

Zika y casos de microcefalia en el estado Zulia: aspectos clínicos y epidemiológicos del brote, año 2016

Zika and cases of microcephaly in the state of Zulia: clinical and epidemiological aspects of the sprout, year 2016

Gómez G. María¹, Ávila L Ayari¹, Castillo M. Elina², Márquez V. Angelina², Barboza Nelis³, Rodríguez Belen³, Márquez G. Luisa⁴, Ferrer R. Gisbel⁴, Gómez C. Manuel⁴.

¹Departamento de Salud Pública y Social, Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

²Laboratorio Regional de Salud Pública.

³Dirección Regional de Epidemiología, Secretaria de Salud del Estado Zulia.

⁴Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Venezuela

Autor de correspondencia: gomezgmaria2000@gmail.com

Resumen

El Zika es una enfermedad emergente en Venezuela y en el estado Zulia, evoluciona generalmente de manera benigna y puede producir complicaciones como síndrome Guillain Barré y microcefalia en recién nacidos. Se plantea describir los aspectos clínicos, epidemiológicos del brote de Zika y los casos de microcefalia. La investigación es descriptiva, transversal, realizada de mayo 2016 a marzo 2017. La población fue de 1.155 casos sospechosos, la muestra 228 pacientes, resultando 108 positivos por PCR en tiempo real. El mayor número de casos se presentó en la edad de 17 a 33 años (59,3%), predomina el sexo femenino (81,5%), en los municipios Maracaibo y San Francisco (75%). En relación a la sintomatología, la frecuencia fue erupción (84,3%), cefalea y fiebre (76,9%), menos común la artralgia (65,7%) y mialgias (47,2%). Durante el brote, se presentaron dos muertes del sexo masculino, representando el 1,9%; 146 casos con el síndrome de Guillain Barré y 7 casos con microcefalia correspondiente al sexo masculino (85%), con una edad gestacional del recién nacido de 37,4 semanas y sobrevivida de 85%. La principal recomendación, debe estar orientada al control del vector transmisor de la enfermedad y hacer el diagnóstico de los casos sospechosos para su confirmación.

Palabras clave: Zika; epidemia; epidemiología; microcefalia; síndrome de Guillain Barré.

Abstract

Zika is an emerging disease in Venezuela and in the state of Zulia, it generally evolves in a benign manner and can produce complications such as Guillain-Barré syndrome and microcephaly in newborns. It is proposed to describe the clinical and epidemiological aspects of the Zika outbreak and the cases of microcephaly. The research is descriptive, cross-sectional, conducted from May 2016 to March 2017. The population consisted of 1,155 suspected cases, with a sample of 228 patients, resulting in 108 positive PCR in real time. The largest number of cases occurred at the age of 17 to 33 years (59.3%), with a predominance of females (81.5%), in the municipalities of Maracaibo and San Francisco (75%). In relation to the symptomatology, the frequent are rash (84.3%), headache and fever (76.9%), while arthralgia (65.7%) and myalgia (47.2%) are less common. During the outbreak, there were two deaths of the male sex, representing 1.9%; 146 cases with Guillain-Barré syndrome and 7 cases with microcephaly, corresponding to the male sex (85%), with a newborn gestational age of 37.4 weeks and 85% survival. The main recommendation should be directed to the control of the transmitting vector of the disease and to make the diagnosis of the suspicious cases for their confirmation.

Keywords: Zika; outbreak; epidemiology; microcephaly; Guillain-Barré syndrome.

Introducción

Desde hace varias décadas ha surgido en muchas partes del mundo de manera creciente las denominadas enfermedades emergentes, entre ellas el Zika, la cual se ha diseminado en gran parte de América. (1,2)

Por ello y producto de algunas muertes ocurridas a causa del Zika, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha declarado la enfermedad como una emergencia sanitaria. No existe ninguna terapia antiviral, ni vacuna; la prevención de la enfermedad está ligada principalmente al control del vector. Urge en los países que circula el mosquito *Aedes*, principal transmisor de la enfermedad, que continúen los esfuerzos para implementar una estrategia de comunicación efectiva a la población, para reducir la densidad del vector (3).

La enfermedad se ha expandido de manera rápida y sostenida a casi todo el continente, si bien su curso es benigno y auto limitado, ha creado preocupación, debido a que existe un grupo importante de pacientes que han manifestado patologías asociadas, tal es el caso del síndrome de Guillain-Barré y en gestantes, casos de nacimientos con microcefalia (4,5).

La investigación de Zika, se ha centrado principalmente en los recién nacidos, mientras

que los detalles sobre las madres infectadas por el virus Zika, rara vez han sido registrados o reportados, probablemente porque la infección por el virus Zika, se considera una condición leve, que suele cursar sin complicaciones o incluso asintomática en adultos (6).

En este sentido, a principios de 2016, la infección por el virus Zika estuvo relacionada con un aumento de la microcefalia en los recién nacidos, presentándose como principal anomalía la microcefalia en el 80% de los casos. La relación causal entre la infección por el virus Zika y el trastorno del desarrollo cerebral fue confirmada (7).

En Venezuela durante el año 2016, emergió la enfermedad por primera vez con una tasa 59.685 casos sospechosos y 2.413 confirmados hasta febrero del 2017, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS). (8). En el estado Zulia, de los casos sospechosos registrados por la Dirección Regional de Epidemiología de la Secretaría de Salud (1155), fueron enviados (228) al Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR), para el diagnóstico confirmatorio mediante la prueba de PCR en tiempo real.

En el Estado Zulia, es necesario fortalecer la vigilancia epidemiológica para el Zika como enfermedad emergente; por ello se deben

orientar las acciones en detectar el virus y la presencia de casos autóctonos, describiendo la enfermedad a partir de los casos sospechosos y confirmados. Por todo lo antes mencionado, se plantea como objetivo: describir los aspectos clínicos y epidemiológicos del brote de Zika y los casos de microcefalia en el estado Zulia.

Material y Método

La investigación es descriptiva, transversal realizada durante el periodo mayo 2016 – marzo 2017. La población del brote estuvo conformada por 1.155 casos sospechosos detectados en los diferentes centros de salud del Estado Zulia, principalmente para mayo 2016, donde se inicia el brote. La fuente de información proviene de los registros de casos reportados en la Dirección Regional de Epidemiología, donde se recolectan datos como: Manifestaciones clínicas y Resultados de las pruebas de laboratorio. Los casos de Guillain Barré registrados en este estudio, se investigaron de la población total que resultaron sospechosos al virus Zika (1.155).

Los primeros 228 casos, fueron confirmados mediante la prueba de Reacción en cadena a la polimerasa (PCR), utilizando suero como muestra biológica, en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR), por razones de costo de la prueba y según lineamientos del Ministerio del Poder Popular de la Salud, de los cuales 108 resultaron positivo por PCR, constituyendo los casos confirmados para la descripción epidemiológica y clínica del brote. De ellos 66 mujeres se encontraban embarazadas.

Posteriormente a finales del año 2016 y principios del 2017, se presentaron los casos de microcefalia, las madres de estos casos, no se encontraban registradas en las fichas epidemiológicas del brote de Zika ocurrido en 2016, por lo que la fuente de registro utilizada fue otra ficha, de investigación específica para los casos de microcefalia, procedente del registro

de casos reportados en la Dirección Regional de Epidemiología.

El total de casos registrados con microcefalia, fueron incluidos en este estudio a dos se les tomó muestra de suero ó del cordón umbilical, para confirmar la infección por el virus Zika, en el tiempo indicado de acuerdo a las recomendaciones de la toma de muestra, y procesado en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, mediante PCR en tiempo real; para confirmar la positividad de este agente.

Los principales datos recogidos de los casos confirmados por el virus Zika incluyó: edad, sexo, lugar de procedencia y tiempo. Igualmente se consideraron aspectos como la sintomatología clínica, número de muertes, presencia de embarazo.

De los casos de microcefalia, se seleccionaron datos como: sexo, edad gestacional del feto al momento del nacimiento (pre termino/ A termino), condiciones físicas del recién nacido, sobrevivencia y procedencia. La información obtenida, fue procesada en el programa SPSS versión 20 y se utilizó el porcentaje como medida de resumen a través de frecuencias absolutas, relativas media, desviación estándar.

En cuanto a los aspectos éticos considerados, se solicitó autorización para la revisión de las fichas epidemiológicas ante la Dirección Regional de Epidemiología y se garantizó la confidencialidad de la información, en la investigación.

Resultados

Las características de los individuos afectados por el brote de Zika en el estado Zulia, se describen en la tabla 1, el mayor número de casos se presentó en el grupo etario de 17 a 33 años (59,3%), prevaleciendo el sexo femenino con el 81,5%.

Tabla 1. Características personales de pacientes con infección por Zika. Estado Zulia. mayo 2016 – marzo 2017.

Características personales	Número	Porcentaje
Edad (años):		
0-16	15	13,9
17-33	64	59,3
34-50	18	16,7
51-67	8	7,4
68-84	3	2,8
Sexo:		
Mujeres	88	81,5
Hombres	20	18,5
Total	108	100,0

Fuente: Dirección Regional de Epidemiología del estado Zulia

En cuanto a la procedencia, se describen los casos del brote de Zika en el 2016 en la

tabla 2; los más afectados son los municipios Maracaibo y San Francisco (75%).

Tabla 2. Procedencia por Municipio. tPacientes con infección por Zika. Estado Zulia. mayo 2016 – marzo 2017.

Municipio	Positivo	Porcentaje
Maracaibo	59	54,6
San Francisco	22	20,4
Urdaneta	9	8,3
Mara	5	4,6
Santa Rita	5	4,6
JEL	3	2,8
Otros	5	4,6
Total	108	100

Fuente: Dirección Regional de Epidemiología del estado Zulia

Los síntomas clínicos de la enfermedad, se observan en la tabla 3, donde la erupción se presenta en un 84,3% seguido de cefalea y fiebre 76,9% y con menos frecuencia artralgia y

mialgias. Otra complicación encontrada, fue el síndrome de Guillain Barré, representando un 12,6% (144 casos); en relación al total de casos registrados como sospechosos (1155).

Tabla 3. Aspectos clínicos de los pacientes con infección por Zika. Estado Zulia. mayo 2016 – marzo 2017.

Aspectos clínicos	Presentes	%	Ausentes	%
Síntoma clínico frecuentes:*				
Erupción	91	84,3	17	15,7
Cefalea	83	76,9	25	23,1
Fiebre	83	76,9	25	23,1
Artralgia	71	65,7	37	34,3
Mialgias	51	47,2	57	52,8
Presencia de Embarazo**:				
Embarazadas	66	65,0	22	25,0
Número de muertes				
Muertes generales*	2	1,9	106	98,1
Otras complicaciones (Guillain Barré)	146***	12,6	1009	87,4

Fuente: Dirección Regional de Epidemiología del estado Zulia *n: 108; **n:88. Mujeres en edad fértil;*** n: 1155 sospechosos, Edad media 49,9 años±19,03 y sexo masculino 86%.

En la tabla 4, se describen los datos clínicos de los pacientes con microcefalia en el estado Zulia, para el periodo enero-marzo 2017. Predomina el sexo masculino en un 85%, la media de semanas gestacional del feto al momento del nacimiento, se ubica 37,4; es decir, un recién nacido pre término, según la clasificación de

edad gestacional. De los 7 pacientes registrados con microcefalia, a la mayoría (5 casos) se les tomó muestras de manera extemporánea, lo cual limita descartar el Zika como el principal causal de la patología y solo en dos se confirmó la infección por laboratorio.

Tabla 4. Datos clínicos de los pacientes con microcefalia, estado Zulia. Mayo 2016 – marzo 2017.

Sexo	Edad gestacional** (semanas)	Sobrevivencia	Diagnostico PCR
Masculino: 6 (85%) Femenino:1 (15%)	Media:37,4 D.E: ± 2,5 Pre término: 4 (57%) Termino: 3 (43%)	Vive: 6 (85%) Muere: 1 (15%)	Muestras Extemporáneas: 5 71,4% Positiva: 2 (28,6 %)

F.I: Dirección Regional de Epidemiología. n: 7casos de microcefalia. *Procedencia: Edo. Falcón. ** Al momento del parto

Discusión

El Zika es una enfermedad de aparición reciente, se ha señalado que existe susceptibilidad universal para la enfermedad, se puede adquirir la infección y desarrollar esta patología, como en Venezuela, donde a partir del 2016 se diagnosticaron los primeros casos en mujeres y hombres en todas las edades (9).

En este estudio, la mayor frecuencia de casos de Zika, se presentaron en los Municipios Maracaibo y San Francisco en un 75%, lugares con mayor concentración poblacional y acceso a los servicios de salud; así como, el diagnóstico de los casos sospechoso ante la presencia de los signos y síntomas de la enfermedad y las pruebas de laboratorio. Se reportó un caso foráneo procedente del estado Falcón. La OMS señala que para la semana epidemiológica número cuarenta y cuatro del 2016, se mantiene en 48 el número de países y territorios de las Américas que confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial de Zika (8).

La enfermedad ocurre principalmente en países cálido y con precarias condiciones de saneamiento ambiental, lo cual favorece la presencia del vector transmisor (10,11), estas condiciones son similares a las que presenta el área geográfica del estado Zulia, lugar donde se realizó esta investigación.

En cuanto a los síntomas, se puede observar que los principales corresponden con lo que establece la OMS como criterios para definir casos sospechosos de Zika, se incluye: en primer lugar: el exantema y elevación de temperatura corporal axilar ($>37,2$ °C) como los síntomas principales y uno o más de los siguientes síntomas que pueden estar o no presente: artralgias o mialgias, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, cefalea o malestar general (9, 12).

Durante el brote de Zika estudiado ocurrieron dos muertes, representando el 1,9%. Se ha mencionado que esta enfermedad tiene un curso benigno y auto limitante, la mayor complicación se presenta durante el embarazo por las secuelas que genera y las patologías

asociadas en la población; como el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia (5).

Es importante destacar que ante la presencia de cualquier paciente sospechoso en edad fértil y del sexo femenino, es necesario indagar la sospecha de la enfermedad en el embarazo, por el impacto que genera en el feto. En este estudio, un número importante de la población son mujeres embarazadas (65%); probablemente por el hecho de la pesquisa realizada, como una medida sanitaria para evitar secuelas mayores de la microcefalia en el feto (13).

En este estudio por otra parte, se evidenció la presencia del síndrome Guillain-Barré en 146 casos, representando un 12,6%, casos con microcefalia en 7 recién nacidos, procedentes de mujeres gestantes no registradas durante el brote del 2016.

En relación a los 7 casos de microcefalia detectados en el estado Zulia, se observó una mayor frecuencia del sexo masculino y al momento del nacimiento predominan los recién nacidos pre término, según la clasificación de edad gestacional. En un estudio, realizado en Colombia (4), en 42 pacientes con antecedentes de exposición al virus del Zika durante la gestación, 54,7% (n=23) presentaban hallazgos compatibles con síndrome congénito asociado con el Zika, encontrando 21 casos (50%) con microcefalia. En este sentido, se ha señalado que el Zika en las Américas plantea una amenaza para la salud pública particularmente para fetos de mujeres embarazadas infectadas (14).

El Zika, puede pasar desapercibido e incluso confundirse con un cuadro viral como: Dengue ó Chikungunya (15); y ésta puede ser la razón, por la cual los casos detectados no procedían de las madres registradas en el brote, lo que puede sugerir el subregistro de los casos, quizás por lo benigno de la enfermedad en algunas personas (16). Por otra parte, debe señalarse que la procedencia de los pacientes con microcefalia, corresponde al Municipio Maracaibo en un 42%.

Es importante resaltar, que ante la presencia de cualquiera síntoma de alarma relacionado con el Zika durante el embarazo, se

piense en la enfermedad (17), con la finalidad de prevenir y actuar oportunamente en el diagnóstico. En caso de presentarse la infección, orientar a la familia sobre las recomendaciones para mejorar la calidad de vida de su hijo y entorno, en cuanto al cuidado del niño, exámenes complementarios requeridos y preparación psicológica de la familia (10,18).

A pesar de las indicaciones de tomar muestras para descartar Zika en los casos con defectos congénitos para la confirmación de esta patología, estos no son realizados rutinariamente, retrasando el diagnóstico y el manejo de los pacientes(13); en esta investigación a un alto porcentaje de los pacientes con microcefalia se le tomó la muestra para la confirmación de los casos de manera extemporánea, lo cual limita establecer la asociación causal directa del virus Zika con la enfermedad, ya que existen otras infecciones que pueden cursar con complicaciones similares como la Toxoplasmosis, entre otras (19).

Con respecto a la variable sobrevivencia de los pacientes con microcefalia, se observó que de los 7 casos que se presentan, solo uno muere (15%); algunos autores mencionan que la infección por Zika durante el embarazo aumenta la mortalidad perinatal (20, 21,22). La información sobre los casos de infección por Zika confirmados por laboratorio, permite relacionar las características clínicas, con la presencia de la enfermedad. El desconocimiento sobre las manifestaciones, signos, síntomas y secuelas del Zika, puede producir confusión y alarma en la comunidad (23), lo que refuerza la necesidad de mejorar la calidad de los registros durante la elaboración de la historia clínica y la ficha epidemiológica; así como también, mejorar la rigurosidad en la toma de muestra en el tiempo indicado para la detección viral. Por otra parte, se ha subrayado la necesidad de que los proveedores de atención médica estén preparados para responder preguntas, explicar los resultados de laboratorio y ultrasonido, y describir las opciones de pruebas para los pacientes afectados y su familia (20).

Es necesario resaltar, que en esta investigación se presentaron limitaciones en cuanto a los datos clínicos registrados, ya que, no

se detallan aspectos tales como edad gestacional en que se presenta los síntomas en la mujer embarazada, condición física del recién nacido, circunferencia cefálica, torácica y abdominal, exámenes diagnósticos como la tomografía, que permitan un estudio más profundo de los casos, por lo cual, en esta investigación se describió los aspectos clínicos y epidemiológicos de los casos confirmados por laboratorio de Zika y microcefalia, sin contemplar las múltiples relaciones entre elementos asociados a la enfermedad y los posibles factores que pueden intervenir, como agentes causantes de microcefalia.

En países como Venezuela, donde la epidemia es alta para otras arbovirosis como el Dengue y más recientemente Chikungunya, las autoridades de Salud deben fortalecer sus sistemas de vigilancia, para detectar precoz y oportunamente la introducción del virus y afinar los métodos de diagnóstico para confirmar la infección índice; sin embargo, las altas casuísticas para estos agentes virales parecen reflejar sistemas de vigilancia debilitados, no sensibles y poco oportunos, así como escasas de medidas de control para vectores (24).

El Zika es una enfermedad emergente en Venezuela, y en el estado Zulia durante el brote ocurrido en el año 2016. En cuanto a los aspectos clínicos relacionados con la sintomatología, los pacientes refirieron en mayor frecuencia: Erupción, Cefalea, Fiebre, Artralgia, Mialgias. El brote se presentó principalmente en mujeres, y entre ellas un número importante de embarazadas. Este resultado, puede deberse al hecho de que la mayoría de los casos investigados, buscan pesquisar en la población de alto riesgo la transmisión vertical del virus Zika, para detectar la principal complicación reportada en la literatura, como la microcefalia. Se detectaron casos con complicaciones como: el Síndrome Guillain-Barré y microcefalia. Se presentaron 2 muertes durante el brote.

En cuanto a los aspectos epidemiológicos referentes a la localización geográfica del brote, se encontró principalmente en los Municipios Maracaibo y San Francisco. En cuantos a las características personales, se observó un

predominio del sexo femenino, encontrándose como edad más frecuente de 17-33 años.

Es necesario vigilar y describir los casos de la enfermedad para lograr un mayor control de la misma y poder aplicar medidas contra el mecanismo de transmisión común: Dengue y Chikungunya, teniendo presente que estas enfermedades cursan con sintomatología parecida que puede llegar a confundir el diagnóstico de los casos.

Referencias bibliográficas

1. Olson C, Iwamoto M, Perkins K, Polen K, Hageman J, Meaney D, et al. Preventing Transmission of Zika Virus in Labor and Delivery Settings Through Implementation of Standard Precautions United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:290–292. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6511e3>
2. Organización Panamericana de la salud (OPS). 2017. El brote de virus de Zika continúa un año después de la emergencia mundial. (Documento en línea). Disponible en línea en http://www.paho.org/ven/index.php?option=com_content&view=article&id=289:el-brote-de-virus-de-zika-continua-un-ano-despues-de-la-emergencia-mundial&Itemid=215. [Acceso 1.12.2017]
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Alerta global contra el virus zika. El Mundo Disponible en línea en <http://www.elmundo.es/salud/2015/12/04/566182b746163f63258b459e.html>. [Acceso 1.12. 2017].
4. Mercado M, Osorio J, Daza N. Resultados clínicos preliminares de los hijos de madres con infección gestacional por el virus del zika. *Biomédica*. 2017; 37(Supl 3): 75-76.
5. Maguina C, Galan, E. El virus Zika: una revisión de literatura. *Acta médica peruana*, Lima. 2016; 33(1). Disponible en línea en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172.859.1720160.001.00007&lng=es&nrm=iso [Acceso15.05.2017]
6. Serruya S. Challenges in fetal surveillance of pregnant women with Zika virus. *The Lancet*. 2017; 17 (5): 466–467.
7. Van de Beek D, Brouwer M. Neurological infections in 2016: Zika and the rest. *The Lancet* 2017; 16 (1):17–18.
8. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, dirección regional de epidemiología. Ficha técnica: Infección por virus del Zika. 2015. Disponible en línea en <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/avisos/2015/zika/02-Ficha-tecnica-virus-Zika-2015.pdf>. [Acceso15.05.2017]
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). 2017. Zika-Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas). Virus Del Zika-Incidencia y tendencia. Disponible en línea en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&id=11599&Itemid=41691&lang=es. [Acceso02.12.2017]
10. Nuñez E, Vásquez M, Beltrán B, Padgett D. Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Acta médica peruana*. 2016; 33(1):42-49.
11. Gómez M, Ávila A, Barboza N, Rodríguez B, Castillo E, López C, Márquez N, Márquez A. (2017) Caracterización epidemiológica y molecular del brote de Zika en el Estado Zulia. *Invest. Clin*. 58 (1), 708 – 712.
12. Organización Panamericana de la Salud (2015). Alerta Epidemiológica infección por el virus del Zika. Disponible en línea en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30077&Itemid=270&lang=esb. [Acceso 4.05.2017]

13. Hernández P. Infección por Virus Zika en el embarazo. *Rev. Salus UC.* 2016; 20 (1):52-57.
14. Pacheco O, Beltrán, M, Nelson C, Valencia D, Tolosa N, Farr S, Padilla A, et al. Zika Virus Disease in Colombia – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016. Disponible en línea en <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1604037>
15. Baud D, Gubler D, Schaub B, Lanteri M, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet.* 2017; 390(10107): 2099-2109.
16. Moraes M, Sobrero H, Mayans E, Borbonet D. Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido. *Arch Pediatr Urug.* 2016; 87(4): 374-383.
17. De Araújo T, Cunha L, Alencar R, Miranda D, Ramos U, Lopes A, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil: preliminary report of a case-control study. *The Lancet.* 2016;16 (12): 1356–1363.
18. Organización mundial de la salud (OMS). 2016. Atención en el embarazo en el contexto del brote de virus de Zika. Disponible en línea en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/pregnancymanagement/es/> [Acceso 15.05.2017].
19. Gunturiz M, Cortés L, Cuevas E, Chaparro P, Ospina M. Toxoplasmosis cerebral congénita, Zika y Chikunguña: reporte de un caso. *Biomédica.* 2017; 38(2):1-30.
20. Roa R, Gaw S, Han C, Platt L, Siverman N. Zika Risk and Pregnancy in Clinical Practice: Ongoing Experience as the Outbreak Evolves *Obstet Gynecol.* 2017; 129(6):1098-1103.
21. Cofré, F. Infección intrauterina por virus Zika y microcefalia. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33 (1): 96– 96.
22. Baid R, Agarwal R. Zika virus and its clinical implications: a comprehensive review. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5 (4): 1161-1168.
23. Marinho F, Miranda V, Lopes D, Luna H, Santana A, Reyes R, et al. Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol. Serv. Saude, Ahead of Print.* 2016 Disponible en línea en http://www.scielo.br/pdf/ress/2016nahead/es_22379622ressS167.949.7420160.004.0000.pdf .[Acceso 02.12.2017]
24. Valero N. Virus Zika: ¿Otro arbovirus emergente en Venezuela? *Invest. Clin.* 2015; 56 (3): 241-242.