



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Relación entre la microcefalia y las infecciones congénitas
en pacientes menores de 3 años de edad en el Hospital Dr.
Francisco Icaza Bustamante desde 2017 hasta 2019**

AUTORES:

**Cansing Gutiérrez Martha Fabiola
Ponce Zerna Arvind Joao**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
Médico**

TUTOR:

Ayon Genkuong Andrés Mauricio

Guayaquil, Ecuador

11 de septiembre del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Cansing Gutiérrez Martha Fabiola y Ponce Zerna Arvind Joao**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**

TUTOR

f. _____
Ayon Genkuong Andrés Mauricio

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez Juan Luis

Guayaquil, a los 11 días del mes Septiembre del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIA MÉDICA

CARRERA MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **Cansing Gutiérrez Martha Fabiola y Ponce Zerna**

Arvind Joao

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Relación entre la microcefalia y las infecciones congénitas en pacientes menores de 3 años de edad en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde 2017 hasta 2019** previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 11 del mes de Septiembre del año 2020

f. _____

Cansing Gutiérrez Martha Fabiola

f. _____

Ponce Zerna Arvind Joao



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA MEDICINA


AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Cansing Gutiérrez Martha Fabiola y Ponce Zerna Arvind Joao**

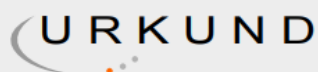
Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Relación entre la microcefalia y las infecciones congénitas en pacientes menores de 3 años de edad en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde 2017 hasta 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2020

f. 
Cansing Gutiérrez Martha Fabiola

f. 
Ponce Zerna Arvind Joao

REPORTE DE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: TESIS MICROCEFALIA.doc (D78688865)
Submitted: 9/7/2020 12:55:00 AM
Submitted By: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec
Significance: 1 %

Sources included in the report:

submission.pdf (D76116565)
submission.pdf (D74330695)
[https://www.coomeva.com.co/loader.php?
IServicio=Tools2&ITipo=descargas&IFuncion=descargar&idFile=8838](https://www.coomeva.com.co/loader.php?IServicio=Tools2&ITipo=descargas&IFuncion=descargar&idFile=8838)
[https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680240/escosa_garcia_luis.pdf?
sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680240/escosa_garcia_luis.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Instances where selected sources appear:

5

Cansing Gutierrez Martha Fabiola

Ponce Zerna Arvind Joao

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por ser siempre el centro de nuestras vidas, nos ha dado la paciencia y la fuerza para nunca rendirnos.

A nuestros padres que siempre nos apoyaron de inicio a fin, gracias por todo el esfuerzo que pusieron para formarnos como personas y siempre ampararnos en nuestro camino.

A los Drs. Dalton Solís y Andrés Ayón por guiarnos con su conocimiento y alentarnos durante el desarrollo de esta investigación.

Cansing Gutiérrez Martha Cansing y Ponce Zerna Arvind Joao

DEDICATORIA

A mis padres Jaime y Martha por su apoyo incondicional al transcurso de mi carrera. A mi segunda madre, mi tía Mercedes por sembrarme la semilla de ser médico desde pequeña y por ser mi gran ejemplo a seguir. Espero que en algún futuro les pueda devolver todo el amor, dedicación y apoyo que me han brindado.

A mis hermanos Manuel, Angie y Jaime por ser uno de los pilares indispensables en mi vida. A mis nuevas hermanas que la carrera de medicina me regalo Solange y Fernanda, gracias por cada risa y lágrima durante estos 6 años.

A Arvind por su amor incondicional no me di cuenta en qué momento nuestra amistad comenzó esta aventura de amor, respeto y sobre todo apoyo.

Gracias a mi abuelito, por ser el amor de mi vida no hay día que no piense en ti.

Martha Fabiola Cansing Gutiérrez

A mi madre Yolanda Zerna por su apoyo incondicional durante toda la carrera, tanto económico como emocionalmente. Sin el amor de ella no habría podido alcanzar ninguno de mis sueños.

A mis hermanos César, Bryan y Oliver que siempre estuvieron para mí cuando lo necesitaba.

A mis amigos de la infancia, Carlos, Josué, Steffano, Joao, André, Adrián y Omar que me han acompañado sacándome siempre un millón de sonrisas.

A Martha Cansing, mi compañera de tesis y de vida. Sin ti este logro no hubiera sido posible, que nuestras metas siempre nos mantengan en el mismo camino.

Arvind Joao Ponce Zerna



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Ayon Genkuong Andrés Mauricio

TUTOR

f. _____

Aguirre Martínez Juan Luis

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Ayon Genkuong Andrés Mauricio

COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	IX
ABSTRACT.....	X
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	3
1.1 CAPÍTULO I: INFECCIONES CONGÉNITAS.....	3
1.2 CAPÍTULO II: MICROCEFALIA	22
1.3 CAPÍTULO III: RELACION DE LAS INFECCIONES CONGÉNITAS CON MICROCEFALIA	28
1.4 CAPÍTULO IV: OBJETIVOS	29
1.4.1 Objetivo General:	29
1.4.2 Objetivos específicos:	29
1.4.3 Justificación:.....	29
1.4.4 Hipótesis:	29
1.5 CAPÍTULO V: MATERIALES Y MÉTODOS	30
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	36
RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS	38
ANEXO	43

RESUMEN

Antecedentes: La microcefalia se volvió un tema de gran importancia desde los brotes de la infección por el virus de zika. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de infecciones congénitas en pacientes menor 3 años con microcefalia en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde el 2017 hasta el 2019. **Materiales y métodos:** La investigación realizada es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico. La búsqueda inicial arrojó una población de 192 pacientes, de los cuales se redujeron a una muestra de 93 luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se observó 35 (37.6%) pacientes con microcefalia leve, mientras que 58 (62.4%) fueron severa. Las etiologías infecciosas fueron Zika (22.5%), toxoplasmosis (17.2%), citomegalovirus (9.7%) y rubeola (1.1%) y las causas no infecciosas fueron de 49.5%. Las complicaciones fueron alteraciones psicomotoras (25.1%), convulsiones (23.5%), trastornos oftálmicos (17.6%), trastornos auditivos (14.1), parálisis cerebral infantil (11.4%) y Síndrome de West (8.2%). Los hallazgos tomográficos fueron dilatación ventricular (35%), calcificaciones cerebrales (30%), atrofia cortical (22%) y otros hallazgos (13%). **Conclusión:** La prevalencia de infecciones congénitas es del 50.5%. La causa infecciosa más frecuente de microcefalia es el Zika. La serología mostró una alta sensibilidad y especificidad. Las complicaciones más frecuentes de la microcefalia son los trastornos psicomotores y las convulsiones. El hallazgo tomográfico que más se observó es la dilatación ventricular.

Palabras Claves: *Microcefalia, infecciones congénitas, Zika*

ABSTRACT

Background: Microcephaly has become a major issue since the outbreaks of Zika virus infection. **Objective:** To estimate the prevalence of congenital infections in patients under 3 years of age with microcephaly at the Dr. Francisco Icaza Bustamante Hospital from 2017 to 2019. **Materials and methods:** The research carried out is a retrospective, observational, cross-sectional and analytical study. The initial search yielded a population of 192 patients, of whom were reduced to a sample of 93 after applying the inclusion and exclusion criteria. **Results:** 35 (37.6%) patients with mild microcephaly were observed, while 58 (62.4%) were severe. The infectious etiologies were Zika (22.5%), toxoplasmosis (17.2%), cytomegalovirus (9.7%) and rubella (1.1%) and the non-infectious causes were 49.5%. The complications were psychomotor disorders (25.1%), seizures (23.5%), ophthalmic disorders (17.6%), hearing disorders (14.1), infantile cerebral palsy (11.4%) and West syndrome (8.2%). The tomographic findings were ventricular dilatation (35%), cerebral calcifications (30%), cortical atrophy (22%) and other findings (13%). **Conclusion:** The prevalence of congenital infections is 50.5%. The most common infectious cause of microcephaly is Zika. Serology showed high sensitivity and specificity. The most common complications of microcephaly are psychomotor disorders and seizures. The most commonly observed tomographic finding is ventricular dilation.

Key Words: *Microcephaly, congenital infections, Zika*

INTRODUCCIÓN

Un infante se considera que tiene microcefalia cuando su perímetro cefálico es menor al valor de corte específico en comparación con los estándares de referencia para niños o niñas de edad gestacional equivalente. La etiología es compleja y multifactorial ya que es causada por diferentes alteraciones como genéticas, metabólicas, factores exógenos y craniosinostosis (1,2).

En Latinoamérica se ha reportado que la tasa de microcefalia antes del inicio de la epidemia de Zika en Brasil fue de 0.5 por 10 000 nacidos vivos durante el periodo del 2000 al 2014, en Colombia de 2.1 por 10 000 nacidos vivos con microcefalia severa mientras tanto en Perú fue de 3.3 por 10 000 nacidos vivos (3). Un nuevo estudio por el Grupo ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) consiguió datos de 107 hospitales de 10 países de América Latina en donde se estimó que la tasa de microcefalia fue de 4.4 casos por 10 000 nacidos vivos en el 2005 hasta 2014 (3). El Ministerio de Salud de Brasil registraba casos de microcefalia en recién nacidos aproximadamente 10 por año hasta el 2014. No obstante el 11 de noviembre del 2015 los casos de microcefalia aumentaron a 141 en 44 municipios, atribuidos al crecimiento de los casos sospechosos y confirmados de Zika (4). La OMS reporto en la primera semana epidemiológica del 2017 una tendencia creciente de casos de microcefalia y/o malformación congénita a nivel neurológico, sugerentes de infección congénita en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Ecuador y Perú (4).

La importancia de la presencia de microcefalia es el alto índice de sospecha de infección congénita por los diversos agentes patógenos que pueden afectar a las mujeres gestantes de manera asintomática. El problema a investigar es el aumento de las microcefalias en infantes por infecciones congénitas, por lo tanto, se analizarán solo los agentes patógenos seleccionados según las manifestaciones clínicas específicas como del citomegalovirus, rubeola, zika y toxoplasma.

MARCO TEÓRICO

1.1 CAPÍTULO I: INFECCIONES CONGÉNITAS

Infección congénita por citomegalovirus

Definición

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es una de las afecciones más comunes en nuestro medio por un virus de la familia Herpes Viridae (5). Una infección congénita puede ser desde una enfermedad asintomática hasta puede llegar ser una enfermedad que es potencialmente mortal en ellos en casos que haya una nueva reinfección por sus propiedades biológicas de latencia y de reactivación (6,7).

Prevalencia

Hoy en día existen estudios epidemiológicos que han demostrado la prevalencia de anticuerpos contra el CMV dependiendo de la edad, la geografía, el estado socioeconómico en cada país. Por ejemplo, en los países que están en vías de desarrollo, la mayoría que están infectados son los menores de tres años de edad, mientras que, en los países desarrollados, como los Estados Unidos la población más afectada es la adulta aproximadamente de un 80 por ciento (8). Respecto a las infecciones congénitas por CMV en España se estima que afecta al 0,2-2,5% de los recién nacidos vivos y por otro lado la infección durante el embarazo ocurre en el 1-4% de las gestantes (8). Un 11% de los infantes infectados presentan síntomas al nacer y un 8% de los bebés fueron asintomáticos hasta después del año de nacer que presentaron hipoacusia (6,8).

Vía transmisión

Las vías de transmisión del CMV se pueden dar de diferentes formas principalmente a través de la contaminación ya sea por orina, semen, saliva, las secreciones cervicales o transfusiones sanguíneas, aunque existe otras vías menos frecuentes como por medio de gotas por la vía aérea. Durante la gestación hay dos rutas en donde el virus afecta al embrión. La primera ruta se da durante la fertilización y la implantación en donde la infección es

directa llamada in útero (5). El semen eyaculado puede contener partículas del virus que afecta al embrión. Mientras que la segunda ruta es por vía placentaria en donde la transmisión es vertical. La velocidad de la transmisión por esta vía aumenta con la edad de gestación. Sin embargo, las consecuencias de la infección por CMV son más graves cuando la infección materna ocurre antes de la semana veinte (5,9).

Cuando la infección se adquiere por transfusión de sangre el riesgo va a depender el número de unidades de sangre que haya recibido al paciente. En los servicios de neonatales y los bancos de sangre utilizan filtros de leucocitos y los hemoderivados de donante CMV negativo para evitar la infección por este medio ya que pueden producir graves complicaciones en prematuros. Los recién nacidos y los lactantes eliminan el virus en orina alrededor del 1% y 10% respectivamente mientras que esto ocurre en más del 10% de los recién nacidos prematuros que están hospitalizados durante más de un mes. Las infecciones postnatales con CMV eliminan virus en orina en promedio a los 18 meses (5,9).

La infección primaria cuando se da existe periodos de latencia y una de reactivación el cual la transmisión del feto o al recién nacido se puede dar como una primoinfección o de recurrencia, aunque la infección la mayoría de las veces se da por transmisión intrauterina o por lactancia materna. Se desconoce el mecanismo de excreción del CMV en la leche por lo regular se detecta por esta vía mas no por la orina o saliva de la mamá. Al realizar los estudios serológicos muestran anticuerpos IgG y ausencia de anticuerpos IgM por lo tanto la reactivación tiene lugar en la propia glándula mamaria (5,9).

Manifestaciones clínicas

La infección congénita por CMV es asintomática generalmente, pero pueden presentar diferentes manifestaciones neurológicas que comprometen a otros órganos como el sistema nervioso central y el retículo endotelio, en donde las lesiones son de carácter irreversible a diferencia de otros órganos. Los casos de infección por CMV que son asintomática tiene mejor pronóstico de vida ya que gran parte de la reactivación del virus en la madre el recién

nacido puede desarrollar anticuerpos protectores a diferencia si un recién nacido es prematuro el cual tiene una menor cantidad de anticuerpos transferida podrá ser sintomático. Los recién nacidos que no presentan algún síntoma puede desarrollar una hipoacusia neurosensorial y en el caso de la severidad puede ser bilateral. También puede presentar otros síntomas como microcefalia, defectos neuromusculares y coriorretinitis (5,10).

La infección congénita por CMV sintomática los recién nacidos puede presentar hipotonía, convulsiones, espasticidad, petequias y hepatoesplenomegalia (11). Según estudios dos tercios de los recién nacidos con infección se observan por medio de neuroimágenes calcificaciones periventricular, alteración en la sustancia blanca, ventriculomegalia, atrofia cortical y quistes periventriculares. En neonatos pretérmino según un estudio de Turquía se ha evidenciado problemas respiratorios en el cual existe una relación de la progresión de la enfermedad pulmonar crónica con a la muerte por eso es importante incluir esta complicación como una manifestación clínica en la infección materna recurrente. Hay que tener en cuenta que en algunos recién nacidos que sobreviven hasta la infancia se ha reportado que se ve afecta su sistema psicomotor por lo que aumenta la tasa de mortalidad infantil (5,10).

Diagnostico

El virus se detecta en cultivos ya sea por medio de los fluidos o por PCR. Los anticuerpos no son utilices en el diagnóstico de una infección neonatal por CMV porque la IgG indica que hubo una infección materna, pero no se puede determinar en cual trimestre ocurrió (3).

- Infección materna

En las mujeres gestantes se ha demostrado la seroconversión IgG como mejor método de diagnóstico de la primoinfección por el virus sin embargo es difícil obtener sueros en fase aguda y de convaleciente porque suele cursar de modo asintomático. En caso que de tener síntomas puede cursar con fiebre leve, rinitis, faringitis, mialgia, artralgia y cefalea. Además, puede aparecer con síndrome mononucleótico con alteración de las pruebas de

función hepática, linfocitosis y trombocitopenia, pero solo un 10% de los casos son sintomáticos (5,12).

Por eso la detección de la IgM en una muestra de suero nos indica la infección, pero su persistencia puede llegar hasta los diez meses y el problema es la posible reactivación que provocaría reacciones falsas positivas y dificultan la interpretación del resultado. Si el resultado es positivo para IgM con ausencia de IgG es necesario volver a repetir las pruebas en dos a tres semanas para indicar la seroconversión, y si en la segunda muestra se obtiene negativo para IgG se considera un falso positivo. Por otro lado, si se obtiene un resultado positivo para IgM e IgG será elemental realizar ensayo de avididad de IgG para distinguir entre una primoinfección o una reactivación (5,11).

En las pruebas de avididad si existe una alta concentración de anticuerpos IgG indica una infección antigua de por lo menos tres meses por lo tanto la presencia de IgM podría ser por una reinfección. Por el contrario, si la concentración de IgG es baja por las pruebas de avididad confirman la sospecha que la infección es reciente y se le realiza el diagnóstico en la gestante para realizar estudios diagnósticos en el feto (5).

- Infección prenatal

Como método de diagnóstico en el feto es la detección del virus en el líquido amniótico ya sea por cultivo o PCR. Generalmente la muestra se toma en la semana 22 de gestación ya que hay que esperar por lo menos seis semanas desde la fecha que la madre se infectó de CMV. La detección del PCR tiene una sensibilidad del 95% mientras que el cultivo tiene una baja sensibilidad, pero ambos son excelentes métodos de diagnóstico. Existen resultados falsos negativos cuando se realiza por medio de amniocentesis ya que la muestra se le toma en fase temprana. Hay que tomar en cuenta que la toma de la muestra se la realiza antes de que el virus es excretado por la orina al líquido amniótico (5,12). Mientras que existe otra técnica para detectar IgM en sangre fetal es la cordocentesis, pero es más invasiva y la sensibilidad es baja por eso no se la recomienda en la mayoría de los casos.

- Infección congénita

Al momento de nacer se puede detectar la IgM en sangre del recién nacido según estudios solo permite diagnosticar entre 50% al 70% de las infecciones por CMV por eso si sale negativo no se lo excluye para la sospecha diagnóstica. Por otro lado, la presencia de IgG en estos casos tiene baja sensibilidad porque se puede reflejar los anticuerpos maternos a través de la placenta. Se recomienda durante las dos primeras semanas del recién nacido se realice la detección del virus por medio de cultivo o PCR ya sea en muestras de fluidos como la orina, sangre o saliva. El recién nacido también puede adquirir la infección por medio del canal de parto o por la lactancia materna por eso no son útiles para el diagnóstico (5,11,12).

- Infección neonatal

En el neonato la infección es adquirida y se realiza las mismas técnicas de laboratorio cuando la infección es congénita. Cuando la infección es por parto o postnatal se requiere una prueba negativa durante las primeras tres semanas de vida en donde la madre sea seronegativa en el parto y luego es detectado el virus en otra muestra. En la tercera semana es difícil poder diferenciar entre cual periodo fue la infección ya sea congénita o adquirida (5,11,12).

Rubéola Congénito

Definición

La infección por rubéola congénita abarca con todos los problemas asociados por infección por el virus de la rubeola intrauterina ya sea por aborto espontáneo, combinaciones de defectos congénitos hasta incluso la infección puede ser asintomática tanto para la mamá como el feto(11). Mientras que el síndrome de rubéola congénita (SRC) es el conjunto de manifestaciones clínicas de origen infeccioso que se da por el virus de la rubeola durante la gestación causan varios defectos de nacimiento al recién nacido ya sea discapacidad auditiva, cataratas entre otras(11).

Epidemiología

El SRC es raro en países desarrollados por los programas de inmunización contra dicho virus. Por ejemplo, en América del Norte no se ven casos de rubeola solo en raras ocasiones cuando hay madres que emigraron con sus bebés de países sin programas de inmunización contra el virus de la rubeola. En el 2015 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que toda la Región de América ha sido eliminada el virus de la rubeola(13).

En otras partes del mundo en países en desarrollo el control para evitar la infección por el virus de la rubeola se está incrementando ya sea por programas generales de vacunación en donde la rubeola forma parte. Los casos reportados en el año 2000 fueron de 670.894 de los cuales en el 2014 los casos disminuyeron aproximadamente un 95%. Se han planteado objetivos de eliminación mundial contra la rubeola para 2020 con el fin de haber eliminado en al menos cinco regiones(13).

Manifestaciones clínicas

- Infección por rubeola congénito

IRC puede poner en riesgo la vida del feto ya que puede provocar la muerte fetal intrauterina, un parto prematuro o puede nacer con defectos congénitos. La IRC es una infección crónica que tiene algunas variables clínicas que se pueden manifestar a lo largo de la vida(11). La clínica depende del momento

de infección materna ya que hay más probabilidad de padecer la clínica si se adquiere durante el primer trimestre comparado si la infección es después de las 18 a 20 semanas de gestaciones es menor. Por otro lado si la infección es en el tercer trimestre puede provocar una restricción del crecimiento fetal (14).

En el periodo neonatal los recién nacidos son asintomáticos, pero desarrollan manifestaciones con el tiempo. Las principales manifestaciones son meningoencefalitis, fontanela anterior grande, pérdida de audición, córnea nublada, catarata, glaucoma infantil, retinopatía, neumonía intersticial, defectos cardíacos, hepatosplenomegalia, ictericia, hepatitis, diarrea, petequias y púrpura y las adenopatías(15).

Estas manifestaciones son transitorias y no necesariamente será el diagnóstico para IRC ya que suelen desaparecer de manera espontánea durante semanas. El riesgo de muerte neonatal aumenta cuando nacen con defectos congénitos graves como prematuridad extrema o meningoencefalitis (14).

En lactantes y en niños la principal manifestación es la pérdida de audición que comienza durante los primeros años de vida. Se puede observar anomalías endocrinas: un endocrinólogo como diabetes y disfunción tiroidea. En los defectos cardíacos estructurales presentar ductus arterioso permeable, estenosis de la arteria pulmonar son las comunes mientras que también puede padecer estenosis valvular pulmonar y tetralogía de Fallot. Las anomalías del SNC pueden incluir microcefalia con un mayor porcentaje que discapacidad intelectual. El retraso motor, los trastornos del comportamiento, el autismo es menos frecuentes (14).

- Síndrome Rubeola Congénito

En 1997 el Center for Disease Control and Prevention publicó criterios para determinar el SRC en neonatos presentan uno o más de los siguientes síntomas o signos:

- Criterios Mayores A (más frecuentes): Catarata, glaucoma congénito, persistencia del ductus arterioso, o

Estenosis periférica de la arteria pulmonar, sordera o pérdida de la audición, retinopatía pigmentaria.(11)

- Criterios menores B: púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalitis, enfermedad ósea (11).

Vía transmisión

- Materno-fetal

La transmisión ocurre por diseminación hematológica durante la infección materna al quinto día después del contagio. Una vez que la madre es afectada después se transmite a la placenta en donde el virus de la rubeola se propaga hasta llegar al sistema circulatorio del feto del cual está en desarrollo. Por lo tanto la infección fetal se la denomina crónica ya que va persistir durante el resto de la gestación y al nacimiento. Existe mayor riesgo al momento de tener una transmisión materna fetal antes de las primeras 10 semanas de gestación en donde los recién nacidos padecen tener defectos cardiacos y oculares. Mientras que la infección si ocurre después de las 18 a 20 semanas de gestación la afectación será a nivel auditivo (11).

El virus su mecanismo al actuar sobre el desarrollo del feto es por medio de la inhibición inducida a la división celular. Existe evidencia en donde los lactantes infectados por el virus de la rubeola los órganos son de menor tamaño comparado a lactantes no infectados y esto apoya la teoría de la inhibición inducida ya sea porque la actividad mitótica se deprime de las células primarias embrionarias (11).

Diagnostico

Para el diagnostico hay que tener en cuenta los diferentes escenarios como:

- Caso sospechado: caso clínico con algunos datos clínicos pero que no satisface criterios para caso probable (11).

- Caso probable: un caso no confirmado por laboratorio, y que muestra 2 criterios mayores, o uno mayor y uno menor ya descritos anteriormente en manifestaciones clínicas (11).
- Caso confirmado: con evidencias clínicas y con pruebas de laboratorio positivas (11).
- Solo infección: pruebas de laboratorio positiva para infección, pero sin signos o síntomas clínicos de SRC (11).

Para detectar el síndrome rubeola congénito se puede realizar inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA) porque son sensibles y fáciles de realizar. En este examen se miden las IgG e IgM específicas del virus de la rubeola. Hay otras pruebas serológicas que ayudan al diagnóstico para el síndrome de rubeola congénito como anticuerpos de hemaglutinación pasiva y aglutinación de látex. En cuanto el diagnóstico se puede ser por la clínica en los casos típicos y cuando existe una epidemia. El diagnóstico serológico se da porque hay un aumento de por lo menos cuatro veces en el título de IgG entre muestras de suero agudo, presencia IgM específica y cultivo positivo de rubéola (15,16).

En el diagnóstico para las mujeres embarazadas hay que investigar si presento rash durante el embarazo desde cuando inicio y desapareció, artropatía o antecedentes de vacunaciones. Cuando el resultado de las pruebas IgM y IgG es fuertemente sugestiva se recomienda en realizar otra toma muestra dentro de los 5 a 10 días después(15). Generalmente en mujeres embarazadas en las primeras 16 semanas se realiza el diagnóstico confirmatorio por medio de las pruebas séricas de IgG e IgM. Para el diagnóstico por imágenes se recomienda marcadores ultrasonográficos fetales ya que es común observar destrucción celular por medio de un ultrasonido en la placenta, hígado, miocardio o cerebro. Generalmente en las placentas hay necrosis, pequeñas trombosis venosas y calcificaciones en hígado, páncreas otros lugares cercanos (16).

Infección congénita por virus del Zika

Definición

El virus del Zika es un arbovirus del género flavivirus que se adquiere principalmente por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y que puede transmitirse también por vía sexual o durante la gestación. Su infección congénita es una enfermedad teratogénica asociada a la aparición de sintomatología neurológica además de otras anomalías congénitas graves en los recién nacidos debido a las características neurotrópicas propias del virus y su acción directa sobre la placenta (17–20).

Epidemiología

La infección por el virus del Zika apareció por primera vez en el Occidente en Chile en 2014 y posteriormente se detectó en Brasil en mayo del 2015. El virus se extendió por casi toda América Latina rápidamente, así como en Asia y la región del Pacífico aumentando el riesgo de sus complicaciones. La infección ha alcanzado proporciones epidémicas tanto en Sudamérica como en América central. En el Ecuador el virus del Zika fue detectado por primera vez en diciembre del 2015 y hasta el 2017 se vieron afectadas un total de 2942 personas de los cuales 67% fueron mujeres. Desde el 2016 se han reportado 965 mujeres embarazadas con Zika en Ecuador y el 2% de ellas tuvieron bebés con infección congénita asociada. Diversas investigaciones epidemiológicas determinaron que la infección durante la gestación provoca transmisión intrauterina. Un estudio del 2017 publicado en la revista *American Journal of Public Health* indicó que la incidencia de la infección por virus del Zika aumentó significativamente de 1.79 y 0.06 por 100 000 habitantes ($p < .01$) a 11.1 por 100 000 habitantes en Manabí y Esmeraldas posterior al terremoto de 7.8 de magnitud en abril del 2016. La misma tendencia fue detectada en mujeres embarazadas. (19,21,22)

Vía de Transmisión

El virus del Zika además de transmitirse por la picadura de su vector *Aedes aegypti* también puede presentar transmisión vertical; es decir vía intrauterina o perinatal, la transmisión del virus a través de la leche materna no se ha descrito por lo que esta infección no representa una contraindicación para la lactancia. La transmisión horizontal se ha observado en transfusiones sanguíneas y por contacto sexual debida a la alta concentración del virus en el semen (23)

La transmisión vertical durante el embarazo puede darse tanto en madres sintomáticas como asintomáticas. La frecuencia de transmisión del virus del Zika no se puede determinar con exactitud debido a que la IgM y la PCR específicas pueden llegar a dar falsos negativos en los recién nacidos con infección congénita asociada. En la infección vertical el virus del Zika por sus propiedades neurotrópicas tiene como blanco las células neuronales fetales progenitoras donde llegan a través de la placenta. Las células neuronales fetales interrumpen su proliferación, migración y diferenciación provocando un enlentecimiento del desarrollo cerebral dentro del útero reduciendo la viabilidad de las neuronas (20). El cerebro fetal es mayormente vulnerable en el primer y segundo trimestre porque es el periodo de máxima migración y proliferación neuronal, por lo tanto, la infección durante la primera mitad del embarazo es mucho más grave que en el tercer trimestre (18). El daño placentario directo por el virus provoca insuficiencia placentaria debido a que bloquea las señales de síntesis molecular de proteínas, neuropéptidos o citosinas en las vellosidades coriónicas contribuyendo a la aparición de microcefalia o incluso muerte fetal (24).

Manifestaciones clínicas

La infección por el virus del Zika intrauterina provoca diferentes alteraciones fetales como restricción del crecimiento y secuelas neurológicas graves. Entre las anomalías más frecuentes se encuentran la ventriculomegalia, microcefalia, calcificaciones intracraneales, desproporción facial, hipertonia / espasticidad, hiperreflexia, convulsiones, irritabilidad, artrogriposis, anomalías oculares y pérdida auditiva neurosensorial. Sin embargo, pueden

existir manifestaciones más sutiles que aparecerán a medida que los bebés van creciendo. (17)

- **Microcefalia:** Es uno de los hallazgos clínicos más importantes en los lactantes con infección congénita, pero un perímetro cefálico normal no excluye la infección por virus del Zika (25). Puede presentarse de manera desproporcional como proporcional; es decir que tengan un perímetro cefálico inferior acompañado de un bajo peso y estatura para su edad gestacional. Esta anomalía parece estar más relacionada con la infección con el virus en etapas tempranas del embarazo. Generalmente está acompañado por una desproporción cráneo facial, cuero cabelludo redundante y craneosinostosis (26).
- **Alteraciones oculares:** Es otro hallazgo clínico frecuente que incluyen anomalías en el nervio óptico y la retina como atrofia coriorretiniana, vasculatura fetal persistente, displasia retiniana, atenuación vascular, etc. También se pueden encontrar alteraciones estructurales tales como: microcornea, microftalmia o cataratas. Estas lesiones comúnmente no progresan con el tiempo. Casi ninguna de las alteraciones oculares mencionadas se detecta prenatalmente (27).
- **Alteraciones auditivas:** Esta alteración no es detectable prenatalmente e incluyen pérdida auditiva neurosensorial grave acompañada de lateralidad variable (28).
- **Convulsiones:** Estas pueden ocurrir debido a las malformaciones cerebrales subyacentes en los pacientes con síndrome congénito por el virus del zika. En ciertos casos pueden estar acompañados por espasmos infantiles y deterioro grave del desarrollo neurológico (29).
- **Alteraciones cardíacas:** Son menos frecuentes que los hallazgos antes mencionados y la mayoría no son severos. Se han descrito defectos del tabique auricular secundum, conducto arterioso permeable y defectos del tabique ventricular (30).
- **Otras anomalías neurológicas:** Existe la presencia de calcificaciones intracraneales típicamente subcorticales, a diferencia de la infección

congénita por CMV que cursa con calcificaciones periventriculares (17). Otras anomalías que se han identificado incluyen son ventriculomegalia, adelgazamiento cortical con anomalía de circunvoluciones, hipoplasia del cuerpo caloso (o incluso su ausencia) e hipoplasia del cerebelo. Las secuelas neurológicas graves son frecuentes y el desarrollo a largo plazo es escasa. La mayoría presenta discapacidades cognitivas incluyendo trastornos en la deglución (31).

Diagnostico

Para establecer el diagnóstico de infección por virus del Zika se lo realiza mediante la reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) para el ARN del virus en suero infantil, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR) (32).

- Infección materna

Durante los controles prenatales todas las mujeres durante la gestación deben ser evaluadas por una posible exposición al virus, lo que incluye residir o haber visitado áreas endémicas de Zika; o haber tenido relaciones sexuales previas a la fecundación con hombres infectados. Eventualmente se presentan dificultades para determinar el momento de la infección (antes o después del embarazo), más aún si la infección se presentó de manera asintomática. Pero si llega a presentar sintomatología esta esta caracterizada por presentar exantema maculopapular con o sin aumento de la temperatura que puede estar acompañado de conjuntivitis, artralgias y mialgias. Para realizar el diagnostico se lo hará mediante una muestra de sangre y orina mediante rRT-PCR o serología y neutralización de anticuerpos (19).

La detección de los anticuerpos IgM es posible mediante ELISA e inmunofluorescencia. Ante una serología positiva es necesario hacer un test de neutralización para confirmar la infección por los posibles falsos negativos. Los anticuerpos IgG también pueden ser detectados en mujeres gestantes, pero carecen de sensibilidad debido a que no permite valorar el momento de la infección (19).

- Infección congénita

Para hacer el diagnóstico confirmado de infección congénita se deben realizar detección del ARN del virus por rRT-PCR en suero, orina, LCR o líquido amniótico, detección de IgM positiva confirmada por un test de neutralización o IgG positiva para Zika después de los 18 meses de vida. En caso de un diagnóstico probable se encuentra la presencia de IgM pero no confirmadas por test de neutralización o la presencia de IgG entre los 6 y 18 meses de edad (19).

Según estos métodos de diagnóstico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tipificó a la infección congénita por el virus del Zika de la siguiente manera:

1. Caso Sospechoso: Recién nacido (RN) vivo con microcefalia, presencia de al menos una malformación congénita del sistema nervioso central y cuya madre tenga antecedentes de residencia o visitas a áreas endémicas durante su gestación o haya mantenido relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedentes similares (19).
2. Caso Probable: RN vivo que cumpla criterios de diagnóstico probable y presente alteraciones morfológicas diagnosticadas por cualquier método de imágenes, excluyendo otras causas probables o presencia de exantema de la madre durante la gestación (19).
3. Caso confirmado: RN vivo de cualquier edad que cumpla con los criterios de caso sospechoso y diagnóstico confirmado mediante pruebas de laboratorio (19).

Toxoplasmosis congénita

Definición

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa producida por el protozoario *Toxoplasma gondii* que afecta a humanos y animales. La infección por toxoplasma puede ser asintomática si es que se trata de pacientes inmunocompetentes. Si la infección se adquiere durante el embarazo el

parasito se transfiere de la madre al feto y provoca la infección congénita. Esta misma cursa como una enfermedad grave al igual que con los pacientes inmunodeprimidos provocando compromiso a nivel ocular, craneal, neurológico e incluso la muerte intrauterina del feto (33).

Epidemiología

En un estudio realizado en Austria se determinó que la incidencia de la toxoplasmosis congénita fue de 8,45 infecciones gestacionales primarias por cada 10 000 mujeres y 1.0 por cada 10 000 nacimientos (34). Mientras tanto en Guayaquil el riesgo de nacer con la infección congénita por toxoplasma es de 2,4 (de 2 a 3 niños) por 1000 habitantes; es decir, que en Guayaquil por cada año se esperan 147 recién nacidos vivos con la infección. Un estudio realizado en el Instituto de investigaciones Médicas en la Universidad de Guayaquil en el año 2011 evidenció que, de todos los niños nacidos con toxoplasmosis congénita en un año, el 65% se presentaron sin síntomas al nacer. Esto se lo atribuye a que la infección fuera adquirida en el tercer trimestre del embarazo donde el riesgo de transmisión es alto, pero con repercusiones “leves” o incluso asintomáticos (35).

Vía de transmisión

El parasito *Toxoplasma gondii* se encuentra en 3 formas de manera intracelular, como esporozoito, taquizoito y bradizoito. La forma de esporozoito que se encuentra en los ooquistes esporulados, se elimina en las heces de los huéspedes definitivos como los gatos domésticos, linceos, tigres, etc. Estos huéspedes son los únicos en donde el parasito puede completar su ciclo. El taquizoito es una forma observada en la fase aguda de la infección y el bradizoito que se encuentra en los quistes del tejido. En la infección primaria los huéspedes definitivos expulsan los ooquistes a través del tubo digestivo y posteriormente estos se vuelven esporulados (infecciosos) en un periodo aproximado entre 1 y 5 días. Esta forma puede permanecer infecciosa durante años mientras se encuentre en climas cálidos

y húmedos. Después de la infección primaria el huésped desarrolla inmunidad haciendo de las infecciones recurrentes menos probable (36).

La infección en los seres humanos por lo general se adquiere mediante la ingesta de los quistes tisulares viables que se encuentran en las carnes comestibles mal cocinadas o por agua y alimentos contaminados con heces de gato. Otra vía de transmisión es la transplacentaria, en la que la infección congénita se adquiere con el paso de los taquizoitos a través de la placenta cuando la infección primaria coincide con el embarazo (36). Debido a la inmunidad adquirida en la infección primaria la probabilidad de una infección congénita por una reactivación de la infección es baja ya que esta provoca una parasitemia fugaz que no logra alcanzar la placenta, pero si produce elevación de anticuerpos, específicamente la IgG (35).

El riesgo de adquirir la infección congénita varía según algunos factores, uno de ellos es la edad gestacional en la que ocurre la infección materna. Entre menor sea la edad gestacional, menos probable es la infección, pero más grave es la enfermedad. Cuando la infección se adquiere en el primer trimestre, este suele provocar alteraciones neurológicas o malformaciones graves incompatibles con la vida que terminan como abortos, mortinatos o partos prematuros (35). Otros factores que aumentan el riesgo son la carga parasitaria alta o madres inmunocomprometidas (37).

Manifestaciones clínicas

La Toxoplasmosis congénita puede presentarse como una infección subclínica o como una enfermedad clínicamente aparente. La infección subclínica se encuentra en el 70 a 90% de los casos y no presentan manifestaciones en el examen físico de rutina, pero si presenta alteraciones en el examen de líquido cefalorraquídeo como elevación de las proteínas y pleocitosis mononuclear. Otras alteraciones que se pueden encontrar en la presentación subclínica son las alteraciones oftálmicas como las cicatrices retinianas maculares unilaterales o incluso calcificaciones intracerebrales que se observan en la tomografía computarizada (38).

En la enfermedad clínicamente aparente que está presente en solo 10 a 30% de los recién nacidos presentan manifestaciones clínicas muy variadas e inespecíficas que pueden estar localizados tanto como en el sistema nervioso central, a nivel oftálmico o presentarse de manera generalizada. Entre estas tenemos a la coriorretinitis, la hidrocefalia y las calcificaciones intracraneales que conforman la triada clásica de la toxoplasmosis congénita o mejor conocida como la triada de Sabin, Sin embargo, esta triada ocurre en menos del 10% de todos los casos. Otras manifestaciones que pueden estar presentes son: ictericia, trombocitopenia, anemia, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, neumonitis, convulsiones, microftalmia y microcefalia (38).

El riesgo de secuelas a largo plazo es significativo en la toxoplasmosis congénita incluso en la enfermedad leve o subclínica, especialmente si esta no fue tratada. En la infección subclínica no tratada, entre los hallazgos a largo plazo se encuentran los defectos cognitivos, disfunción motora y coriorretinitis de inicio reciente con la lesión típica de retinitis necrotizante focal. La infección sintomática no tratada tiene una mortalidad del 12% y pueden desarrollar a largo plazo discapacidad intelectual, discapacidad visual severa e hipoacusia neurosensorial (38).

Diagnostico

Para el diagnóstico de la toxoplasmosis son necesarios exámenes de laboratorio debido a que las manifestaciones clínicas son muy variadas y tienden a cambiar con facilidad, mencionando la importancia que la mayoría de los recién nacidos con la infección congénita son asintomáticos. El método de diagnóstico se basa en una revisión de la presentación clínica del paciente más el laboratorio que incluye las pruebas serológicas, las pruebas de detección molecular del ADN por reacción en cadena de polimerasa (PCR), un método directo por histopatología y si son necesarias pruebas adicionales como pruebas de avidéz (39)

Las pruebas serológicas son técnicas indirectas para el diagnóstico de la toxoplasmosis en pacientes con sospecha de infección aguda. Los

anticuerpos IgM de toxoplasmas aparecen en la primera semana y van aumentando progresivamente. A continuación, la IgM disminuye hasta desaparecer mientras que los anticuerpos IgG se elevan posteriormente después de 2 semanas de la primera infección y alcanza su pico máximo a las 8 semanas. La utilidad de la PCR es que puede detectar el ADN del toxoplasma en sangre, líquido cefalorraquídeo, humor acuoso e incluso en líquido de lavado broncoalveolar (40). El toxoplasma también puede detectarse histológicamente en muestras de tejido, sangre, esputo, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo o tejido cerebral que se tiñen con hematoxilina y eosina o tinción de Giemsa. Sin embargo, el diagnóstico histopatológico tiene una sensibilidad y especificidad incierta lo que hace que el uso de las pruebas de laboratorio antes mencionadas sean más útiles para el diagnóstico (40).

- Infección materna

El diagnóstico materno con serología se realiza cuando exista la alta sospecha clínica de infección aguda durante la gestación con síntomas que generalmente son inespecíficos como fiebre, escalofríos, diaforesis, cefalea, mialgias, faringitis, erupción maculopapular difusa, o linfadenopatía. Cabe recalcar que más del 80% de los casos la infección materna puede tener un curso asintomático por lo que se recomienda tener un control prenatal adecuado. Los hallazgos ecográficos como calcificaciones intracraneales o dilatación de los ventrículos en el feto también sugieren una infección por toxoplasmosis. La importancia del diagnóstico de toxoplasmosis en las mujeres gestantes radica en dar un tratamiento lo antes posible para poder prevenir la infección congénita. En este contexto una de las pruebas adicionales como la prueba de avidéz es importante ya que ayuda a diferenciar los anticuerpos IgG formados recientemente de los adquiridos en el pasado. Se observa una avidéz alta en los anticuerpos formados después de más de 4 meses. Esto nos ayuda a diferenciar si la infección fue durante la gestación o alrededor de la concepción (39).

Una IgM específica de toxoplasmosis no reactiva hace muy poco probable una infección aguda incluso con manifestaciones clínicas presentes, pero si la detección del anticuerpo fue dentro de 1 semana de la aparición de los

síntomas la sospecha clínica sigue siendo alta y es necesario repetir la prueba. Una IgM reactiva e IgG no reactiva es sugestivo a una infección aguda debido a que la IgG aparece después de 2 semanas y alcanza su pico máximo a las 8 semanas. Sin embargo, si la IgM sigue siendo positivo después de 2 semanas y la IgG sigue negativo se debe considerar un falso positivo. Una IgM reactiva e IgG reactiva es común encontrarse es una infección aguda pero siempre debe interpretarse en el contexto del cuadro clínico (39).

- Infección congénita

El diagnóstico de la infección congénita se realiza en base a la serología materna, el tamizaje neonatal o las posibles manifestaciones clínicas presentes en el recién nacido. Se debe sospechar de toxoplasmosis congénita en: recién nacidos de mujeres con primo infección de toxoplasmosis durante el embarazo, recién nacidos con hallazgos clínicos sugestivos a infección congénita y recién nacidos con serologías positivas. Para la interpretación de los exámenes de laboratorio hay que tener en cuenta a presencia de IgM e IgG y la detección molecular por PCR en líquido cefalorraquídeo (33,40).

Para confirmar la infección congénita por toxoplasmosis se puede realizar en diferentes escenarios: 1) Una IgM de toxoplasma positiva después de 5 días de vida junto con una IgG positiva más serología materna compatible, excluyendo falsos positivos. Los recién nacidos con serología positiva, pero sin manifestaciones clínicas requieren control serológico por un año para confirmar o descartar la toxoplasmosis congénita, 2) La IgG presente después de los 12 meses de vida que se considera el patrón de referencia más confiable para confirmar la enfermedad y 3) Una PCR positiva en LCR junto con infección materna confirmada. La toxoplasmosis congénita se excluye cuando sin haber administrado tratamiento, se encuentra una disminución progresiva de la IgG hasta su desaparición después de los 12 meses de vida junto con la ausencia de IgM (33,40).

1.2 CAPÍTULO II: MICROCEFALIA

Definición

Medir la circunferencia occipitofrontal (OFC) es un paso importante para la evaluación del crecimiento y desarrollo infantil. Existe desviaciones del crecimiento anormal de la cabeza que pueden ser causas de un problema congénito, genético o adquirido(41). Cuando hablamos de la microcefalia se define el perímetro cefálico se encuentra en -2 desviaciones estándar (sDE) por debajo la media para edad y sexo(1,41). Se utiliza algunos términos asociados a microcefalia como microcefalia absoluta en donde la microcefalia, peso y talla están en el rango normal para la edad y sexo del bebé. También hay la microcefalia relativa en donde el peso y la talla es proporcional con la microcefalia. Otra es la microcefalia sindrómica se da al coexistir con otras enfermedades ya seas neurológicos o malformaciones congénitas. Hay que tener en cuenta cuando la circunferencia occipitofrontal es menor debida por anencefalia, holoprosencefalia o encefalocele no se considera dentro de una microcefalia (1).

Se clasifica según la gravedad primero en microcefalia leve en donde la circunferencia occipitofrontal entre -2 a - 3 desviaciones estándar por debajo de la media de edad, sexo y gestación. Segundo en microcefalia severa en donde la circunferencia de la cabeza mayor -3 sDE por debajo de la media de la variables ya mencionadas (41).

Epidemiología

En Estados Unidos de América se ha estimado aproximadamente 12 nacidos vivos de cada 10 000 han nacido con datos de malformaciones de microcefalia en el año 2009 y 2013 (1). Mientras que en Europa existe algunas variaciones en donde la prevalencia 0.41 por 10 000 recién nacidos en Portugal y aproximadamente por cada 10 000 nacidos vivos en Reino Unido 5 padecen microcefalia. En el 2015 el Ministerio de Salud de Brasil registro un mayor incremento de casos de microcefalia por el virus del zika ya que en años anteriores el promedio era de 4.2% ese año aumento el

doble aproximadamente un 8.2% eso da entender en que por año se registró 141 casos de microcefalia (1).

Etiología

La microcefalia está íntimamente relacionada con el crecimiento cerebral por eso puede ser por enfermedades cerebrales primarias o por un retraso del crecimiento secundarios a procesos que va a condicionar microcefalia por microcefalia. En las dos patologías se asocia por retraso tanto del peso y talla del infante. Hay que tener en cuenta que la microcefalia primaria desde el nacimiento presenta por un trastorno del desarrollo cerebral estático por otro lado la microcefalia secundaria se da en el periodo postnatal y es de carácter progresivo(42).

- Microcefalia primaria

Es un daño en el desarrollo cerebral en donde un menor porcentaje es de carácter genético. En ellas se encuentra la microcefalia primarios autosómica recesiva, microcefalia primitiva esencial, malformaciones cerebrales y los trastornos cromosómicos como el Síndrome de Down, Síndrome de Edwards, de Patau. Los síndromes genéticos comunes en esta categoría es Síndrome Seckel, de Cornelia de Lange y de Angelman (42).

- Microcefalia secundaria

Es por detención del crecimiento cerebral se puede dar por varias causas como

- Efectos de agentes nocivos fetales como las radiaciones, ingesta de tóxicos, determinadas enfermedades maternas como la fenilcetonuria (1).
- Infecciones prenatales las más comunes son por la rubeola, varicela, herpes, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis y zika (43).
- Infecciones postnatales como meningoencefalitis vírica, meningitis bacterianas y tuberculosa (1).

- Otras situaciones por ejemplo encefalopatía hipóxico-isquémica, deshidratación, hipo o hipernatrémica, hipoglucemia, acción de tóxicos, malnutrición, aminoacidopatías(1).

Estándares de crecimiento del perímetro cefálico

El perímetro cefálico o circunferencia occipitofrontal (OFC) es una medida antropométrica de gran utilidad para la evolución indirecta del desarrollo neurológico que debe medirse en todas las consultas médicas neonatales y pediátricas hasta los 3 años de edad (41,44). Para la medición de la OFC debe realizarse al final del examen físico debido a que los niños por lo general les disgustan que les midan la cabeza. Esta medición debe hacerse con una cinta métrica que rodeará la cabeza pasando por la porción más prominente del occipital (el occipucio) y por encima de las orbitas específicamente en la glabella (44).

El crecimiento del OFC varía entre edad, sexo y grupo étnico, pero como regla general podemos indicar que el perímetro cefálico promedio al nacer es de 35 cm y que este es de 1 a 2 cm más grande que el perímetro torácico al nacer. La OFC aumenta aproximadamente 1 cm por mes durante el primer año de vida; es decir, 12 cm en total y el crecimiento más rápido de este se da en los primeros 6 meses, creciendo 2 cm en el primer mes de vida. La mayor parte del aumento de la OFC se da hasta los primeros 3 años de edad, aumentando un total de 15 cm y desde los 3 años hasta la edad adulta aumenta solamente crece de 5 a 7 cm (44).

Otra consideración se da en los bebés prematuros en los que se estima que aumente su OFC entre 0.1 a 0.6 cm en la primera semana de vida, pero generalmente los bebés disminuyen 0.5 cm por la pérdida de líquido extracelular. En el caso de que la OFC se aumente más de 1.25 cm a la semana nos puede dar indicios de una hidrocefalia o una hemorragia intraventricular. Por el contrario, si no se aumenta como debería la patología

está asociada con microcefalia y déficit neurológico que debe ser monitorizado periódicamente(41).

En cuanto al monitoreo, debe graficarse el crecimiento del perímetro cefálico en tablas de circunferencia de la cabeza ya estandarizadas entre las cuales tenemos:

- Las tablas del perímetro cefálico del Centro Nacional de Estadísticas del Salud (National Center for Health Statistics) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (The Centers for Disease Control and Prevention) útiles para niños desde su nacimiento hasta los 36 meses de edad. Con recomendaciones de su uso para niños mayores de 2 años (45).
- Las tablas del perímetro cefálico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) útiles para niños desde su nacimiento hasta los 5 años de edad. Con recomendaciones de su uso para niños menores de 2 años (45).
- Las tablas del perímetro cefálico de Nelhaus útiles para niños hasta 18 años. Basada en un metanálisis internacional (46).
- Las tablas del perímetro cefálico de Fels útiles para niños hasta 18 años. Basada en el estudio Longitudinal de Fels (47).
- Las tablas del perímetro cefálico de Estados Unidos útiles para niños hasta 21 años que combina los datos de las tablas antes mencionadas (48).
- Para las poblaciones especiales como los bebés prematuros es recomendado para el control del perímetro cefálico la utilización de estándares con corrección para edad gestacional (49). Se recomienda Utilizar las tablas del perímetro cefálico de Fenton hasta que el paciente llegue a las 48 semanas de edad.

Sin embargo, no es adecuado utilizar únicamente un estándar de referencia de crecimiento del perímetro cefálico para todos los niños en todos los lugares del mundo. Ya que se ha demostrado por varios estudios que incluso

la utilización de únicamente los estándares de crecimiento del perímetro cefálico de la OMS puede alterar el diagnóstico de macrocefalia o microcefalia (50).

Examen físico

Hay que fijarse si existe características dismórficas para sospechar en un síndrome particular por otro lado el dimorfismo fácil se puede distorsionar por la microcefalia (51). En el examen físico con solo en observar la cabeza cursa con una frente inclinada y una fontanela anterior pequeña la microcefalia congénita. La fontanela anterior aproximadamente se cierre hasta los 24 meses de edad, cuando existe el cierre temprano puede ser un hallazgo normal, pero a la vez puede indicar otras patologías como craneosinostosis, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo o microcefalia. La fontanela anterior en niños con microcefalia puede ser persistente por lo tanto se agranda por la causa de un síndrome ya sea por un Síndrome de Down, trisomía 13 o por toxinas (51). Se sospecha de una craneosinostosis al observar una forma anormal de la cabeza y las crestas a lo largo de líneas de la sutura. Cuando las suturas son predominantes y el occipucio esta prominente es por una disrupción fetal (51).

Al realizar un buen examen oftálmico podemos diferenciar si se trata de una infección intrauterina o de una enfermedad metabólica. Lo más común que se puede observar en un fondo de ojo son las coriorretinitis en infecciones intrauterinas y catarata en enfermedad metabólica(1). Se debe examinar la orofaringe para detectar si hay incisivo maxilar, labio leporino, úvula bífida o paladar hendido. El signo característico de la holoprosencefalia es el incisivo maxilar único. En la piel depende los síntomas y signos se puede diferenciar entre una infección intrauterina o por una enfermedad metabólica. Por ejemplo, si hay petequias o ictericia nos da sospecha por una infección congénita, pero si existe erupción eccematosa es un indicio de enfermedad metabólica. Es importante realizar una buena técnica de palpación, percusión para diagnosticar hepatomegalia o esplenomegalia que sugieren infección congénita. En la evaluación neurológica se recomienda evaluar el tono, los reflejos, la capacidad intelectual del desarrollo y los pares

craneales. Los niños con microcefalia tienen riesgo de parálisis cerebral y discapacidad intelectual por lo que es común ver a los niños con una OFC menor de lo normal padecer de parálisis cerebral (1).

- Sospecha infección intrauterina

El enfoque para determinar si los recién nacidos tienen una infección congénita es por medio de los hallazgos clínicos específicos se puede complementar por pruebas serológicas llamados "títulos de TORCH" pero es costoso y tiene bajo rendimiento al momento del diagnóstico porque las infecciones congénitas se han expandido de tal manera es más fácil las pruebas den resultados falsos positivos (52). Por eso la mejor opción es realizar un buen examen físico para ver los hallazgos compatibles con infección congénita. Indicios clínicos en una infección intrauterina primer escenario si durante el embarazo hay evidencia de resultados positivos en pruebas de serología. Segundo escenario cuando los resultados son negativos de la mamá, pero el recién nacido manifiesto signo como hidropesía fetal, microcefalia, convulsiones, catarata, hipoacusia, hepatoesplenomegalia, ictericia o exantema (52). Estos hallazgos no solo se deben limitar infecciones TORCH ya que algunas sintomatologías se observan en otras infecciones como en el Parvovirus humano o en la enfermedad de Chagas y en distintas infecciones intrauterinas como incompatibilidad Rh o por errores innatos del metabolismo (52).

En la evaluación inicial del recién nacidos con hallazgos clínicos compatibles con infección intrauterina se necesita realizar una revisión historia materna ya sea verificar si tiene evidencia de inmunización de la rubéola, serología sífilis, exposición a gatos o al virus del herpes simple (52). Se debe realizar pruebas de laboratorios para observar el conteo sanguíneo, de plaquetas y pruebas de función hepática. Además, ordenar radiografías de huesos largos, neuroimagen, punción lumbar. Evaluación específica una vez dado los resultados de la evaluación inicial se van a determinar del patógeno específico (52). La evaluación diagnóstica se describe en detalle en el capítulo de infecciones congénitas en donde discutimos por separado toxoplasmosis, rubeola, zika y citomegalovirus congénito.

1.3 CAPÍTULO III: RELACION DE LAS INFECCIONES CONGÉNITAS CON MICROCEFALIA

Las infecciones congénitas virales o parasitarias que llegan al feto por vía transplacentaria constituyen una etiología importante de microcefalia. Los principales agentes infecciosos que a través de una transmisión vertical pueden provocar microcefalia son citomegalovirus, virus de la rubeola, *Toxoplasma gondii* y el virus del Zika. Esta afección craneal acompañada de otras manifestaciones forma un síndrome congénito específico para cada agente patógeno. El mecanismo por el cual estos microorganismos provocan microcefalia no está del todo claro, sin embargo, la alteración de las células progenitoras neuronales podría ser la forma en la que estas infecciones actúan como el citomegalovirus y el virus del Zika. Por otro lado las alteraciones por el virus de la rubeola se le atribuye a una degeneración vascular (1). Existe poca información sobre la microcefalia por toxoplasma *gondii*, pero se le atribuye al paso de los taquizoitos por la placenta (1,36). Por otra parte, el virus del Zika actualmente destaca entre las otras causas debido al aumento de microcefalias en Brasil siendo este el país blanco del Zika en Latinoamérica. Diversas investigaciones sustentan que la infección por virus del Zika adquirido durante la gestación gracias a su afinidad por el sistema nervioso provocaría insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento, muerte fetal o daño en el sistema nervioso fetal (43).

1.4 CAPÍTULO IV: OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General:

Estimar la prevalencia de infecciones congénitas en pacientes menor 3 años con microcefalia en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde el 2017 hasta el 2019.

1.4.2 Objetivos específicos:

1. Identificar la causa infecciosa más frecuente de microcefalia.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad de la serología como método de diagnóstico.
3. Describir las complicaciones más frecuentes de la microcefalia.
4. Establecer factores asociados a la microcefalia.
5. Identificar los hallazgos tomográficos en pacientes con microcefalia.

1.4.3 Justificación:

El riesgo de que un niño nazca con microcefalia debe ser conocido en nuestro medio para tomar las medidas adecuadas y así disminuir la tasa de infecciones congénitas como también ayudar en el impacto familiar y social. No ha sido investigado anteriormente, por lo que aporta el inicio de una línea de investigación. El problema es aplicable en todos los establecimientos de salud del Ecuador para establecer una realidad en nuestro medio.

1.4.4 Hipótesis:

Las infecciones congénitas están relacionadas a la microcefalia en los pacientes menores de 3 años en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde el 2017 hasta el 2019.

1.5 CAPÍTULO V: MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico, mediante la revisión de historias clínicas proporcionadas por el Hospital Francisco Icaza Bustamante de pacientes con diagnóstico de microcefalia durante el periodo 2017 al 2019, con una población de 192 pacientes, a quienes se le aplicó los criterios de inclusión y exclusión (se incluyó pacientes menores de 3 años de edad con perímetro cefálico por debajo de $-2Ds$; y se excluyó a los mayores de 3 años), tras esto, solo 93 pacientes cumplieron los criterios del estudio. El diagnóstico etiológico de los pacientes con microcefalia se realizó mediante su historia clínica, pruebas serológicas por inmunofluorescencia indirecta y ELISA, hallazgos tomográficos, oftalmológicos y auditivos.

Una vez recolectado los datos fueron almacenados en una hoja de Excel con las variables que se exponen a continuación y tabulados con el programa IBM SPSS versión 22. Para hallar valores de prevalencia, promedio, desviación estándar y medias de todas las variables implicadas, además se agregaron tablas cruzadas.

Cuadro de variables

Nombre Variables	Indicador	Tipo	RESULTADO
Microcefalia	Descripción en historia clínica	Categórica ordinal politómica	Leve Severa
Etiología	Descripción en historia clínica	Categórica nominal politómica	Citomegalovirus Zika Rubeola Toxoplasmosis Causa no infecciosa
Genero	Descripción en historia clínica	Categórica nominal dicotómica	Masculino o Femenino
Edad	Descripción en historia clínica	Numérica razón discreta	Número de años y meses vivido

Edad gestacional	Descripción en historia clínica	Categórica razón politómica	Pretérmino extremo Prematuro Termino Postérmino
Serología	Descripción en historia clínica	Categórica nominal politómica	IgG + IgM – IgG+ IgM + IgG – IgM + IgG – IgG -
Complicaciones	Descripción en historia clínica	Categórica nominal politómica	Convulsiones Trastornos auditivos Trastornos oftálmicos Síndrome de West Alteración Psicomotor Parálisis Cerebral Infantil
Hipoxia neonatal	Descripción en historia clínica	Categórica nominal dicotómica	Si No
Edad de madre	Descripción en historia clínica	Categórica razón politómica	Adolescente Adulto Joven Adulto
Hallazgos tomográficos	Descripción en historia clínica	Categórico nominal politómica	Atrofia cortical Dilatación ventricular Calcificaciones Otros
Infecciones vías urinarias	Descripción en historia clínica	Categórica nominal dicotómica	Si No
Leucorrea	Descripción en historia clínica	Categórica nominal dicotómica	Si No

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 93 pacientes, extraídos de la base de dato del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante. La edad media de los pacientes en el estudio fue de 12.74 meses, siendo la edad más frecuente de 10 meses, con un rango mínimo de 1 día de edad y rango máximo de 36 meses (Tabla 1). La distribución por sexo fue de 43 (46.2%) pacientes masculinos y 50 (53.8%) pacientes femeninos (Tabla 9). Con respecto a la severidad de la microcefalia 35 (37.6%) presentaron microcefalia leve, mientras que 58 (62.4%) fue severa. La media del perímetro cefálico de los pacientes fue de 38.32 cm tomando en cuenta la medida más frecuente fue de 42 cm con un rango mínimo de 27 cm y rango máximos de 47 cm. (Tabla 1).

De las etiologías de la microcefalia presentes en los pacientes de esta muestra la prevalencia de las causas infecciosas es del 50.5%, conformados por infección por el virus del zika (22,5%), toxoplasmosis (17.2%), citomegalovirus (9.7%) y rubeola congénita (1.1%). La causa no infecciosa fue determinada en el 49.5% de los casos. (Tabla 2 y Gráfico 1).

Se realizó estudios para evaluar la serología como prueba diagnóstica, por eso se clasificó a los pacientes en 4 grupos distintos. El primer grupo consta de los pacientes con infección congénita con serología positiva (verdaderos positivos), en el segundo grupo están los pacientes sin infección congénita con serología positiva (falsos positivos), el tercer grupo consiste en los pacientes con infección congénita, pero con serología negativa (falsos negativos) y en el cuarto grupo están los pacientes sin infección congénita con serología negativa (verdaderos negativos) (Tabla 5). La validez diagnóstica se la determinó por tres parámetros: la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. La sensibilidad es la proporción de pacientes con infección congénita que presentan una serología positiva. El resultado fue de 91% utilizando la fórmula: $\text{sensibilidad} = a/(a+c)$ (Tabla 5). La especificidad es la proporción de los pacientes sin infección congénita que presentan una serología negativa. El resultado que se obtuvo fue de 82% por medio de la fórmula: $\text{especificidad} = d/(b+d)$ (Tabla 5). Por otro lado, los valores predictivos evalúan el comportamiento de la serología en la

cohorte del presente estudio para medir la relevancia de la sensibilidad y especificidad. El valor predictivo positivo fue de 84% por la fórmula $a/(a+b)$ y el valor predictivo negativo fue de 90% utilizando la ecuación $d/(c+d)$ (Tabla 5). Eso quiere decir que es alta la probabilidad de que un paciente con infección congénita tenga serología positiva. Así mismo es muy probable que un paciente sin infección congénita tenga serología negativa.

Entre las complicaciones presentes en la microcefalia, la más frecuente fue la alteración psicomotora (25.1%) seguida de las convulsiones (23.5%) aunque no hay una gran diferencia entre aquellas dos (Tabla 6 y Gráfico 2). La muestra obtuvo 45 pacientes con trastornos oftálmicos (17.6%) seguida de trastornos auditivos (14.4%) (Tabla 4 y Gráfico 2). Las complicaciones menos frecuentes fueron parálisis cerebral infantil (11.4%) y Síndrome de West (8.2%) (Tabla 6 y Gráfico 2).

La hipoxia neonatal se presentó en menos de la mitad de la muestra en un 35.5% (Tabla 11). Respecto a la edad de la madre un 76.3% fueron madres adultas jóvenes, mientras que madres adolescentes 21.5% y madres adultas con un 2.2% (Tabla 12). Mientras que las infecciones vía urinarias y leucorrea de las madres durante la gestación de los pacientes con microcefalia si hubo una mayor frecuencia con un 65.6% y 54.8% respectivamente (Tabla 13 y 14).

Finalmente se evaluaron los hallazgos tomográficos en 64 pacientes y se observaron imágenes patológicas de las cuales las más frecuentes fueron la dilatación ventricular con un 35% seguido de las calcificaciones con un 30% (Tabla 15 y 16). Un menor porcentaje de los pacientes con microcefalia se observó atrófica cortical con un 22% (Tabla 16 y Gráfico 3).

DISCUSIÓN

Herber et al. (53) en el 2019 al Sur de Brasil identificaron la causa infecciosa en el 50% de su muestra entre las cuales sífilis fue la más frecuente (22,4%), seguida por toxoplasma (12,1%), citomegalovirus (10,3%) y Zika (5,2%). Esto contradice a lo encontrado en este estudio donde la causa infecciosa más frecuente fue el Zika (22,5%). Por otro lado De Oliveira et al. (54) en Brasil en el 2017 concuerdan con nosotros encontrando al Zika con mayor prevalencia (15,6%). La investigación realizada por Graham et al. (55) en New York en el 2017 difieren al no reportar ningún caso de microcefalia por Zika.

El Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante sigue las recomendaciones de la OMS(2) para establecer el diagnóstico etiológico de la microcefalia. La muestra observada para el diagnóstico de la microcefalia fue la identificación de inmunoglobulinas en sangre o líquido cefalorraquídeo mediante inmunofluorescencia indirecta o la prueba de ELISA mostrando alta sensibilidad y especificidad. Los estudios por imágenes, oftalmológicos y auditivos se utilizaron para apoyar la etiología según sus hallazgos.

Las complicaciones más frecuentes observadas tanto por Mejía et al. (56) en México en el 2017 y el actual estudio fueron las alteraciones psicomotoras y las convulsiones. Además, Von der Hagen et al. (57) en Alemania en el 2014 encontraron entre las complicaciones que las alteraciones oftálmicas tienen mayor prevalencia que las alteraciones auditivas, apoyando los resultados de la presente investigación.

Los estudios respecto a los factores asociados a la microcefalia como edad gestacional, edad madre, obtuvieron similares resultados que nuestra investigación. En Alemania (57) analizaron la edad gestacional de los pacientes con microcefalia en los que el 64% nacieron a término y el 36% fueron prematuros. En el *Slone Epidemiology Center* de la universidad de Boston, Kerr et al. (58) determinaron que el porcentaje de madres adultas jóvenes fue de 79,9%.

Sin embargo, los estudios sobre los otros factores asociados como el sexo del paciente, hipoxia perinatal, infecciones vías urinarias y leucorreas no coinciden con nuestros resultados. En el estudio de Alemania (57) el sexo de los paciente que predomino fue el masculino. Mejía (56) en México identifico la asfixia perinatal como antecedente primordial en el 47,5% de los casos. La investigación realizada en Boston obtuvo información sobre los antecedentes de las madres en donde las infecciones de vías urinarias y leucorreas se presentaron en menor porcentaje.

Von Der Hagen et al. (57) realizaron estudios por imágenes en donde se destacó las anomalías de la sustancia blanca en 40%. No concuerda con nuestro estudio ya que lo más frecuente fue la dilatación ventricular.

CONCLUSIÓN

Se concluye que la prevalencia de infecciones congénitas en menores de 3 años con microcefalia fue del 50.5% ($p=0.016$). En cuanto a la causa infecciosa más frecuente se determinó que fue por el virus del Zika

Las pruebas de inmunoglobulinas en sangre o líquido cefalorraquídeo mediante inmunofluorescencia indirecta y ELISA mostraron alta sensibilidad y especificidad.

Las complicaciones en los pacientes con microcefalia con mayor prevalencia fueron las alteraciones psicomotoras en primer lugar seguidos de las convulsiones.

Los factores de asociados como edad gestacional, hipoxia neonatal, edad de la madre y la presencia de leucorreas en el embarazo no mostraron tener relación con la microcefalia, sin embargo, los únicos factores asociados fueron el sexo femenino y las infecciones de vías urinarias.

Por último, el hallazgo tomográfico más frecuente fue la dilatación ventricular.

RECOMENDACIONES

En base a nuestros hallazgos recomendamos:

- Agregar a las pruebas de TORCH el tamizaje del virus del zika ya que no se encuentra en los esquemas publicados por el Ministerio de Salud Pública.
- Utilizar las pruebas serológicas para el diagnóstico etiológico de la microcefalia.

REFERENCIAS

1. Arroyo HA. Microcefalia. Medicina. 2018;78((Supl. II)):94-100.
2. World Health Organization. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. WHO/ZIKV/MOC/163/Rev3. 2016;
3. Antonio GS, Canchihuamán F, Espino LH, Aparco JP, Pillaca J, Pinto DG, et al. Microcefalia en recién nacidos en establecimientos de salud de nivel ii y iii del ministerio de salud de Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 26 de mayo de 2019;36(2):222.
4. Tapia AEC. Microcefalia y virus Zika, un reto en Bolivia y América Latina. Rev Med Hered. 2017;28(4).
5. Romero H, Ruiz G, Contreras ME. Infección congénita por citomegalovirus. Pediatra Hosp San José Instr Asoc Fund Univ Cienc Salud Bogotá DC Colomb. 12 de agosto de 2013;11.
6. Navas RC, García JC. Infección congénita por citomegalovirus: la gran desconocida. ELSEVIER DOYMA. noviembre de 2011;
7. James Cherry, Gai Demmler Harrison, Sheldon Kaplan, William Steinbach, Peter Hotez. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. 1969 p.
8. Mejias A, Sanchez PJ. Actualizaciones sobre citomegalovirus. Div Pediatr Infect Dis Univeristy Tex Southwest Med Cent Dallas Tex E U. 14 de mayo de 2009;2.
9. Nicole L. Davis, Caroline C. King, Athena P. Kourtis. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. Wiley Period. 2017;
10. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. 2017;57:4.
11. IGSS, Guatemala. Manejo de TORCH en el Embarazo. Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica; 2014.
12. Martínez A, Lira R, Rodríguez CS, Oshima SH, Rodríguez AM. Citomegalovirus: infección congénita y presentación clínica en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. Unidad Cuid Intensiv Neonatales Hosp GinecoPediatria Med Fam Inst Mex Seguro Soc IMSS Mex Baja Calif. 4 de febrero de 2015;8.

13. Martínez MLO, Alvarado FEP, García ÓEP, Bonilla HQ. SINDROME DE RUBEOLA CONGÉNITA. Instituto Nacional De Salud Publica. 29 de diciembre de 2017;
14. Tesini BL. Rubéola congénita. Manual MSD versión para profesionales; 2019.
15. Fernanda Cofré, Luis Delpiano, Yenis Labraña, Alejandra Reyes, Alejandra Sandoval, Giannina Izquierdo. Síndrome de TORCH: Enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. REV CHIL OBSTET GINECOL. 2017;87(2).
16. R. EV, P. PC, S. HM. Síndrome de rubéola congénita: primer caso clínico en Chile post programa de revacunación. Unidad Med Materno Fetal Hosp Clínico Univ Chile Unidad Med Materno Fetal Hosp Barros Luco Tr. 2008;4.
17. Luis Jorge Matos Alviso, Luis Adolfo Santos Calderón, Katy Lizeth Reyes Hernández, Ulises Reyes Gómez, Claudia Santamaria Arza, Gerardo López Cruz, et al. Zika virus congenital syndrome, basic concepts. REVISTA SALUD QUINTANA ROO. marzo de 2018;10(37):33-6.
18. Wilfrido Coronell Rodríguez, Cindy Arteta Acosta, M. Alejandra Suárez Fuentes, M. Cecilia Burgos Rolon, M. Teresa Rubio Sotomayor, Michelle Sarmiento Gutiérrez, et al. Zika virus infection in pregnancy, fetal and neonatal impact. Rev Chilena Infectol. 2016;33(6):665-73.
19. Procedimiento de Manejo de la Infección por el virus Zika durante el embarazo y en recién nacidos. SEGO, SEIP, SENEo, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. abril de 2017;24.
20. Costello, Tarun Dua, Pablo Duran, Metin Gülmezoglu, Olufemi T Oladapo, William Perea, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. Bull World Health Organ. 2016;94:406–406A.
21. Véliz Triviño. Perímetro cefálico en recién nacidos de madres infectadas por el virus del zika en el hospital general guasmo sur de septiembre del 2017 a marzo del 2018. Universidad de Guayaquil Facultad de Ciencias Médicas; 2018.
22. Vasquez D, Palacio A, Nuñez J, Briones W, John C. Beier, ScD, Denisse C. Pareja, MD, MSPH, et al. Impact of the 2016 Ecuador Earthquake on Zika Virus Cases. AJPH. 1 de marzo de 2017;107(7):1137-42.
23. Moraes, Helena Sobrero, Eduardo Mayans, Daniel Borbonet. Zika virus infection in pregnancy and newborn. Archivos de Pediatría del Uruguay. 2016;87(4):374-83.

24. Miner J, Cao B, Govero J, Smith A, Fernandez E, Cabrera O, et al. Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. *Cell*. 2017;165(5):1081-91.
25. Cordiero M, Pena L, Brito C, Gil L, Marques E. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet*. 2016;387(100030):1811.
26. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951.
27. Tsui I, Lopes M, Rossetto J, Vasconcelos Z, Gaw S, Neves L, et al. Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics*. 2018;142(4).
28. Leal M, Muniz L, Ferreira T, Santos C, Almeida L, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):917.
29. Brasil P, Pereira J, Moreira E, Ribeiro R, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321.
30. Orofino D, Passos S, Oliveira R, Farias C, Leite M de F. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006362.
31. Pool K-L, Adachi K, Karnezis S. Association Between Neonatal Neuroimaging and Clinical Outcomes in Zika-Exposed Infants From Rio de Janeiro, Brazil. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e198124.
32. Tolulope Adebajo, Shana Godfred-Cato, Laura Viens, Marc Fischer, J. Erin Staples, Wendi Kuhnert-Tallman, et al. Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 20 de octubre de 2017;66(41):1089–1099.
33. Carral L, Kaufer F, Pardini L, Durlach R, Moré G, Venturini MC, et al. Toxoplasmosis congénita: Diagnóstico serológico, RPC, aislamiento y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii*. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(1):36-40.
34. Prusa A, Kasper D, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992–2008. 2015;60(2):e4-10.
35. Fernandez T, Acosta Y, Montañó M. Toxoplasmosis congénita: reporte de casos. *Rev Med FCM-UCSG*. 2011;17(3):192-7.

36. Remington, Klein. Toxoplasmosis. In: Remington and Klein Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
37. Torres R, Villavicencio J, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(7):1079-88.
38. Maldonado Y, Read J. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2).
39. Baquero F, Castillo Martín F, Fuentes I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernandez F, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(2):116.e1-116.e16.
40. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2016;54(10):2448-54.
41. Durón RM, Paz EFH, Rodríguez ÁMS, Carías CEC, Rodríguez DF, Cabrera JS, et al. Las Curvas Para Medir Circunferencia Cefálica y las Potenciales Diferencias Antropométricas en Latinoamérica y el Mundo. *Rev Ecuat Neurol*. 2019;28.
42. James J Reese, Amy Kao. Microcephaly. *Medscape*. 16 de septiembre de 2016;
43. González-Clemente, María del Carmen, Carpio-Orantes, Luis. Microcefalia y arbovirus. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 18 de julio de 2016;56(2).
44. Donzeau A, Bouhours N, Coutant R. Crecimiento pondoestatural normal. 2016;51(4):1-11.
45. Grummer Strawn L, Reinold C, Krebs NF. Use of World Health Organization and CDC Growth Charts for Children Aged 0–59 Months in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(36):1184.
46. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*. 1968;41(1):106-14.
47. Roche AF, Mukherjee D, Guo S, Moore WM. Head Circumference Reference Data: Birth to 18 Years. *Pediatrics*. 1987;79(5):706-12.
48. Rollins J, Collins J, Holden K. United States head circumference growth reference charts: birth to 21 years. *Pediatrics*. 2010;156(6):907-13.
49. Wright C, Williams A, Elliman D. Using the new UK-WHO growth charts. *BMJ*. 2010;340:c1140.

50. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003735.
51. Raghuram K, Yang J, Synnes A. Head Growth Trajectory and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. *July de 2017*;140(1).
52. Gómez MCS, LUNA MS. Infecciones intrauterina. *An Pediatr Contin*. 2014;12(4):157-64.
53. Herber S, Silva AA, Sanseverino MTV, Friedrich L, Ranieri TMS, Favreto C, et al. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(5):600-6.
54. de Oliveira WK, de França GVA, Carmo EH, Duncan BB, de Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet*. 2017;390(10097):861-70.
55. Graham KA, Fox DJ, Talati A, Pantea C, Brady L, Carter SL, et al. Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly — New York, 2013–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(5):125-9.
56. Mejía M, Gutiérrez M, Vázquez B. Factores de riesgo asociado a microcefalia secundaria en pacientes del Hospital Para el Niño Poblano. [México]: Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla; 2017.
57. Von Der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, Von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8).
58. Kerr SM, Van Bennekom CM, Mitchell AA. Risk factors for congenital microcephaly in the pre-Zika era. *Birth Defects Research*. 2018;1-23.

ANEXO

Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas

		EDAD EN MESES	PERIMETRO CEFALICO	EDAD DE LA MADRE	APGAR 1'	APGAR 5'
N	Válido	93	93	93	93	93
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		12,735	38,316	23,63	6,84	7,73
Moda		1,0 ^a	42,0	19 ^a	8	9
Desv. Desviación		10,5460	5,2451	5,687	1,969	1,643
Mínimo		,1	27,0	13	1	4
Máximo		36,0	47,0	43	9	10

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Tabla 2. Causas de microcefalia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RUBEOLA	1	1,1	1,1	1,1
	CITOMEGALOVIRUS	9	9,7	9,7	10,8
	TOXOPLASMOSIS	16	17,2	17,2	28,0
	ZIKA	21	22,5	22,5	50,5
	CAUSA NO INFECCIOSA	46	49,5	49,5	100,0
Total		93	100,0	100,0	

Tabla 3. Tabla cruzada MICROCEFALIA*ETIOLOGIA

		CAUSA INFECCIOSA					Total
		CAUSA NO INFECCIOSA	CMV	ZIKA	RUBEO LA	TOXOPLA SMOSIS	
MICROCEFALIA LEVE	Recuento	25	1	4	0	5	35
	% dentro de ETIOLOGIA	54,3%	11,1%	19,0%	0,0%	31,3%	37,6%
SEVERA	Recuento	21	8	17	1	11	58
	% dentro de ETIOLOGIA	45,7%	88,9%	81,0%	100,0%	68,8%	62,4%
Total	Recuento	46	9	21	1	16	93
	% dentro de ETIOLOGIA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Se obtuvo un valor de Chi² de 12,15 con una P de significancia <0,05

Tabla 4. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,145 ^a	4	,016
Razón de verosimilitud	13,152	4	,011
Asociación lineal por lineal	4,805	1	,028
N de casos válidos	93		

a. 3 casillas (30,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,38.

Tabla 5. Clasificación de los resultados para evaluar la serología como prueba diagnostica

		CON INFECCIÓN	SIN INFECCIÓN	Total
SEROLOGÍA	POSITIVO	43 ^a	8 ^b	51
	NEGATIVO	4 ^c	38 ^d	42
Total		47	46	93

- a. individuos con infección congénita con serología positivo (verdaderos positivos)
- b. individuos sin infección congénita con serología positivo (falsos positivos)
- c. individuos con infección congénita con serología negativo (falsos negativos)
- d. individuos sin infección con serología negativo (verdaderos negativos)

Tabla 6. Complicaciones asociadas de la microcefalia

	Frecuencia	Porcentaje %	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
SÍNDROME DE WEST	21	8,2	8,2	8,2
PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL	29	11,4	11,4	19,6
TRASTORNOS AUDITIVOS	36	14,1	14,1	33,7
TRASTORNOS OFTÁLMICOS	45	17,6	17,6	51,3
CONVULSIONES	60	23,5	23,5	74,8
ALTERACIONES PSICOMOTORAS	64	25,1	25,1	100,0
TOTAL	255	100,0	100,0	

Tabla 7. Alteraciones oftálmicas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CORIORRETINITIS	11	18,6	18,6	18,6
	ATROFIA DE NERVI ÓPTICO	15	25,5	25,5	44,1
	ESTRAVISMO CONVERGENTE	16	27,1	27,1	71,1
	CEGUERA	17	28,8	28,8	100,0
	TOTAL	59	100,0	100,0	

Tabla 8. Alteraciones auditivas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL	26	72,4	72,4	72,4
	HIPOACUSIA CONDUCTIVA	5	13,8	13,8	86,2
	HIPOACUSIA MIXTA	5	13,8	13,8	100,0
	TOTAL	36	100,0	100,0	

Tabla 9. Distribución por sexo de los pacientes de la Muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HOMBRE	43	46,2	46,2	46,2
	MUJER	50	53,8	53,8	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 10. Edad gestacional de la muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	PRETERMINO EXTREMO	3	3,2	3,2	3,2
	PREMATURO	23	24,7	24,7	27,9
	TERMINO	67	72,0	72,0	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 11. Frecuencia de hipoxia neonatal de la muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	33	35,5	35,5	35,5
	NO	60	64,5	64,5	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 12. Edad de la madre de la muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ADULTO	2	2,2	2,2	2,2
	ADOLESCENTE	20	21,5	21,5	23,7
	ADULTO JOVEN	71	76,3	76,3	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 13. Frecuencia de leucorreas durante el embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	42	45,2	45,2	45,2
	NO	51	54,8	54,8	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 14. Frecuencia de infecciones de vías urinarias durante el embarazo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	32	34,4	34,4	34,4
	SI	61	65,6	65,6	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 15. Resultados de los estudios tomográficos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	28	30,1	30,1	30,1
	PATOLÓGICA	65	69,9	69,9	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 16. Hallazgos tomográficos más frecuentes

	Frecuencia	Porcentaje %	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
OTROS HALLAZGOS	13	13,0	13,0	13,0
ATROFIA CORTICAL	22	22,0	22,0	35,0
CALCIFICACIONES	30	30,0	30,0	65,0
DILATACIÓN VENTRICULAR	35	35,0	35,0	100,0
TOTAL	100	23,5	23,5	

Gráficos

Gráfico 1. Distribución por etiología de microcefalia

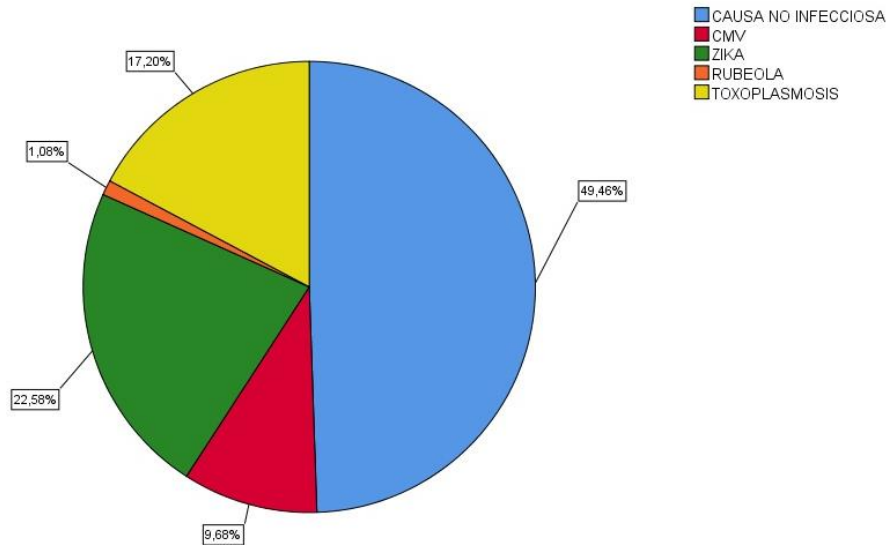


Gráfico 1. Gráfico pastel que muestra la distribución por etiología de los pacientes de la muestra

Gráfico 2. Distribución complicación de la microcefalia

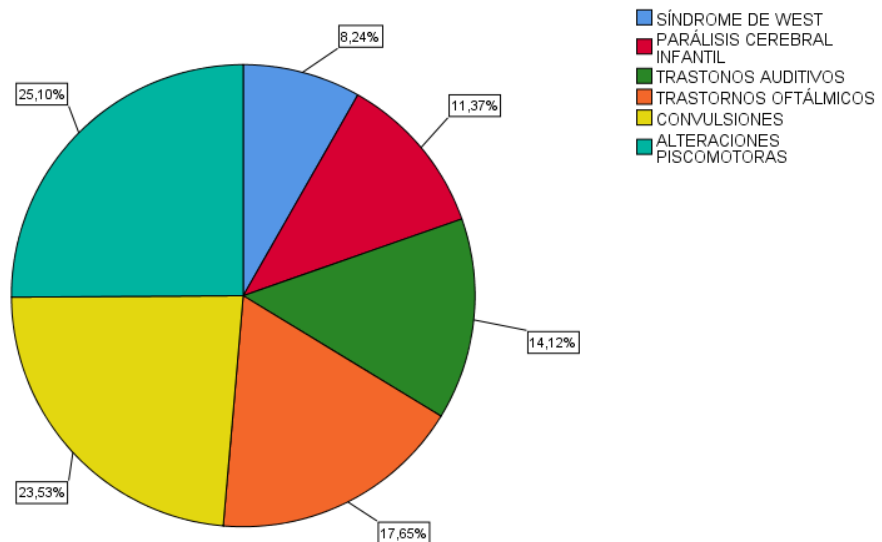


Gráfico 2. Gráfico pastel que muestra la distribución de las complicaciones de los pacientes de la muestra.

Gráfico 3. Distribución de los hallazgos tomográficos

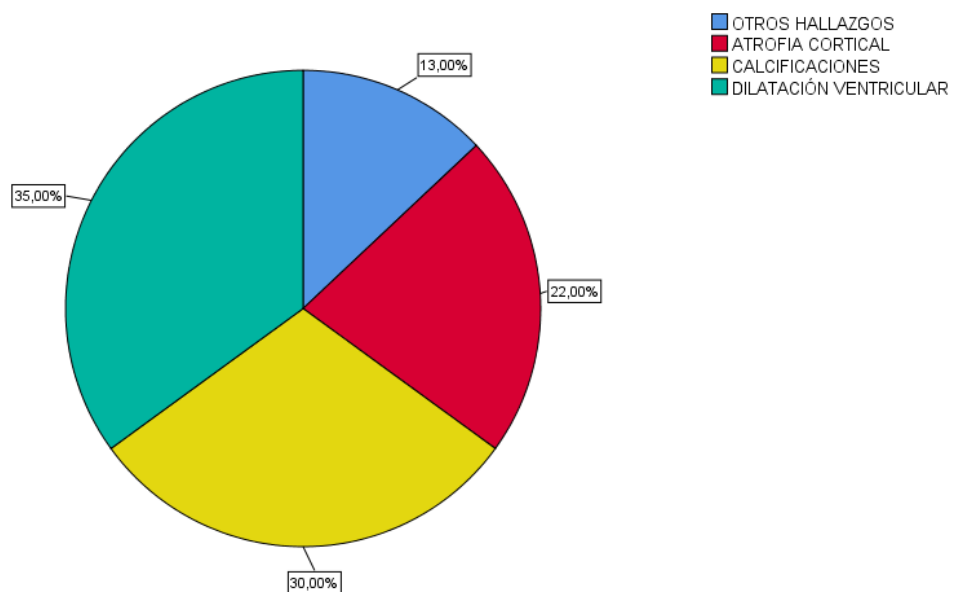


Gráfico 3. Gráfico pastel que muestra la distribución de los hallazgos tomográficos de los pacientes de la muestra.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Cansing Gutiérrez Martha Fabiola**, con C.C: **#0921000261** y **Ponce Zerna Arvind Joao** con C.C # **0930538384** autores del trabajo de titulación: **Relación entre la microcefalia y las infecciones congénitas en pacientes menores de 3 años de edad en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde 2017 hasta 2019** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de **septiembre** de 2020

f. 
Cansing Gutiérrez Martha Fabiola

f. 
Ponce Zerna Arvind Joao



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Relación entre la microcefalia y las infecciones congénitas en pacientes menores de 3 años de edad en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde 2017 hasta 2019.		
AUTOR(ES)	Cansing Gutiérrez Martha Fabiola Ponce Zerna Arvind Joao		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Ayon Genkuong Andrés Mauricio		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	11 de septiembre de 2020	No. PÁGINAS:	51
ÁREAS TEMÁTICAS:	Infectología, Pediatría, Epidemiología		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Microcefalia, Infecciones congénitas, Zika		
RESUMEN/ABSTRACT			
<p>Antecedentes: La microcefalia se volvió un tema de gran importancia desde los brotes de la infección por el virus de zika. Objetivo: Estimar la prevalencia de infecciones congénitas en pacientes menor 3 años con microcefalia en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante desde el 2017 hasta el 2019. Materiales y métodos: La investigación realizada es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico. La búsqueda inicial arrojó una población de 192 pacientes, de los cuales se redujeron a una muestra de 93 luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Resultados: Se observó 35 (37.6%) pacientes con microcefalia leve, mientras que 58 (62.4%) fueron severa. Las etiologías infecciosas fueron Zika (22.5%), toxoplasmosis (17.2%), citomegalovirus (9.7%) y rubeola (1.1%) y las causas no infecciosas fueron de 49.5%. Las complicaciones fueron alteraciones psicomotoras (25.1%), convulsiones (23.5%), trastornos oftálmicos (17.6%), trastornos auditivos (14.1), parálisis cerebral infantil (11.4%) y Síndrome de West (8.2%). Los hallazgos tomográficos fueron dilatación ventricular (35%), calcificaciones cerebrales (30%), atrofia cortical (22%) y otros hallazgos (13%). Conclusión: La prevalencia de infecciones congénitas es del 50.5%. La causa infecciosa más frecuente de microcefalia es el Zika. La serología mostró una alta sensibilidad y especificidad. Las complicaciones más frecuentes de la microcefalia son los trastornos psicomotores y las convulsiones. El hallazgo tomográfico que más se observó es la dilatación ventricular.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-998825267 +593-983488829	E-mail: marthacansing@gmail.com arvindjoao@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Ayon Genkuong Andrés Mauricio Teléfono: +593- 997572784 E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			