



Actualización en Zika: Dónde estamos y para dónde vamos

10:00 am - 10:20 am



**Diagnóstico y
tratamiento de la
infección por virus
Zika en niños**

Alejandro Rísquez

Profesor Asociado

Cátedra de Salud Pública

Jefe del Departamento Medicina Preventiva y Social

Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina,

Universidad Central de Venezuela

risqueza@gmail.com

Agenda

1. Clínica

2. Diagnóstico diferencial

3. Infección Zica: congénita y perinatal

4. Tratamiento y prevención

5. Conclusiones





Definición

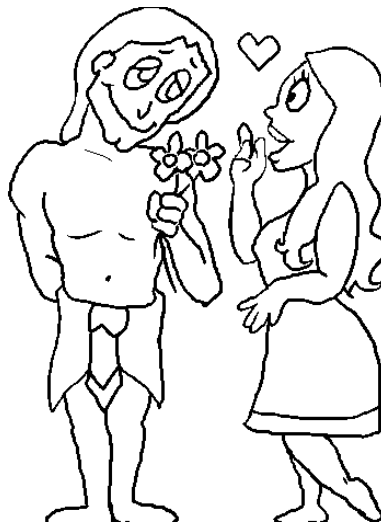
La infección por virus Zika, es una enfermedad febril aguda autolimitada causada por el virus Zika (ZIKAV) y transmitida por la picadura de mosquitos del genero *Aedes*. Es una enfermedad similar al dengue y al chikunguña, pero de carácter más leve.

Guía de Vigilancia de la infección por Virus Zika. Área 1 de EPIDEMIOLOGÍA. Módulo 1.1.- Vigilancia Epidemiológica. MPPS, Venezuela, Dic. 2015

Modo de transmisión

El virus de Zika, se transmite por picadura de mosquitos del género *Aedes*

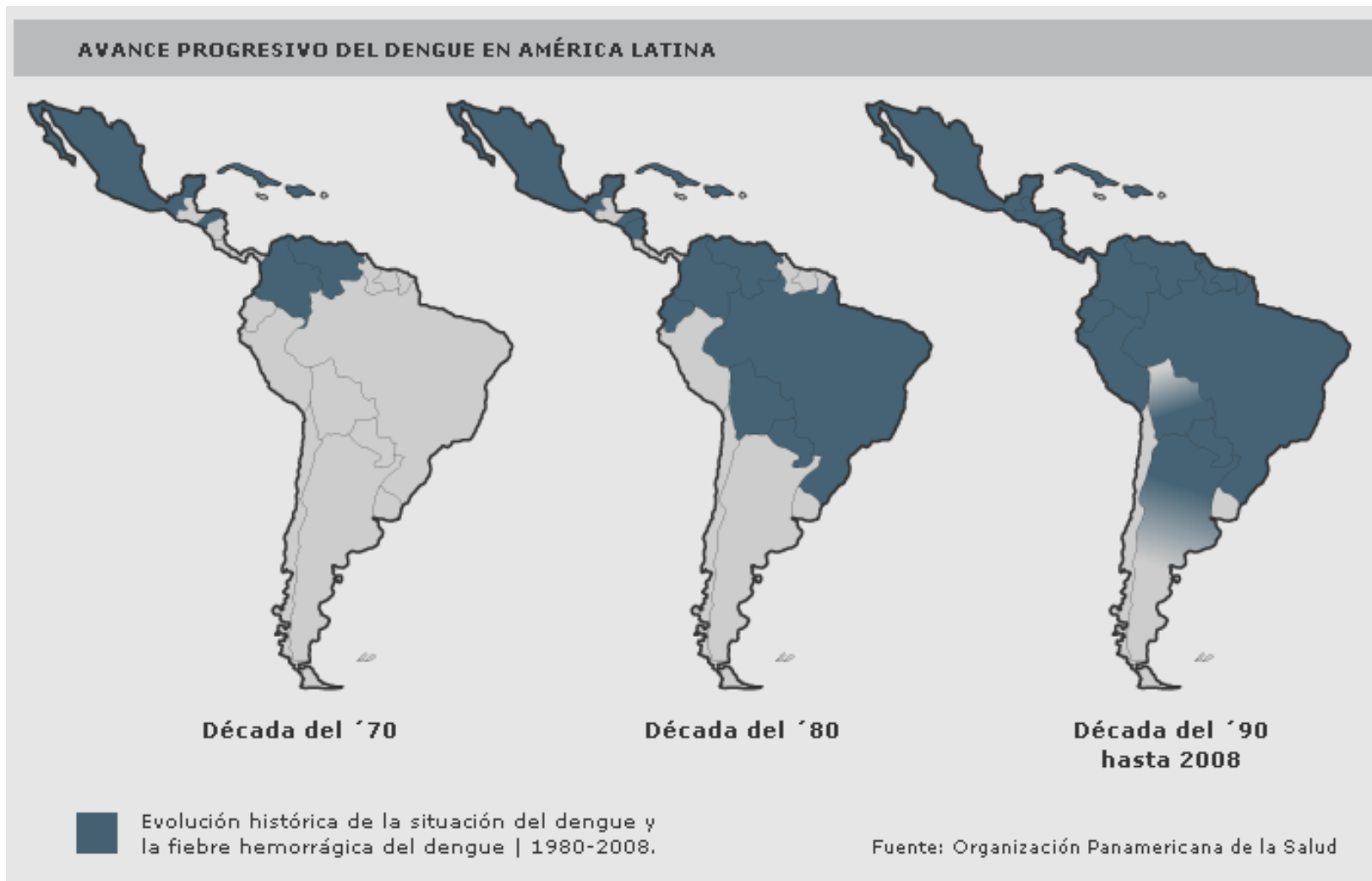
Transmisión vía sexual y perinatal / transfusiones sangre



© HispaNetwork



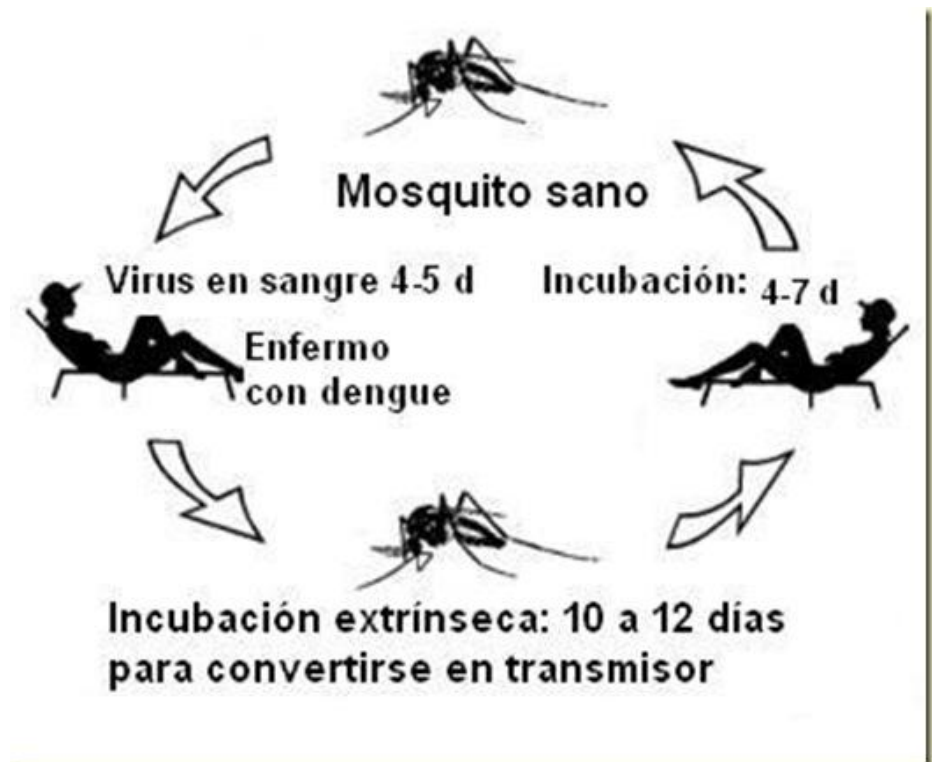
“Zika, evidencia de la derrota en la batalla contra *Aedes aegypti*”



Períodos de incubación

Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico.

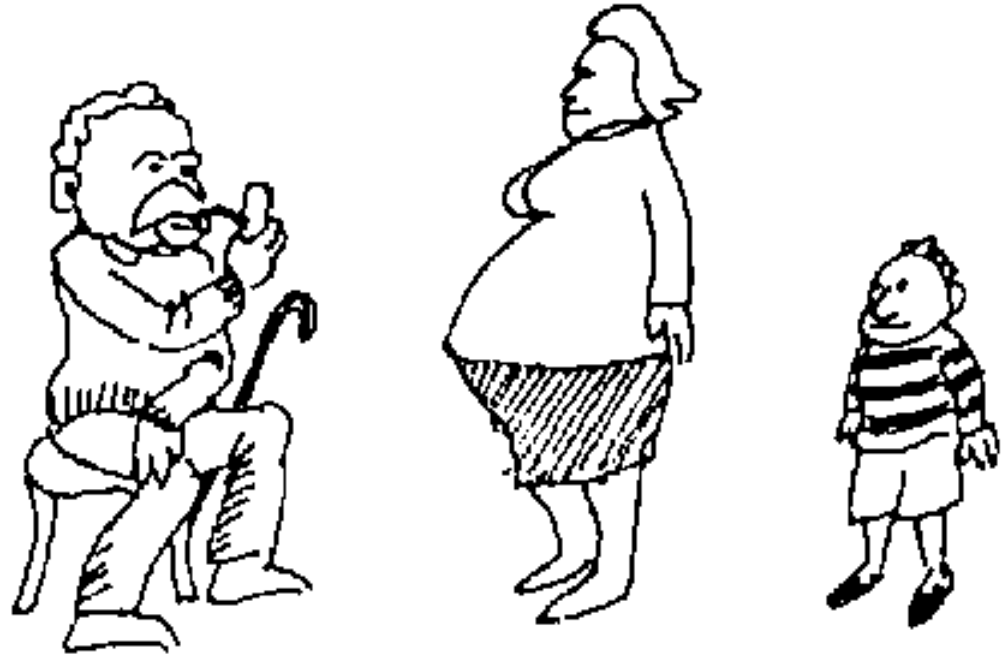
En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas de **tres a doce días**.



Grupos de alto riesgo

Las mujeres embarazadas, los niños y los ancianos son los más propensos al contagio del virus.

Susceptibilidad



La susceptibilidad al virus Zika es general. La inmunidad que confiere la infección parece protectora a largo plazo.



Clínica

Asintomática 60 a 80%

O clínica leve a moderada
de 4 a 7 días

fiebre, conjuntivitis no purulenta,
cefalea, mialgias, artralgia, astenia,
exantema maculo-papular y edema
de miembros inferiores.

Menos frecuente, dolor retro
orbitario, anorexia, vómito, diarrea y
dolor abdominal.



INFECCIÓN POR ZIKA

Definiciones de caso:

Caso sospechoso

Exantema o fiebre ($>37,2\text{ }^{\circ}\text{C}$) y uno o más siguientes síntomas:

- Artralgias o mialgias
- Conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival
- Cefalea o malestar general

Caso confirmado

Caso sospechoso + laboratorio positivas de virus Zika: RNA viral (PCR) en enfermos agudos y por detección de IgG/IgM en pacientes con más de 5-6 días de evolución de la enfermedad.

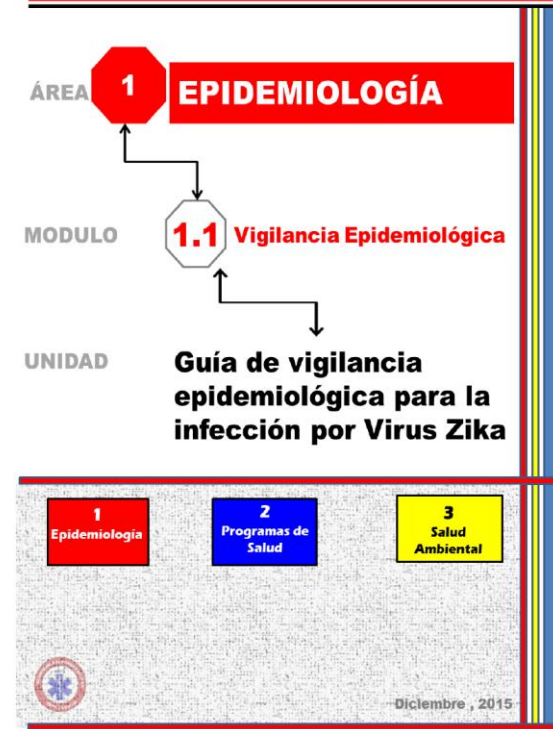


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para la detección de virus Zika

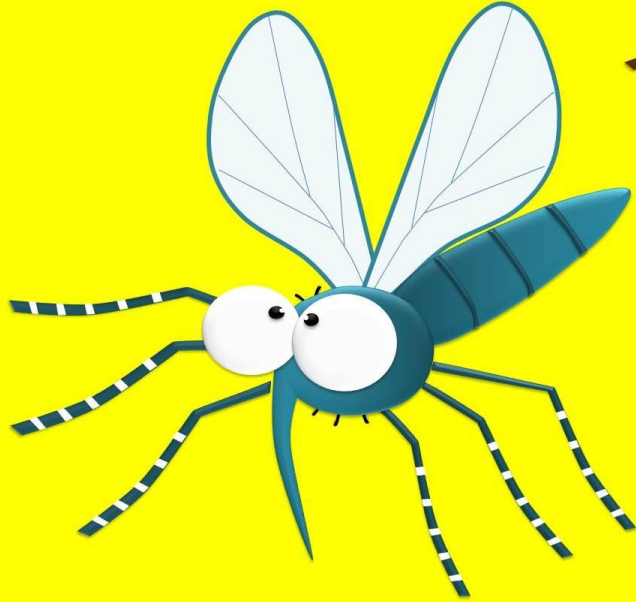


¹ Según el perfil epidemiológico del país y teniendo en cuenta las características clínicas de la infección, se debe considerar la inclusión de otros Arbovirus como parte del algoritmo diferencial para virus Zika.

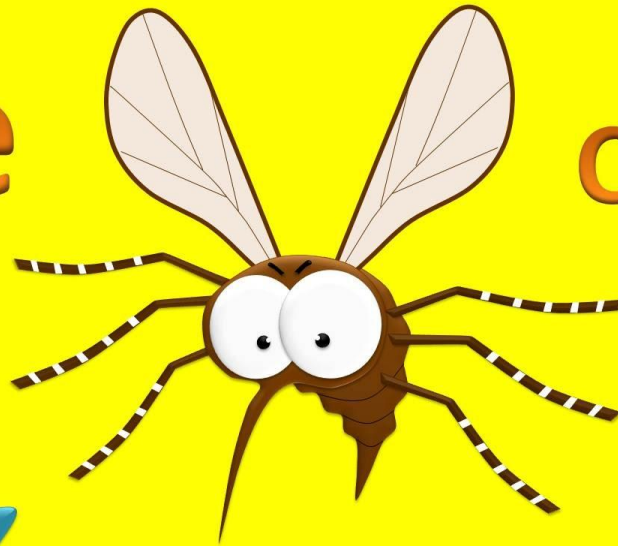
² Este algoritmo no es exhaustivo, y la infección por dengue debe ser descartada según las guías de manejo clínico y algoritmo de laboratorio específico.

³ Estas recomendaciones son provisionales y están sujetas a modificaciones posteriores en función de los avances en el conocimiento sobre la enfermedad y el agente etiológico.

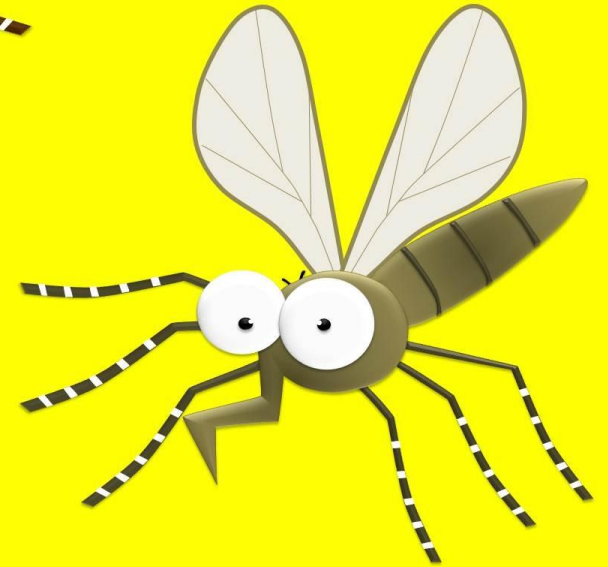
Dengue



Chikungunya



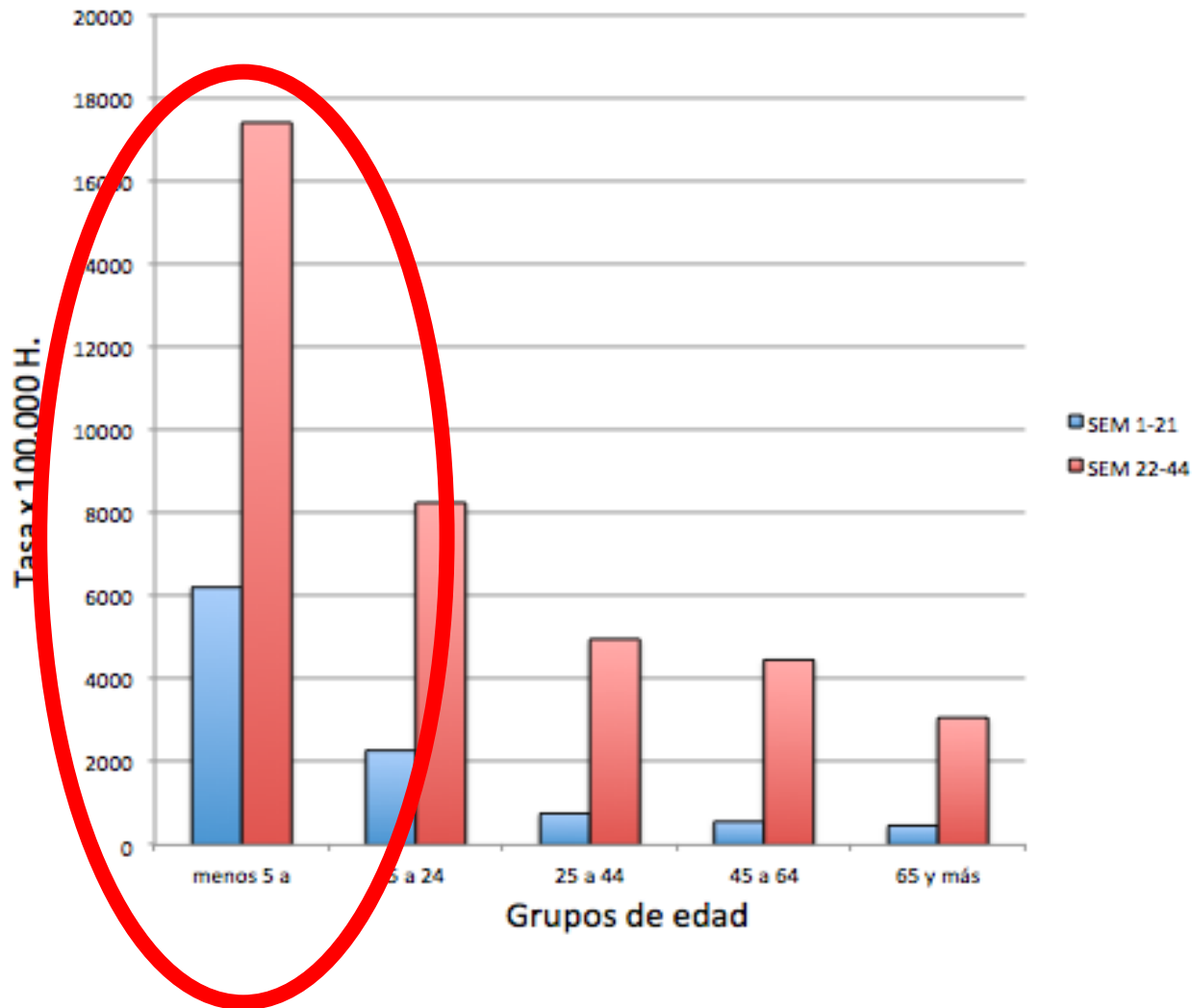
Zika



www.naticodehule.com

Las enfermedades con características comunes son gran reto clínico

Tasa de incidencia de casos de fiebre aguda, Venezuela, 2014



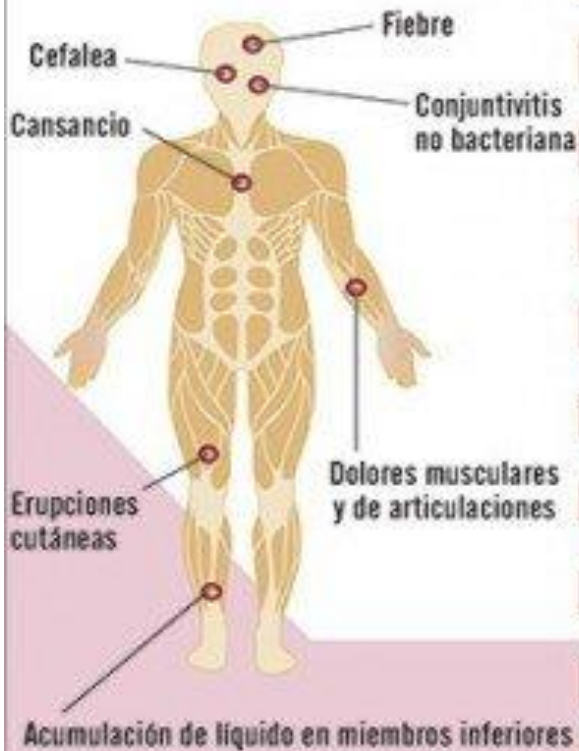
Este exceso de casos fueron atribuibles a CHIKV en ausencia de otras causas de fiebre con comportamiento epidémico, hasta la semana 44 de 2014.

José Felix Oletta

LOS SÍNTOMAS DE LOS TRES VIRUS



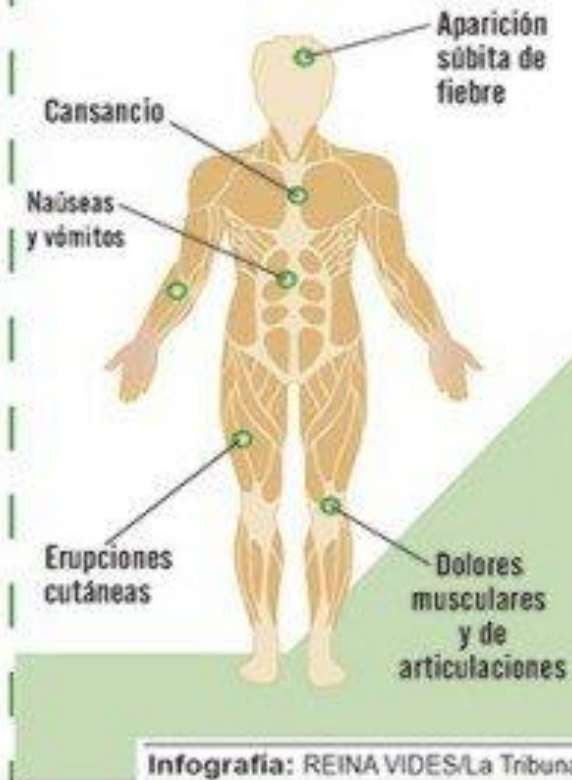
ZIKA



DENGUE

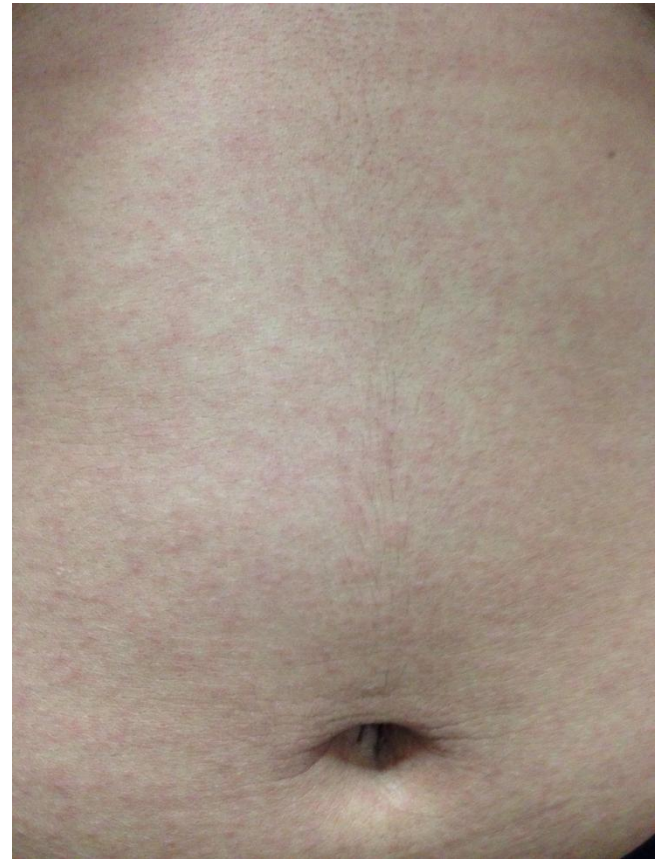


CHIKUNGUNYA



Comparación de los síntomas clínicos de Dengue, Chikungunya e Infección por Virus Zika

SINTOMAS	DENGUE	CHIKV	ZIKAV	
Fiebre	++++	+++	+++	
Mialgia/artralgia	+++	++++	++	↓
Edema en extremidades	0	0	++	↑
Rash maculopapular	++	++	+++	↑
Dolor retro-orbital	++	+	++	
Conjuntivitis	0	+	+++	↑
Linfoadenopatías	++	++	+	↓
Hepatomegalia	0	+++	0	
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0	
Hemorragia	+	0	0	



La artralgia ¿Cómo se podría manifestar la artralgia en los niños pequeños?

Irritabilidad, caminar cojeando , dificultad para mover una extremidad o negarse a mover una extremidad, dolor al tacto, o dolor con movimiento activo o pasivo de la articulación afectada.

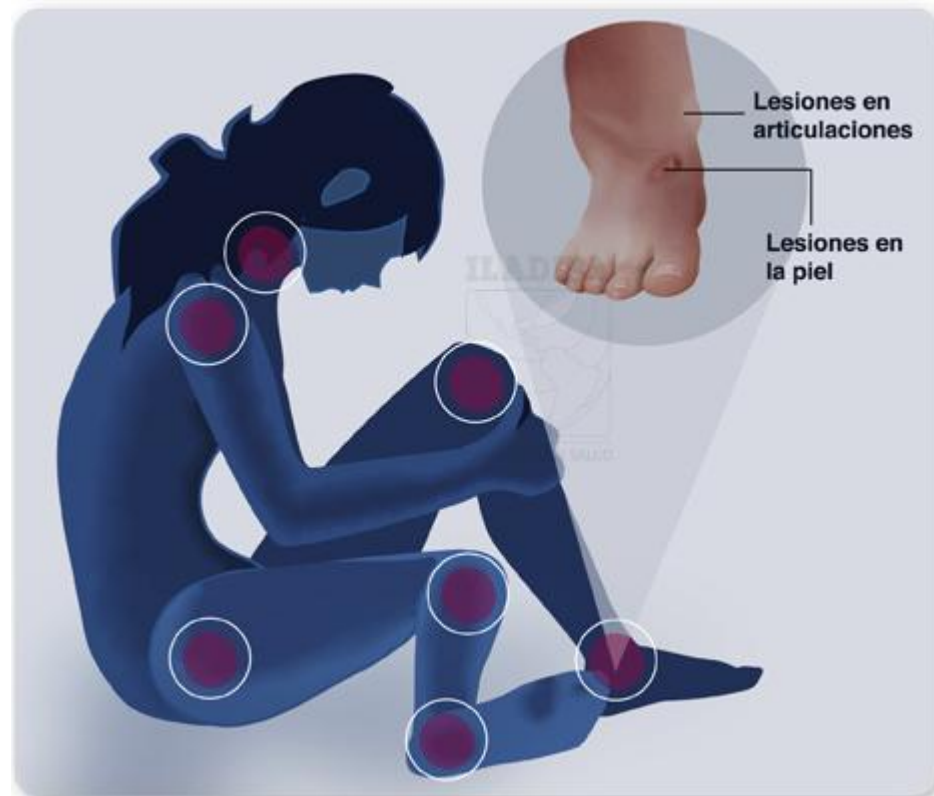


Figura 2. Lesiones en piel y articulación

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Dengue

Chikungunya

Zika

Complicaciones

Hemorragias	Reumatismo	Síndrome GB
Colapso	Síndrome Guillain Barre	Microcefalia y otras complicaciones neurológicas y oftalmológicas
Hepatitis fulminantes	Retinitis	
Encefalitis	Miocarditis	
Miositis		
Mielitis		
Mononeuropatías		

Secuelas

Retraso psicomotor	Ceguera	Ceguera
Paraparesias y paraplejas	Paraparesias	Complicaciones oftalmológicas
Síndrome Guillain Barré y mononeuropatías	Paraplejas	Retraso psicomotor
	SGB	Paraparesis y paraplejas
	Cardiomiopatía	
	Reumatismo crónico y artritis	
	Retraso del psicomotos en infecciones congénitas	

Diferencia entre transmisión congénita y transmisión perinatal del virus del Zika

La transmisión congénita o intrauterina una mujer contrae el virus durante el embarazo, pero antes del parto, y el virus pasa al feto.



Transmisión perinatal del Zika

ocurre cuando una mujer se infecta dentro 2 semanas aproximadamente antes del parto y el virus pasa al Recién Nacido en el momento o alrededor del parto.

EXAMEN FISICO POSTERIOR

- **PIEL**
- **CABEZA**
- **CARA**
- **CUELLO**
- **TORAX**
- **ABDOMEN**
- **DORSO**
- **GENITALES**
- **CADERA Y EXTREMIDADES**
- **NEUROLOGICO**

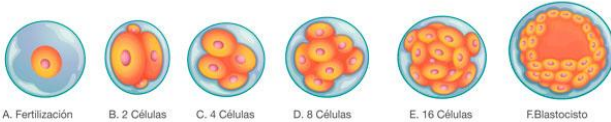


ESTUDIOS CLÍNICOS INFECCIÓN POR ZICA EN NIÑOS

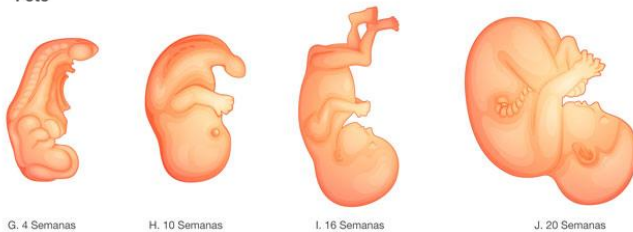
1. INFECCIÓN CONGENITA
2. INFECCIÓN PERINATAL (RECIEN NACIDO)
3. INFECCIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Desarrollo Embrionario y Fetal

Embrión



Feto



CASOS INFECCIÓN POR ZICA CONGÉNITO. BRASIL Y EEUU, 2015-2016

Report Type, Location of Exposure	Birth Status and Infant Outcome	Maternal Signs/Symptoms of Zika Virus Infection During Pregnancy	Zika Virus and Other Testing: Type of Specimens and Testing Method	Results of Histopathologic Evaluation, Autopsy, and Imaging Studies	Examination Findings
Case series; Rio Grande do Norte state, Brazil ¹⁸	Live-born at 38 wk gestation, died within 20 h of birth	Fever and rash during first trimester	Zika virus testing: brain tissue sample RT-PCR positive in both infants and IHC positive in 1 infant	Histopathologic findings from infant specimens <ul style="list-style-type: none"> • Parenchymal calcification • Microglial nodules • Gliosis • Cell degeneration and necrosis 	• Congenital microcephaly
	Live-born at 36 wk gestation, died within	Fever and rash during first trimester	Infant specimens negative for dengue virus		• Congenital microcephaly

Series de casos madres con síntomas durante la gestación (1 caso asintomático)

TORCH u otros virus negativos

Hallazgos microcefalia, trastornos oftálmicos, y neurológicos generales, artrogriposis, convulsiones, cataratas, hipertonía, otros.

Case report; Rio Grande do Norte state, Brazil ¹⁹	Termination at 32 wk gestation	High fever, severe myalgia and headache, and rash at 13 wk gestation	Zika virus testing: brain tissue sample RT-PCR positive Autopsy samples negative for dengue, yellow fever, West Nile, tick-borne encephalitis, chikungunya, LCMV, CMV, rubella, varicella zoster, HSV, parvovirus B19, enteroviruses, and <i>Toxoplasma gondii</i>	Fetal ultrasound performed at 32 wk gestation <ul style="list-style-type: none"> • Intrauterine growth retardation • Placental calcifications • Microcephaly (<2nd percentile) • Moderate ventriculomegaly • Transcerebellar diameter <2nd percentile • Intracerebral calcifications Autopsy results <ul style="list-style-type: none"> • Almost complete agyria • Hydrocephalus • Multifocal dystrophic calcifications in the cortex and subcortical white matter • Cortical displacement • Mild focal inflammation 	• Congenital microcephaly, 4 SDs below the mean for gender and gestational age
--	--------------------------------	--	---	---	--

REPORTE DE ZIKA CONGÉNITO (5 estudios) Brasil y Polinesia francesa 2013-2016

TABLE 2 Reports of Suspected Congenital Zika Virus Infection Cases and Their Clinical Findings, Brazil and French Polynesia, 2013–2016

Report Type, Location, and No. of Cases	Laboratory Testing	Maternal Signs/	Infant Neuroimaging Results	Infant Examination Findings (Percent Affected)
Case series; 8 states, Brazil; 35 infants				<p>Series de casos desde 3 hasta 35 lactantes.</p> <p>Descarte de TORCH, no prueba ZICA</p> <p>Madres con síntomas, y otros no</p>
Case series; Brazil; 3 infants				<p>Hallazgos neurológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcificaciones cerebrales extensas • Microcefalia, exceso de cuero cabelludo, síndromes polimalformaciones • Hipertónicos (37%), hiperreflexia (20%), irritabilidad (20%), temblores (9%), convulsiones (11%), ausencia de succión (100%).
Case series; Brazil; 10 infants				<p>Hallazgos oftalmológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fondoscopios anormales (18%) • Pérdida del reflejo foveal (100%) • Atrofia nuroretinal macular (100%) • Hipoplasia del nervio óptico (40%)
Surveillance Report French-Polynesia; 12 fetuses and 5 infants				<ul style="list-style-type: none"> • Unilateral optic atrophy (100%) • Unilateral optic atrophy (100%) • Optic nerve abnormalities (40%) • Iris coloboma (10%) • Lens subluxation (10%)
Case series; Brazil; 29 infants	mothers and infants' TORCH serology and HIV testing negative	neonatal, and/or pruritus during first (62%), second (14%), or third (3%) trimester	(100%)	<ul style="list-style-type: none"> • Unilateral optic atrophy (100%) • Optic nerve abnormalities (40%) • Iris coloboma (10%) • Lens subluxation (10%)

ZIKA Y MICROCEFALIA

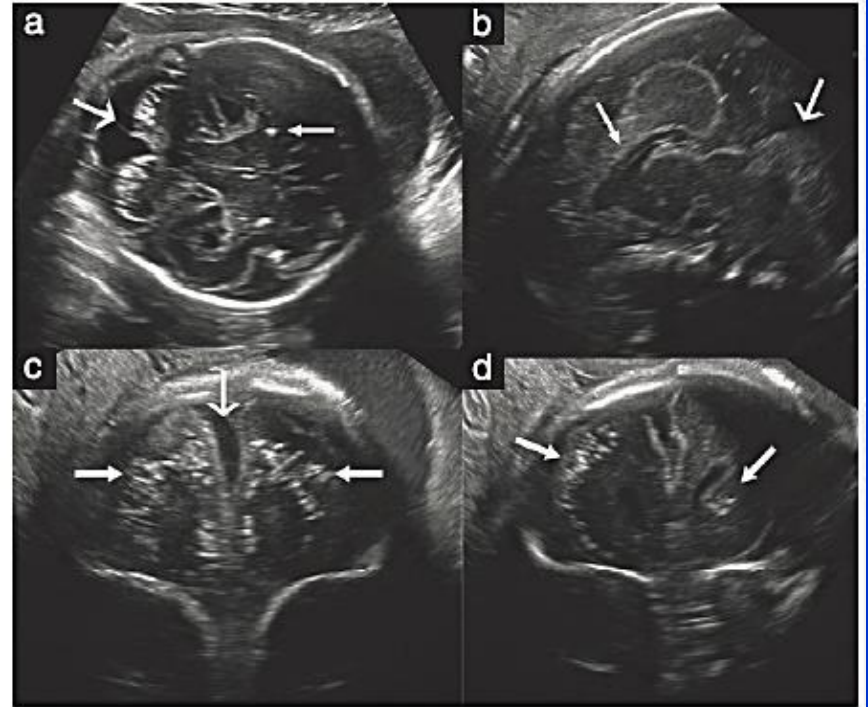
Microcefalia, hallazgos ecosonográficos asociados

Physician Alert

Melo a, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 6–7

Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?

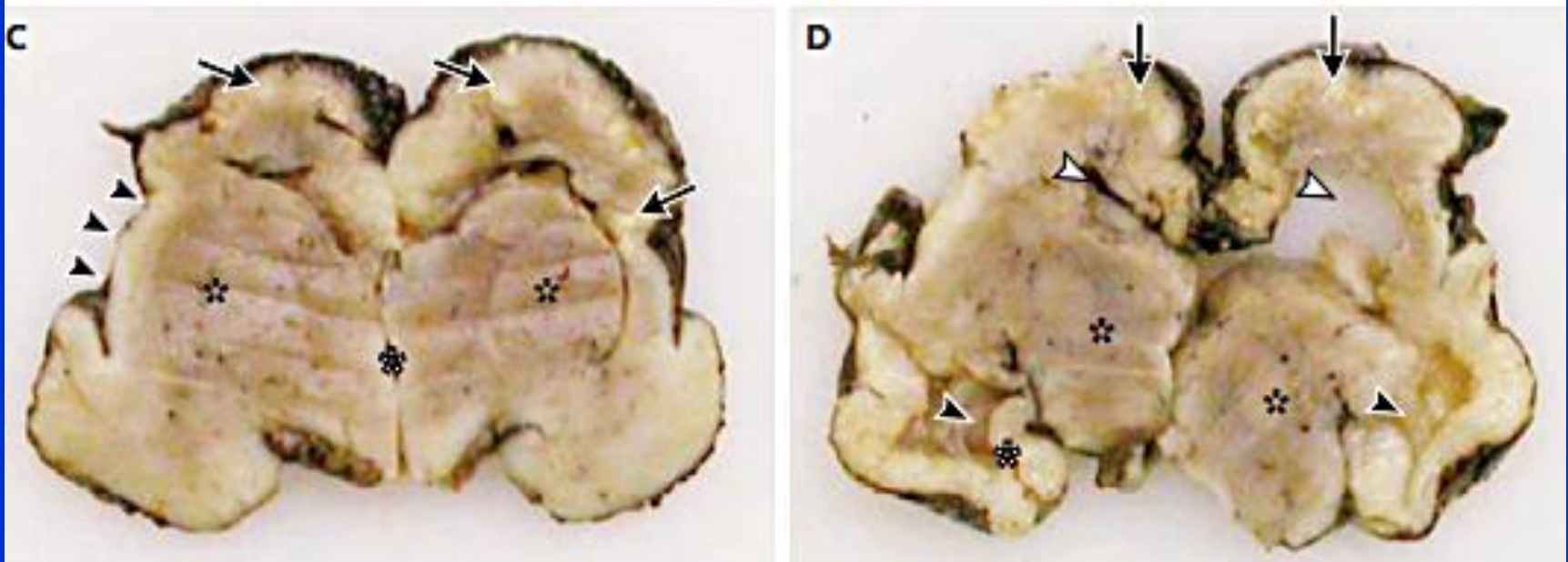
Parecido a hallazgos en CMV pero con un patrón más severo y destructivo. Características similares a lesiones con virus West Nile



Aproximadamente 580.000 embarazos por año en Venezuela
58% de las parturientas a nivel público no recibieron atención prenatal

ZIKA LESIONES NEUROLOGICAS

Lesiones severas en parénquima cerebral en infección congénita



C. Calcificaciones múltiples corticales y subcorticales (flechas), ausencia de circunvoluciones. Ganglios basales mal delineados (asteriscos negros). Fisuras de Silvio muy abiertas bilateralmente (puntas de flechas izq.). III ventrículo no dilatado (asterisco blanco).

D. Ventrículos laterales dilatados (puntas de flechas blancas); con colapso ventricular en lado izquierdo. Cuernos temporales dilatados (puntas de flecha negras). Tálamos (asteriscos negros) e hipocampo (asteriscos blancos) bien desarrollados. Autólisis de estructuras contralaterales

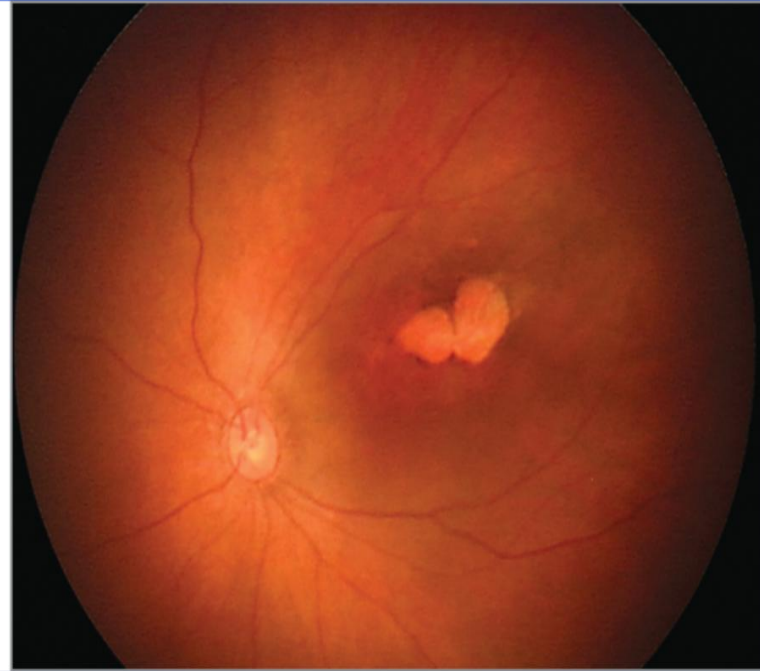
ZIKA CONGENITO - LESIONES OCULARES

De: Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil

A Right eye



B Left eye



Fundus de una niña de 2 meses de edad. El OD muestra moteado pigmentario granular en mácula (A), y el OI presenta lesión lobulada atrófica corioretiniana y discreto moteado pigmentario (B)

Se observaron anomalías oculares en 10 de 29 pacientes con microcefalia (34.5%) examinados. Hallazgos bilaterales en 70%, el más común fue pigmentación moteada focal y atrofia corioretiniana

INFECCIÓN POR VIRUS ZICA Y MICROCEFALIA

Bebé con Microcefalia



Bebé con cabeza de tamaño adecuado



Tamaño adecuado de la cabeza

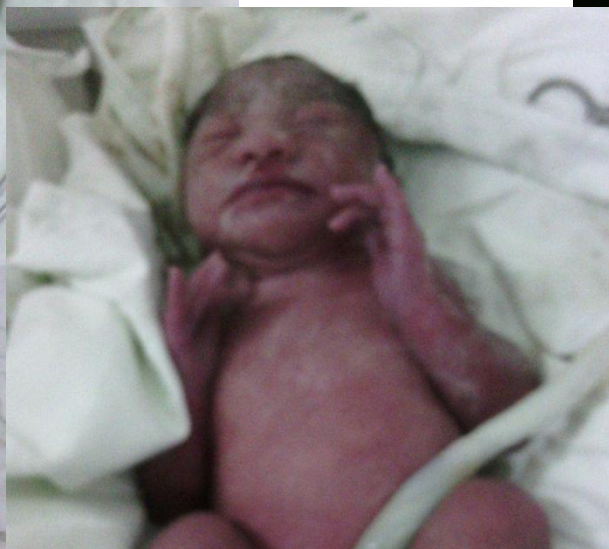
Bebé con microcefalia



Tamaño adecuado de la cabeza

Bebé con microcefalia severa






Primer caso de microcefalia de un sobreviviente de la infección Zica durante el embarazo. Estado Sucre, mayo 2016. PCR positiva muestra de placenta, INH.

Fuente: URI /EPIDEMIOLOGIA Sociedad Venezolana de Infectología risqueza@hotmail.com

CASOS PEDIÁTRICOS CONFIRMADOS DE INFECCIÓN POR ZICA 1956-2016:

TABLE 3 Clinical Features of Confirmed or Suspected Pediatric Zika Virus Infections, 1954–2016

Location	Clinical Features	Image
Nigeria ⁴⁶	Fiebre alta, malestar, erupción, cefalea, mareos, artralgia, mialgias, síntomas gastrointestinales, dolor de garganta, otras patologías y uno murió concomitante dengue y depranocitosis.	
Indonesia ⁴⁷		
Cambodia ⁴⁸		
The Philippines ⁴⁹		
New Caledonia ⁵⁰		
Colombia ⁵¹		
Empty box, article d		
^a Abdominal pain, ar		

Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, et al. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20160621

¿Cómo se diagnostica la microcefalia después del nacimiento?

- Circunferencia Cefálica (CC) más pequeña de lo previsto en comparación con la de los bebés de la misma edad (o edad gestacional) y el mismo sexo.
- La microcefalia se define como una CC por debajo del percentil 3 según las [tablas de crecimiento estándar](#) para el sexo, la edad y la edad gestacional al nacer.
- No explicada por otras etiologías (p. ej., otros trastornos congénitos).



La Dr. Vanessa Van Der Linden, la neuropediatra que alertó por primera vez de la crisis por microcefalia en Brasil, mide el cráneo de un bebé afectado por el padecimiento en Recife. (Crédito: Mario Tama/Getty Images).

Si la madre tuvo infección por el virus del Zika durante el embarazo o actualmente tiene esa infección, ¿debería amamantar a su bebé?

El virus del Zika ha sido identificado en la leche materna pero no se han informado casos de infección por el virus del Zika en bebés a través de la lactancia.



¿Cuándo se le deben hacer pruebas de detección del virus del Zika a un recién nacido con posible infección congénita?

RN con signos de la infección congénita :

pruebas de detección dentro 48 horas nacimiento

RN sin signos de la infección congénita, se recomienda pruebas de detección del virus del Zika en casos de:

- (1) si la madre resultado positivo en las pruebas de detección del virus o
- (2) si la madre tuvo resultados no concluyentes en la prueba. Revisar las ecografías prenatales y pruebas de la madre, examen físico exhaustivo del RN y medición la circunferencia de la cabeza (occipito-frontal), Talla y Peso.

¿Cuáles son los desafíos que tiene la interpretación de los resultados de las pruebas del virus del Zika en un lactante o niño?

- Las pruebas RT-PCR pueden no detectar el ARN del virus del Zika en un bebé que haya tenido la infección por este virus *in utero* si el período de viremia ha finalizado.
- Las pruebas serológicas pueden arrojar falsos positivos por los anticuerpos con reactividad cruzada contra flavivirus relacionados (virus del dengue y de la fiebre amarilla).
- Puede hacerse una prueba de neutralización por reducción en placas (PRNT) para medir los anticuerpos neutralizantes específicos al virus del Zika, pero los anticuerpos neutralizantes podrían aún dar resultados con reactividad cruzada en bebés debido a los anticuerpos que la madre le haya pasado al bebé.

¿Qué seguimiento adicional se recomienda para los niños con microcefalia, calcificaciones intracraneales o hallazgos neurológicos anormales?

- Interconsulta: genetista clínico o especialista en dismorfología, neurólogo pediátrico e infectólogo.
- Laboratorio: Hemograma completo, plaquetas, y funcionamiento hígado.
- Descartar otras infecciones congénitas, causas genéticas y otras causas teratogénicas.

¿Qué tipo de seguimiento a largo plazo se recomienda para los bebés con resultados positivos o no concluyentes en la prueba de detección del virus del Zika?

- Repetir el examen de audición a los seis meses de edad.
- Evaluación exhaustiva del desarrollo psico-motor y la circunferencia cefálica, durante el primer año de vida.
- Evaluar cualquier otra anomalía con especialistas del área.



Síndrome de Guillain-Barré (SGB) en niños por Zica



¿Puede la infección por el virus del Zika causar el síndrome de Guillain-Barré (SGB) o provocarle la muerte a los bebés y niños?

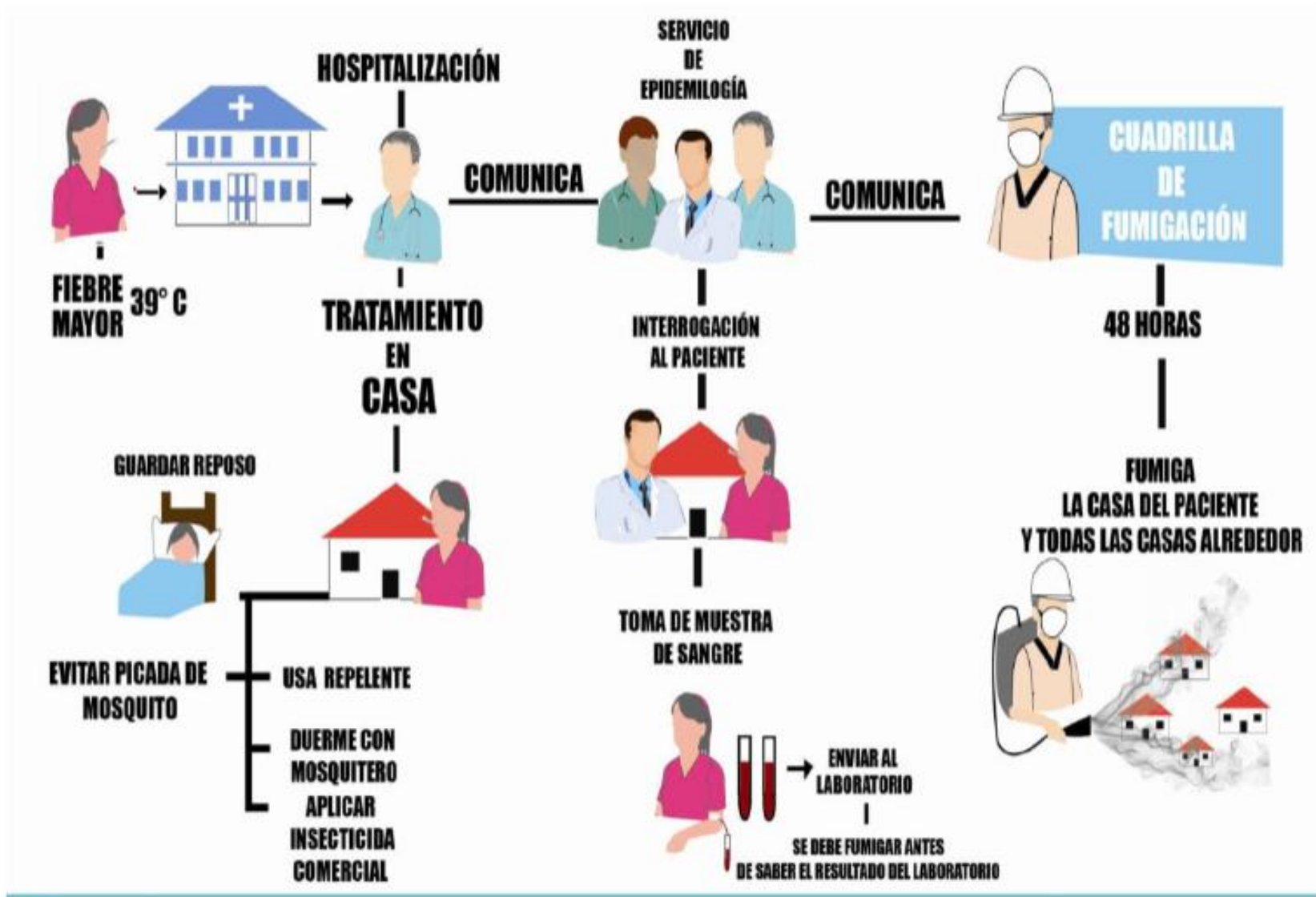
- En general, el riesgo de presentar el SGB por cualquier causa parece aumentar con la edad.
- No está claro con qué frecuencia ha ocurrido el SGB después de una infección por el virus del Zika en los niños; un informe de Brasil hace referencia a 6 pacientes, de 2 a 57 años, con síndromes neurológicos (4 con SGB y 2 con encefalomiелitis aguda diseminada) después de una infección por el virus del Zika confirmada en laboratorio.
- Las muertes por la infección por el virus del Zika parecen ser muy raras en todas las edades.

¿Hay un tratamiento específico para la infección por Zika en los niños?



- Descanso y líquidos para prevenir la deshidratación.
- Acetaminofén o paracetamol.
- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no usar (descarte el dengue) y evitar niños < de 6 meses.
- No usar aspirina en enfermedades virales agudas riesgo de síndrome de Reye.

Anexo 2. Algoritmo para investigación de caso de fiebre por virus Zika



Vacuna contra la infección por ZIKA



El desarrollo de la vacuna contra el Zika, están en fase I con experimentación en animales, podría estar lista para el año 2017.

Se podría parecer a la vacuna contra la infección por dengue virus tipo quimérica; ya aprobada, sobre la base de la vacuna contra la fiebre amarilla.

CONCLUSIONES

- Basado en información limitada, la infección por Zika en niños es leve, similar a la de adultos.
- Las secuelas a largo plazo de la infección del virus Zika congénita, perinatal y pediátrica son en gran parte desconocidas.
- El tratamiento es de apoyo.
- No hay vacuna para prevenir la infección del virus Zika.
- El abordaje preventivo:
 - Evitar las picaduras de los mosquitos.
 - Lucha contra el vector
 - Limpieza del ambiente
 - Aislamiento de los pacientes en casa
 - Abordaje comunitarios
 - Educación sexual y evitar los embarazos durante las epidemias.



Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela



Muchas gracias

Alejandro Rísquez
risqueza@gmail.com