compartirán los datos clínicos obtenidos.
2. Se sugiere que el cuestionario que se aplicará a los participantes no sea diferente al que se aplicó en el proyecto inicial.
3. Indicar en el consentimiento informado, las medidas para prevenir consecuencias en los padres ante posibles hallazgos que comprometen la salud de los niños, de tal manera que se salvaguarde su integridad psicológica y mental.




4110



En el nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la investigación.

Atentamente,


JOSE LUIS OSMARUEDA
Presidente
CEINCI- UIS


FRANCISCO ESPINEL CORREAL
Secretario Técnico Científico
CEINCI- UIS

Copia: Archivo Comité de Ética –CEINCI-UIS