

EMBRIOPATÍA POR VIRUS ZIKA EN ARGENTINA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO EN RECIÉN NACIDOS

ZIKA VIRUS EMBRYOPATHY IN ARGENTINA: CLINICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSIS IN NEWBORNS

EMBRIOPATIA PELO VÍRUS ZIKA NA ARGENTINA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO EM RECÉM-NASCIDOS

Ana Laura Tellechea¹, María Paz Bidondo¹, Victoria Luppó², Agustín Baricalla², Rosa Liascovich¹, Cintia Fabbr²,
María Alejandra Morales², Boris Groisman¹, María Silva³, Patricia Masi³, Adriana Israilev⁴, Marcela Ruth Rocha⁵,
Marcela Quaglia⁶, Beatriz Escalante⁷, Alexandra Villarrea⁸, Marilena Antinori⁹, Pablo Barbero^{1,10}.

Resumen:

Introducción: La microcefalia y las anomalías cerebrales congénitas pueden deberse a múltiples etiologías, siendo uno de ellas la infección congénita por el virus Zika (ZIKV). Desde 2016 hasta hoy se han sucedido una serie de brotes del ZIKV en Argentina. **Métodos:** La Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) y el Instituto Nacional de Enfermedades Virales (INEVH), dependientes de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Carlos Malbrán" (ANLIS), realizan la vigilancia intensificada de recién nacidos con microcefalia y anomalías cerebrales. Este trabajo presenta las características clínicas y estudios de laboratorio de los pacientes con infección congénita por ZIKV detectados entre abril de 2016 a marzo 2018. **Resultados:** se detectaron 10 casos con embriopatía, seis fueron autóctonos y cuatro importados; en dos casos las madres fueron asintomática durante el embarazo; todos los casos presentaron microcefalia y desproporción cráneo facial, ventriculomegalia en siete casos y en seis calcificaciones cerebrales. El diagnóstico de infección congénita por Zika en el recién nacido se realizó por estudios serológicos inmunoglobulina M antígeno específica (MAC-ELISA) y prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT90). La PCR fue negativa en todos los casos. **Conclusión:** Los pacientes presentaron características clínicas coincidentes con las reportadas en otros países. Se enfatiza la necesidad de estudios serológicos que permitan la confirmación, descartando la reactividad cruzada con otros Flavivirus.

Palabras clave: anomalías congénitas; microcefalia; Argentina; virus Zika; pruebas serológicas.

Abstract:

Introduction: Microcephaly and brain abnormalities may be due to multiple etiologies, one of them is the congenital infection by Zika virus (ZIKV). From 2016 to the present, there has been a series of ZIKV outbreaks in Argentina. **Method:** National Network of Congenital Anomalies (RENAC) and the National Institute of Viral Diseases (INEVH), under the National Administration of Laboratories and Health Institutes "Carlos Malbrán" (ANLIS), carry out the intensified surveillance of newborns with microcephaly and brain abnormalities. This article presents the clinical characteristics and laboratory test of patients detected with congenital infection by ZIKV between April 2016 to March 2018. **Results:** 10 cases with embryopathy were detected, six autochthonous and four imported; in two cases, the mothers were asymptomatic during pregnancy; all the cases presented microcephaly and cranial facial disproportion, ventriculomegaly in seven cases and in six cerebral calcifications. The diagnosis of congenital infection by Zika in the newborn was made by antigen-specific Immunoglobulin M (MAC-ELISA) and plaque-reduction neutralization test (PRNT90). PCR was negative in all cases. **Conclusion:** the patients presented clinical features that were consistent with those reported in other countries. The need for serological studies that allow confirmation is emphasized, ruling out cross-reactivity with other Flaviviruses.

Keywords: congenital anomalies; microcephaly; Argentina; Zika virus; serological tests.

Resumo

Introdução: Microcefalia e anormalidades cerebrais congênitas podem ser causadas por múltiplas etiologias, sendo uma delas infecção congênita pelo vírus Zika (ZIKV). De 2016 a hoje, houve uma série de surtos de ZIKV na Argentina. **Métodos:** A Rede Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) e o Instituto Nacional de Doenças Virais (INEVH), da Administração Nacional de Laboratórios e Institutos de Saúde "Carlos Malbrán" (ANLIS), realizam a vigilância intensiva de recém-nascidos com microcefalia e anormalidades cerebrais. Este trabalho apresenta as características clínicas e estudos laboratoriais de pacientes com infecção congênita pelo ZIKV detectados entre abril de 2016 e março de 2018. **Resultados:** 10 casos com embriopatía foram detectados, seis nativos e quatro importados; em dois casos as mães eram assintomáticas durante a gravidez; Todos os casos apresentaram desproporção de microcefalia e crânio facial, ventriculomegalia em sete casos e em seis calcificações cerebrais. O diagnóstico de infecção congênita por Zika no recém-nascido foi realizado por estudos sorológicos de antígeno específico da imunoglobulina M (MAC-ELISA) e teste de neutralização da redução de placa (PRNT90). A PCR foi negativa em todos os casos. **Conclusão:** Os pacientes apresentaram características clínicas coincidentes com as relatadas em outros países, enfatizando a necessidade de estudos sorológicos que permitam a confirmação, descartando a reatividade cruzada com outros flavivirus.

Palavras-chave: anormalidades congénitas; microcefalia; Argentina; Zika virus; testes sorológicos.

Conceptos clave:

¿Qué se sabe sobre el tema

La epidemia de microcefalia por Zika (ZIKV) fue declarada emergencia de salud pública de importancia internacional. Las características clínicas de esta nueva embriopatía aun no se han definido en forma completa.

¿Qué aporta este trabajo?

Este trabajo describe 10 casos clínicos con infección congénita por ZIKV nacidos en Argentina y muestra las dificultades en las pruebas diagnósticas de esta infección congénita.

- 1- Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), Centro Nacional de Genética Médica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- 2- Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) "Dr. Julio I. Maiztegui", ANLIS, Pergamino, Buenos Aires, Argentina.
- 3- Servicio de neonatología, Hospital Vélez Sarsfield, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- 4- Servicio de neonatología, Hospital Teodoro Álvarez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- 5- Servicio de neonatología, Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Señora de las Mercedes, San Miguel de Tucumán, Argentina.
- 6- Servicio de neonatología, Hospital Materno Neonatal, Córdoba, Argentina.
- 7- Servicio de neonatología, Hospital Juan Domingo Perón, Tartagal, Salta, Argentina.
- 8- Servicio de neonatología, Hospital San Vicente de Paul, Orán, Salta, Argentina.
- 9- Servicio de neonatología, Hospital de la Madre y el Niño, Formosa, Argentina.
- 10- E-mail de contacto: pablobarbero63@hotmail.com

Recibido: 2019-12-05 Aceptado: 2020-04-02

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n2.26754>



© Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

La microcefalia así como otras anomalías cerebrales congénitas se pueden presentar de manera aislada o asociadas a otras malformaciones. Su detección al nacimiento permite disminuir las secuelas a través de terapias oportunas¹. La epidemia de microcefalia que comenzó en Brasil en el año 2015 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII)². Su asociación con la infección congénita por el virus Zika (ZIKV) fue posteriormente demostrada³. Las características clínicas de la embriopatía por ZIKV pueden ir desde microcefalia ausente a severa así como también convulsiones, irritabilidad, disfagia, artrogriposis y alteraciones visuales y auditivas; aunque aún no está completamente definido el cuadro clínico de esta entidad⁴. El ZIKV es un *Flavivirus* que se transmite principalmente a través del vector *Aedes aegypti*, el cual tiene una amplia distribución en Argentina. Además la infección se transmite también por vía vertical y sexual⁵. En nuestro país el primer caso autóctono se detectó en la ciudad de Córdoba, transmitido por vía sexual. En marzo y abril del 2016, en la provincia de Tucumán se presentó el primer brote de ZIKV en Argentina y desde febrero del año 2017 han ocurrido nuevos brotes en las provincias de Salta, Chaco y Formosa^{6,7}.

La Red Nacional de Anomalías Congénitas de la Argentina (RENAC) es un sistema de vigilancia en salud pública y tiene como objetivos principales producir conocimiento epidemiológico sobre anomalías congénitas y contribuir a la atención precoz de los recién nacidos afectados^{8,9}.

Desde abril de 2016, la RENAC junto al Centro Nacional de Referencia para Diagnóstico de Dengue y otros Arbovirus del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) "Dr. Julio I. Maiztegui", ambos dependientes de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Carlos Malbrán" (ANLIS), del Ministerio de Salud de la Nación, llevan a cabo la vigilancia intensificada de recién nacidos con microcefalia y/o anomalías cerebrales seleccionadas relacionadas con la infección congénita por ZIKV¹⁰.

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y los estudios diagnósticos en los pacientes detectados con esta embriopatía.

Material y Método

Se trata de un estudio observacional descriptivo de serie de casos. El universo corresponde a los pacientes detectados entre abril del 2016 y marzo del 2018 por las maternidades de la RENAC, que

presentaron al nacimiento signos clínicos y estudios de laboratorio compatibles con la embriopatía por el ZIKV.

La RENAC incluye aproximadamente 150 maternidades de las 24 jurisdicciones de la Argentina, cubriendo unos 300.000 nacimientos anuales. El sistema de vigilancia evalúa anomalías congénitas estructurales mayores, entre las cuales se incluyen la microcefalia, así como otras anomalías cerebrales.

La microcefalia fue definida como perímetro cefálico (PC) a las 24-48 horas del nacimiento, menor al percentilo 3, para edad gestacional y sexo, según las tablas del proyecto INTEGROWTH21¹¹. El otro criterio de inclusión fue que presentaran alguna de las anomalías cerebrales previamente reportadas en la bibliografía: atrofia cerebral, atrofia cerebelar, ventriculomegalia, anomalías del cuerpo calloso, calcificaciones cerebrales y alteraciones de la migración neuronal¹². Los recién nacidos detectados y sus madres fueron estudiados para detectar infección intrauterina por ZIKV.

Se realizaron las siguientes determinaciones de laboratorio en la madre y el recién nacido: detección de genoma viral por técnica de qRT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) en orina y suero y técnicas de aislamiento viral en caso de muestras positivas; además se realizaron pruebas serológicas para determinar anticuerpos Inmunoglobulina M (IgM) anti-ZIKV a través de la técnica de ensayo Inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA "in house"), y técnica de neutralización por reducción del número de placa (PRNT₉₀) para detectar anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG) en suero de madre y recién nacido. En este estudio se analizó un panel de *Flavivirus* que incluyó: ZIKV, dengue (1, 2, 3, 4), fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental y encefalitis de San Luis con el objetivo de evaluar reacciones cruzadas entre los anticuerpos de estas infecciones. Esta última técnica constituye la herramienta serológica de referencia que permite confirmar o descartar los casos¹³.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica, las fotos de los pacientes tienen el correspondiente consentimiento en cada caso.

Resultados

En el periodo comprendido entre abril del 2016 y marzo del 2018 se detectaron 201 casos de recién nacidos con microcefalia y/o anomalías cerebrales seleccionadas, de los cuales diez casos presentaron resultados positivos de laboratorio para ZIKV. Seis de los casos nacieron en el año 2016 en los meses de septiembre, octubre y noviembre. En el año 2017 nacieron cuatro casos en los meses de agosto, octubre y noviembre. En cuanto a las provincias de nacimiento, tres casos nacieron en Salta, dos en Santa Fé, dos en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, uno en Tucumán, uno en Córdoba y uno en Formosa (tabla 1).

Tabla N° 1: Características del período prenatal de los casos con embriopatía por ZIKV en la Argentina, abril de 2016 a marzo de 2018, RENAC.

Número de caso (#)	Año	Mes	Provincia nacimiento	Epidemiología	Sintomatología prenatal	Hallazgos ecográficos prenatales	Laboratorio prenatal
1	2016	septiembre	Santa Fé	AUTOCTONO Viajó a zona de brote en Argentina (segundo trimestre)	exantema maculopapular (13 semanas de gestación)	microcefalia (ecografía a las 34 semanas de gestación)	ELISA IgM border (suero) PRNT90 \geq 40 (suero)
2	2016	octubre	Tucumán	AUTOCTONO, residencia zona de brote en Argentina	no tuvo síntomas	microcefalia y ventriculomegalia (ecografía a las 27 semanas de gestación)	qRT-PCR negativa (suero y orina) ELISA IgM + y PRNT90 \geq 320 suero
3	2016	octubre	Santa Fé	AUTOCTONO. Residencia zona de brote en Argentina (primer trimestre)	no tuvo síntomas	NE	NE
4	2016	noviembre	CABA	IMPORTADO, viajó a zona de brote en Bolivia (1er trimestre)	fiebre, exantema maculopapular, edema articular (8 semanas de gestación)	microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares (ecografía a las 19 semanas de gestación)	qRT-PCR negativa (líquido amniótico) ELISA IgM + y PRNT90 no concluyente (suero)
5	2016	noviembre	Córdoba	IMPORTADO, viajó a zona de brote en Bolivia (1er trimestre)	fiebre, exantema maculopapular, conjuntivitis (9 semanas de gestación)	hipoplasia del cuerpo calloso (resonancia magnética en el 3er trimestre)	qRT-PCR positiva (líquido amniótico) ELISA IgM + (suero)
6	2016	noviembre	CABA	IMPORTADO, viajó a zona de brote en Bolivia (1er trimestre)	fiebre, edema articular (12 semanas de gestación)	microcefalia (ecografía a las 24 semanas de gestación)	no se realizó
7	2017	octubre	Formosa	AUTOCTONO. Residencia zona de brote en Argentina	NE	ecografías normales	no se realizó
8	2017	octubre	Salta	AUTOCTONO. Residencia zona de brote en Argentina	fiebre y exantema maculopapular (primer trimestre)	ecografías normales	no se realizó
9	2017	octubre	Salta	AUTOCTONO. Residencia zona de brote en Argentina	fiebre, conjuntivitis y exantema maculopapular (primer trimestre)	microcefalia	no se realizó
10	2017	noviembre	Salta	IMPORTADO, viajó a zona de brote en Bolivia (1er y 2do trimestres)	fiebre (segundo trimestre)	ecografías normales	no se realizó

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ELISA: ensayo Inmunoabsorbente ligado a enzimas; IgM: inmunoglobulina M; NE: no especificado; qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; PRNT90: técnica neutralización por reducción del número de placa. LA: líquido amniótico

Las características prenatales se describen en la tabla 1. Cuatro de los casos fueron importados ya que las madres o sus parejas viajaron al exterior a zonas de brotes durante el embarazo; los otros seis casos fueron autóctonos.

Las características posnatales tanto en la madre como en el recién nacido se describen en la tabla 2. Los diez casos presentaron

microcefalia, desproporción craneofacial y anomalías cerebrales, algunos casos presentaron espasticidad y convulsiones, disfagia y artrogriposis. Sólo un caso presentó bajo peso para edad gestacional (tabla 2, figura 1 y 2).

Tabla N° 2: Características del período posnatal de los casos con embriopatía por ZIKV en la Argentina de abril de 2016 a marzo de 2018, RENAC.

Número de caso (#)	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacer (gramos)	PC al nacer (cm)	Hallazgos clínicos al nacer	Resultado neuroimagen	Resultado laboratorio madre postnatal	Resultado laboratorio RN postnatal
1	39	3400	30	microcefalia, desproporción craneofacial	ventrículomegalia, atrofia cortical, hipoplasia del cuerpo calloso	ELISA IgM positiva (suero) PRNT ₉₀ >640 (suero)	qRT-PCR negativa (orina) ELISA IgM positiva PRNT ₉₀ ≥320 (suero)
2	34	1940	31	microcefalia, desproporción craneofacial, artrogriposis, banda amniótica	ventrículomegalia	qRT-PCR negativa (suero) ELISA IgM positiva PRNT ₉₀ ≥320 (suero)	qRT-PCR negativa (suero) ELISA IgM positiva PRNT ₉₀ ≥320 (suero)
3	34	2390	NE	microcefalia severa, desproporción craneofacial	estructuras cerebrales desorganizadas sin tálamo ni cuerpo calloso	ELISA IgM indeterminado PRNT ₉₀ >320 (suero)	ELISA IgM negativa (suero) PRNT ₉₀ ≥320 (suero)
4	38	2800	29	microcefalia, desproporción craneofacial	ventrículomegalia y calcificaciones cerebrales	ELISA IgM negativa (suero) PRNT ₉₀ : no concluyente	ELISA IgM positiva (suero) PRNT ₉₀ : no concluyente (suero) dengue IgM negativa (suero y líquido cefalorraquídeo) ELISA IgM positiva (suero y líquido cefalorraquídeo) PRNT ₉₀ ≥ 1280 (suero)
5	41	3390	31	microcefalia, desproporción craneofacial, espasticidad	ventrículomegalia, atrofia cortical, lisencefalia, calcificaciones cortico-subcorticales	ELISA IgM positiva (suero y líquido cefalorraquídeo) PRNT ₉₀ ≥ 1280 (suero)	ELISA IgM positiva (suero y líquido cefalorraquídeo) PRNT ₉₀ ≥ 1280 (suero) ELISA IgM positiva (líquido cefalorraquídeo)
6	40	2350	27,5	microcefalia, desproporción craneofacial, hipertonia, espasticidad	ventrículomegalia, atrofia cerebral y calcificaciones cerebrales	No se realizó	ELISA IgM positiva (suero) PRNT ₉₀ >640 (suero)
7	38	3200	29	microcefalia, desproporción craneofacial, convulsiones	calcificaciones, lisencefalia y ventrículomegalia	ELISA IgM negativa (suero) PRNT ₉₀ >1280 (suero)	ELISA IgM negativa (suero) PRNT ₉₀ >640 (suero)
8	39	3200	31	microcefalia, desproporción craneofacial, disfagia	ventrículomegalia y calcificaciones cerebrales	ELISA IgM indeterminado (suero) PRNT ₉₀ >640 (suero)	qRT-PCR negativa (orina) ELISA IgM positiva (suero) PRNT ₉₀ >640 (suero)
9	37	3500	28	microcefalia, desproporción craneofacial	agenesia cuerpo calloso	ELISA IgM negativa (suero) PRNT ₉₀ >640 (suero)	qRT-PCR orina negativa ELISA IgM positiva (suero) PRNT >640 (suero)
10	41	3000	34	microcefalia desde el mes de vida, desproporción craneofacial, convulsiones	calcificaciones	qRT-PCR negativa (orina) ELISA IgM negativa (suero) PRNT ₉₀ > 80 (suero)	qRT-PCR orina negativa ELISA IgM positiva (suero) PRNT ₉₀ >80 (suero)

ELISA: ensayo Inmunoabsorbente ligado a enzimas; IgM: inmunoglobulina M; NE: no especificado; PC: perímetro cefálico; qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; PRNT90: técnica de neutralización por reducción del número de placa; RN: recién nacido.



Figura N° 1. Fenotipo de dos de los pacientes con características típicas de la embriopatía por ZIKV: microcefalia, desproporción cráneo-facial.

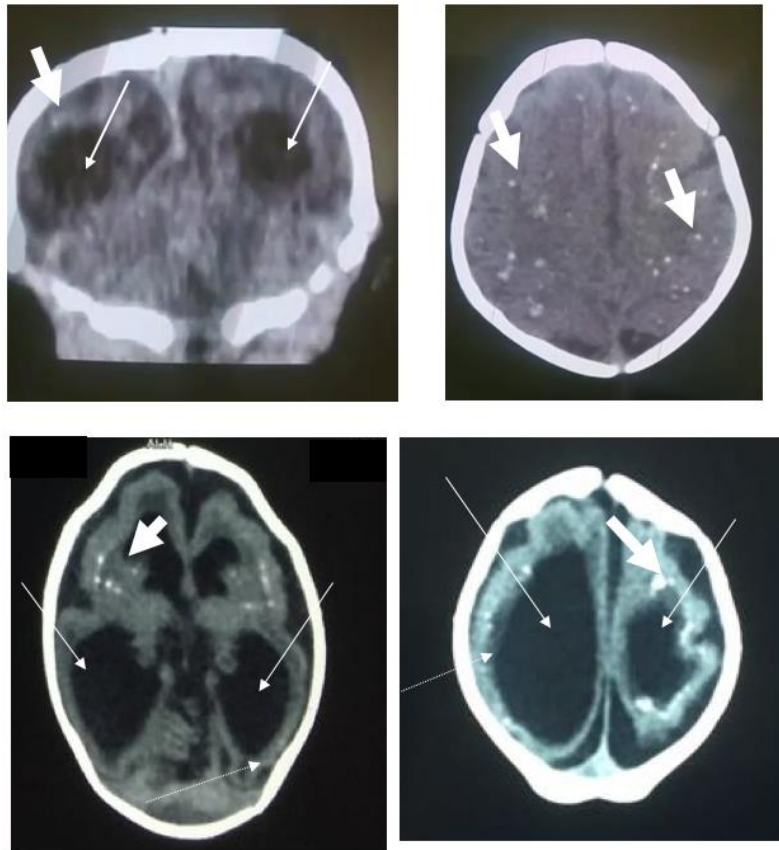


Figura N° 2. Anomalías cerebrales de dos de los casos con embriopatía por ZIKV. Tomografías axiales computadas (TAC) donde se observan calcificaciones cortico-subcorticales (flechas gruesas) y ventriculomegalia y atrofia cerebral (flechas delgadas).

Los estudios de laboratorio permitieron confirmar la infección en ocho casos, mientras que dos casos fueron clasificados como probables: el caso #3 el recién nacido tuvo en suero IgM indeterminada y PRNT₉₀ positiva para ZIKV y su madre tuvo IgM negativa con una PRNT₉₀ positiva para ZIKV en suero; el caso #7 y su madre presentaron en suero IgM negativas con PRNT₉₀ positivas para ZIKV (tabla 2).

Discusión

La embriopatía por ZIKV es una nueva enfermedad teratogénica. Esta infección se ha transmitido en 48 países y territorios de América. De los cinco países limítrofes de Argentina, tres (Brasil, Bolivia, y Paraguay) han notificado la transmisión del ZIKV⁶.

Las pruebas de laboratorio recomendadas para detectar la infección por ZIKV congénita incluye qRT-PCR en suero y orina, anticuerpos IgM y PRNT₉₀ para ZIKV en suero, en el recién nacido y su madre. Las pruebas de laboratorio para ZIKV tienen varias limitaciones. Es un virus ARN solo presente transitoriamente en fluidos corporales, por lo tanto, un resultado negativo de la prueba de qRT-PCR no descarta la infección. Sin embargo, en algunos casos, la detección prolongada de ZIKV ARN en suero obtenido de mujeres embarazadas ha sido reportada (hasta 80 días después del inicio de los síntomas)¹⁴.

Las pruebas serológicas se ven afectadas por el momento de la recolección de la muestra. Los anticuerpos IgM específicos para ZIKV se vuelven detectables dentro de la primera semana después del inicio de los síntomas y su persistencia en el tiempo no es bien conocida. Estos anticuerpos son difíciles de interpretar debido a la reactividad cruzada con otros *Flavivirus*, especialmente en personas que fueron previamente infectadas o vacunadas contra un *Flavivirus* relacionado. La PRNT₉₀ es una de las pruebas más específica disponible, a menudo utilizada para definir varios serocomplejos de *Flavivirus* más estrechamente relacionados. Para aumentar la especificidad, seleccionamos un umbral de 90% en la reducción del

número de placas para PRNT. Cuando los individuos no tienen exposición previa a un *Flavivirus*, el agente etiológico puede ser identificado con precisión. El diagnóstico se confirma cuando es posible evidenciar en el par serológico un aumento o reducción de cuatro veces o mayor en los títulos de anticuerpos, indicando una infección aguda. Como en otras infecciones congénitas es necesario estudiar al recién nacido y su madre para abordar el diagnóstico final¹⁵.

Como la detección de los casos reportados se basó en la vigilancia de microcefalia, y/o la presencia de anomalías cerebrales en los recién nacidos, una limitación del presente trabajo es que no se observaron casos que pudieran tener un fenotipo diferente (solo con afectación visual o auditiva) o aun asintomáticos al nacimiento. Otra limitación es que al momento de nacer no se realiza de rutina estudios de neuroimagen a todos los recién nacidos sino que se indica en el caso de que éste presentara microcefalia o alteraciones neurológicas. En consecuencia, probablemente estos casos reportados representan la franja más comprometida del espectro clínico de esta nueva embriopatía y no abarcan la totalidad de los casos.

Conclusiones

El sistema de vigilancia de la RENAC junto al INEVH lograron detectar diez recién nacidos con embriopatía por ZIKV. Las características clínicas observadas en los pacientes fueron similares a las descritas previamente. Este trabajo muestra la importancia de investigar la infección por ZIKV como etiología de la microcefalia y otras anomalías cerebrales congénitas a fin de favorecer el seguimiento posterior que permita una mejor calidad de vida de los niños afectados y sus familias. Además se enfatiza la necesidad de estudios serológicos que permitan la confirmación, descartando la reactividad cruzada con otros *Flavivirus*.

Finalmente se subraya la necesidad de realizar campañas de divulgación y educación tendientes a lograr el control del vector, evitar las picaduras de mosquitos y asesorar sobre métodos anticonceptivos en población en riesgo².

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores

Fuentes de apoyo

Estudio Multicéntrico - Becas Salud Investiga "DR. ABRAAM SONIS" 2017 y el apoyo del programa en salud de UNICEF Argentina.

Cesión de derechos

todos los autores ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar la traducción al inglés.

Participación

Todos los autores participaron en el diseño de estudio, recolección de datos y análisis de los mismos, a su vez, todos participaron de la redacción y lectura crítica del mismo y por último, todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Bibliografía

1. von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Bührer C, Wiczorek D, Kaindl AM. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014 Aug;56(8):732-41. doi: 10.1111/dmcn.12425.
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. 2016. [citado 7 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/>.
3. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016 May 19;374(20):1981-7. doi: 10.1056/NEJMs1604338.
4. Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horovitz DD, Pessoa AL, França GV, García-Alix A, Doriqui MJ, Wanderley HY, Sanseverino MV, Neri JI, Pina-Neto JM, Santos ES, Verçosa I, Cernach MC, Medeiros PF, Kerbage SC, Silva AA, van der Linden V, Martelli CM, Cordeiro MT, Dhalia R, Vianna FS, Victora CG, Cavalcanti DP, Schuler-Faccini L; Zika Embryopathy Task Force-Brazilian Society of Medical Genetics ZETF-SBGM. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr;173(4):841-857. doi: 10.1002/ajmg.a.38170.
5. Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Zika virus. *BMJ.* 2016 Feb 26;352:i1049. doi: 10.1136/bmj.i1049.
6. Ministerio de Salud de la Nación Argentina (MSAL). Boletín Integrado de Vigilancia N° 433 (SE 51/2018) [citado 15 de octubre de 2019]: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_433_se_51.pdf
7. Ministerio de Salud de la Nación Argentina (MSAL). Boletín Integrado de Vigilancia N° 475 (SE 48/2019) [citado 15 de septiembre de 2019]. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_475_semanal.pdf.
8. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili JA, Liascovich R; RENAC Task Force. RENAC: National Registry of Congenital Anomalies of Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(6):484-494. doi:10.5546/aap.2013.484.
9. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Liascovich R. The National Network of Congenital Anomalies: extended goals for surveillance. *Arch Argent Pediatr.* 2016 Aug 1;114(4):295-7. doi: 10.5546/aap.2016.eng.295.
10. Tellechea AL, Luppó V, Morales MA, Groisman B, Baricalla A, Fabbri C, Sinchi A, Alonso A, Gonzalez C, Ledesma B, Masi P, Silva M, Israilev A, Rocha M, Quaglia M, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P; RENAC Task Force. Surveillance of microcephaly and selected brain anomalies in Argentina: Relationship with Zika

virus and other congenital infections. *Birth Defects Res.* 2018 Jul 17;110(12):1016-1026. doi: 10.1002/bdr2.1347.

11. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014 Sep 6;384(9946):857-68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
12. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, Durce Costa Gomes de Carvalho M, van der Linden A, Cesario de Holanda A, Valenca MM. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016 Apr 13;353:i1901. doi: 10.1136/bmj.i1901.
13. Ministerio de Salud de la Nación Argentina (MSAL). Guía para la Vigilancia Integrada de la Infección por Virus Zika y Recomendaciones para el equipo de Salud. Nov 2016. [citado 15 de septiembre de 2019]: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000933cn-t-2017-01-25-zika-guia-para-equipos-de-salud.pdf>
14. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, White JL, Bingham AM, Slavinski SA, Heberlein-Larson L, St George K, Rakeman JL, Hills S, Olson CK, Adamski A, Culver Barlow L, Lee EH, Likos AM, Muñoz JL, Petersen EE, Dufort EM, Dean AB, Cortese MM, Santiago GA, Bhatnagar J, Powers AM, Zaki S, Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA; U.S. Zika Pregnancy Registry Prolonged Viremia Working Group. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):724-30. doi: 10.1097/AOG.0000000000001625.
15. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE, Kuhnert-Tallman W, Walke H, Oduyebo T, Polen K, Peacock G, Meaney-Delman D, Honein MA, Rasmussen SA, Moore CA; Contributors. Update: 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.* 2017 Oct 20;66(41):1089-1099. doi: 10.15585/mmwr.mm6641a1.