

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La infección por Zika en el primer trimestre aumenta el riesgo de microcefalia fetal

Ruiz-Canela Cáceres J¹, García Vera C²

¹CS Virgen de África. Sevilla. España.

²CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Palabras clave en inglés: fetus; gestation; infant; infant, newborn; mycrocephaly; zika virus infection.

Palabras clave en español: embarazo; feto; infección por virus del Zika; lactante; microcefalia; recién nacido.

Fecha de recepción: 14 de junio de 2016 • **Fecha de aceptación:** 16 de junio de 2016

Fecha de publicación del artículo: 29 de junio de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:41.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. La infección por Zika en el primer trimestre aumenta el riesgo de microcefalia fetal. Evid Pediatr. 2016;12:41.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:41](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:41)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

La infección por Zika en el primer trimestre aumenta el riesgo de microcefalia fetal

Ruiz-Canela Cáceres J¹, García Vera C²

¹CS Virgen de África. Sevilla. España.

²CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Artículo original: Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387:2125–32.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los resultados del amplio estudio permiten establecer una estimación cuantitativa del riesgo de microcefalia en fetos y neonatos cuyas madres padecieron infección por virus del Zika durante la gestación.

Comentario de los revisores: este estudio ecológico con datos de la epidemia de infección por Zika en la Polinesia Francesa aporta datos sólidos a favor de que la infección por virus del Zika en madres gestantes (principalmente durante el primer trimestre) puede determinar microcefalia fetal o neonatal en algún caso. La embriofetopatía parece suceder en un pequeño porcentaje de casos, pero la infección se extiende ampliamente por la población.

Palabras clave: embarazo; feto; infección por virus del Zika; lactante; microcefalia; recién nacido.

Zika infection in the first trimester increases the risk of fetal microcephaly

Abstract

Authors' conclusions: the results of the comprehensive study allow us to establish a quantitative estimate of the risk of microcephaly in fetuses and newborns whose mothers had Zika virus infection during pregnancy.

Reviewers' commentary: this ecological study of data of the Zika virus infection, from the epidemic in French Polynesia, provides solid data for claiming that the Zika virus infection in pregnant women (mainly during the first trimester) can determine fetal or neonatal microcephaly in some cases. The embryofetopathy seems to happen in a small percentage of cases, but the infection spreads widely by the population.

Key words: fetus; gestation; infant; infant, newborn; microcephaly; Zika virus infection.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar y caracterizar la fuerza y naturaleza de la asociación entre la infección por virus del Zika en embarazadas y la microcefalia fetal o posnatal.

Diseño: estudio ecológico, de tipo analítico y tendencia temporal.

Emplazamiento: Polinesia Francesa, con los datos obtenidos a partir de cuatro bases de datos en relación a la epidemia por virus del Zika ocurrida entre octubre de 2013 y abril de 2014.

Población de estudio: unos 270 000 habitantes, de los que en el periodo de estudio existen datos documentados de todos los casos de microcefalia desde el 1 de septiembre de 2013 hasta el 31 de julio de 2015. Se dispone de datos semanales en ese periodo de consultas en la población con sospecha de infección por virus del Zika, de seroprevalencia para anticuerpos frente al virus al inicio y al final de la epidemia, y del número de nacimientos (una media de 4182 niños por año). Los datos de consulta se obtuvieron de una red centinela constituida por el 30% de los médicos de Atención Primaria. A partir de cuatro estudios serológicos se estima la proporción de población infectada durante la epidemia y se elaboran curvas epidémicas que permiten conocer las semanas en las que fue más probable la infección y la probabilidad

para cada semana de epidemia. De ellas se deduce la proporción de mujeres infectadas con virus del Zika durante cada trimestre de gestación. Los casos de microcefalia se obtuvieron de una exhaustiva búsqueda en los registros médicos del único centro existente especialista en diagnóstico prenatal, y de los informes de alta de los Servicios de Neonatología.

Medición del resultado: el factor de riesgo a valorar fue la tasa de infección por virus del Zika en cualquier momento del embarazo y la variable principal a investigar fue la presencia de microcefalia (perímetro cefálico al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para cada edad y sexo). Desarrollan un modelo matemático y estadístico simple para investigar la asociación. Finalmente se calculan las razones de probabilidad con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95) en los diferentes periodos de riesgo con respecto al modelo de no asociación. Se realiza análisis de sensibilidad contemplando diferentes tasas de ataque (de 50 a 80%).

Resultados principales: con una tasa de ataque poblacional de infección por virus del Zika en el global de la población estimada del 50%, la seroprevalencia estimada pasó de 0,8% antes del brote a 66% (IC 95: 62 a 70) al final. Se identificaron ocho casos de microcefalia en todo el periodo. Cinco fueron casos que finalizaron en interrupción de embarazo y tres en niños nacidos a término. De los ocho casos, siete se detectaron en un periodo de cuatro meses (de los 23 meses que comprendió el estudio). El modelo matemático se ajusta satisfactoriamente con los datos relativos al primer trimestre de embarazo. La razón de riesgo de microcefalia en embarazos de mujeres infectadas durante el primer trimestre de embarazo fue de 53,4 (IC 95: 6,5 a 1061,2). Se pasó de una prevalencia basal previa de dos casos por 10 000 neonatos (IC 95: 0 a 8), a 95 casos por 10 000 mujeres infectadas durante el primer trimestre de embarazo (IC 95: 34 a 191). En el análisis de sensibilidad el riesgo de microcefalia se mantenía entre 76 y 127 casos por 10 000 mujeres infectadas durante el primer trimestre de embarazo.

Conclusión: el estudio proporciona fuerte soporte estadístico a la hipotética asociación entre la infección por virus del Zika en mujeres embarazadas y la microcefalia en la descendencia.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: tres becas de instituciones públicas y una beca de los Fondos de investigación AXA.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el virus del Zika, transmitido por mosquitos del género *Aedes*, produce por lo general una enfermedad leve en el ser humano, si bien recientemente se han descrito cuadros neurológicos y anomalías congénitas (microcefalia) asociadas a infecciones por este virus en el embarazo en una epidemia en América¹. La Organización Mundial de la Salud ha

considerado esta posible relación como una emergencia internacional². Este estudio reanaliza los datos de la Polinesia Francesa en la primera epidemia de Zika, ya finalizada pero documentada y con datos suficientes para determinar la incidencia de microcefalia.

Validez o rigor científico: la población del estudio está bien definida. Se trata de un estudio ecológico con diseño analítico. Construyen un modelo que mide la incidencia del evento en la población expuesta, asumiendo que la tasa de nacimientos es constante y el número de casos de Zika es proporcional al estimado en consultas a través de una red centinela. Ajustan las tasas para evitar sesgos de confusión. Para ello han utilizado fuentes de información de tres estudios serológicos de la zona en distintos periodos, uno de ellos antes de la epidemia, otro en la mitad de la epidemia y otro finalizada, por lo que existe garantía de temporalidad. La epidemia finalizó en abril del 2014. Solo fueron confirmadas microbiológicamente el 4% de las infecciones, y a partir de estos datos infieren una incidencia de hasta el 50% en el momento de máxima epidemia.

Importancia clínica: el riesgo de microcefalia asociada con Zika fue de 95 casos (IC 95: 34 a 191) en el primer trimestre de embarazo por 10 000 mujeres infectadas. El 70% de los casos terminaron en aborto. Los autores han realizado un reanálisis de los datos en un modelo basado en el sistema de salud francés, que realiza tres ecografías durante el embarazo y entre la semana 20 a 25 miden el perímetro craneal. En este estudio el riesgo de microcefalia, del 1%, es inferior a los estudios de Brasil³, y también es inferior a otras infecciones prenatales. Este tipo de estudios debe ser interpretado con cautela en otros entornos, porque pueden influir factores del clima, genéticos u otras infecciones previas, como el dengue⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: este estudio apoya la tesis de que la infección en el primer trimestre del embarazo por Zika incrementa la probabilidad de microcefalia hasta el 1% y demuestra que es necesario un seguimiento estrecho de la embarazada, pero se necesitan estudios más potentes para clarificar dicha asociación y cuantificar el riesgo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de enfermedad por el virus Zika en España. Actualización 4 de abril de 2016. En: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo [en línea] [consultado el 16/06/2016]. Disponible en: <http://goo.gl/kmXeaQ>
2. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 16/06/2016].

Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>

3. Brasil P, Pereira JP Jr, Gabaglia CR, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - preliminary report. *N Engl J Med.* 2016. [en prensa].
4. Rodrigues LC. Microcephaly and Zika virus infection. *Lancet.* 2016;387:2070-2.