

## **Impacto de la infección por Zika durante el embarazo, bases para su estudio. Cienfuegos 2017- 2019**

Impact of Zika infection during pregnancy, basis for its study.

Cienfuegos 2017-2019

Silvia Serrano Álvarez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1723-3658>

Diana Ferriol Dorticos<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0460-6284>

Mayling Alvarez Vera<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8811-455X>

Eric Martinez Torres<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7877-786X>

Dianeya Mendoza Llanes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1343-4062>

Mislady Figal<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8910-7554>

Inés C. Otero<sup>4</sup> <https://orcid.org/0009-0002-0203-6448>

Maritza Rodriguez Gavin<sup>5</sup> <https://orcid.org/0009-0003-0136-1326>

Roberto Álvarez Fumero<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6692-0673>

Francisco Durán García<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2228-2670>

Mercedes Piloto<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3386-0627>

Ileana Morales<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1806-6740>

Belkys Galindo Santana<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8757-4036>

Thomas Jaenish<sup>7</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9464-571X>

Alicia Reyes Jiménez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7404-8061>

María G. Guzmán Tirado<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3927-0844>

<sup>1</sup> Centro Colaborador OPS/OMS para el estudio del dengue y su control, Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Centro Provincial de Genética Médica de Cienfuegos, Cuba.

<sup>3</sup> Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Cienfuegos, Cuba.

<sup>4</sup> Hospital Pediátrico Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cuba.

<sup>5</sup> Dirección Provincial de Salud, Cienfuegos, Cuba.

<sup>6</sup> Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

<sup>7</sup> Heidelberg Institute of Global Health (HIGH). Tropical Medicine, Department of Infectious Diseases, Alemania.

\*Autor para la correspondencia: [lupe@ipk.sld.cu](mailto:lupe@ipk.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** En 2016, el virus Zika (VZIK) se extendió en las Américas, reportándose transmisión en 48 países. Para 2018 se confirmaron 223 477 casos, como síndrome de zika congénito 3 720. Para conocer la historia natural de esta enfermedad y su impacto durante la gestación, el consorcio ZIKAlliance, diseñó un estudio multicéntrico que incluyó cohortes de gestantes y niños. Teniendo en cuenta el curso dinámico de la epidemia se seleccionaron sitios clínicos. Cuba participó con el municipio de Cienfuegos.

**Objetivo:** La intención de este reporte es describir como se implementó este proyecto en nuestro país y como se desarrolló la investigación.

**Métodos:** Dentro del municipio Cienfuegos se escogieron cuatro áreas de salud, se realizó una investigación retrospectiva del período 2016-2017 y prospectiva de 2018 a 2020. Se estudiaron todas las embarazadas captadas que dieron su disposición a participar y sus hijos, así como un grupo de niños hijos de madres positivas a VZIK.

**Resultados:** Se captaron 343 embarazadas, un total de 289 niños: 189 representando el 55,1 % del total de embarazadas incluidas en el proyecto y 100, hijos de madres con infección confirmada durante el embarazo. Al momento en

que se escribe este reporte se analizan los resultados para profundizar en las características de la epidemia cubana.

**Conclusiones:** La articulación entre este estudio y la atención materno-infantil instituida, garantizó su progreso. Nuestros resultados permitirán realizar asociaciones entre la infección por VZIK durante el embarazo y sus consecuencias en el municipio Cienfuegos.

**Palabras clave:** estudio multicéntrico ZIKAlliance; síndrome de zika congénito; Cuba

## ABSTRACT

**Introduction:** In 2016, the Zika virus (ZIKV) spread in the Americas, with transmission reported in 48 countries. In 2018, there were 223,477 cases, including 3,720 congenital Zika syndrome. To understand the natural history of this disease and the impact during pregnancy, the ZIKAlliance consortium designed a multicenter study that included cohorts of pregnant women and children. Taking into account the dynamic course of the epidemic, clinical sites were selected. Cuba participated with the municipality of Cienfuegos.

**Objective:** The intention of this report is to describe how this project was implemented in our country and how the research was developed.

**Methods:** Within the Cienfuegos municipality, four health areas were chosen; a retrospective investigation was carried out from the period 2016-2017 and a prospective one from 2018 to 2020. All the pregnant women recruited who gave their willingness to participate and their children were studied, as well as a group of children born to ZIKV-positive mothers.

**Results:** 343 pregnant women were recruited, a total of 289 children, 189 representing 55.1 % of the total pregnant women included in the project and 100, children of mothers with confirmed infection during pregnancy. At the time this

report is written, the results are being analyzed to delve deeper into the characteristics of the Cuban epidemic.

**Conclusions:** The articulation between this study and the usual maternal-child care guaranteed its progress. Our results will allow associations to be made between ZIKV infection during pregnancy and its consequences in the Cienfuegos municipality.

**Keywords:** ZIKAlliance multicenter study; congenital zika syndrome; Cuba

Recibido: 01/11/2023

Aceptado: 26/03/2024

## Introducción

El dengue, el chikungunya, el zika y la fiebre amarilla, constituyen varias de las enfermedades infecciosas emergentes más importantes globalmente con un incremento en el número de brotes en la última década. La extensión de la transmisión de virus como el Chikungunya y el Zika (VZIK) a nuevas áreas geográficas, el resurgimiento de la fiebre amarilla y la amenaza potencial de otros arbovirus como Mayaro y las encefalitis causadas por arbovirus forman parte de este desafío.

La reciente pandemia de zika comenzó en la década del 2000, con su extensión, primero a las islas del Pacífico (brotes en la isla Yap, 2007, la Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, Islas Cook e Isla de Pascua, 2013-2014) y posteriormente a la región americana.<sup>(1)</sup> Antes del año 2000, las infecciones esporádicas por VZIK se caracterizaron por presentar síntomas leves, sin embargo, después del 2007, se observaron casos de microcefalia y otras malformaciones congénitas en neonatos

de embarazadas infectadas así como Síndrome de Guillain Barré (SGB) en niños mayores y adultos. Probablemente, el paso del virus por diferentes hospederos estimuló cambios genéticos que favorecieron su mayor transmisibilidad y potencial epidémico.<sup>(2)</sup>

El crecimiento demográfico, la urbanización no controlada, ni planificada, la globalización sin precedentes, el cambio climático y la falta de un control eficaz de los vectores en las zonas urbanas probablemente favorecieron su aparición y propagación.<sup>(3)</sup>

En 2016, el VZIK se extendió a la región de las Américas, entre 2015 a 2018, 48 países reportaron la enfermedad, notificaron 583 451 casos sospechosos, 223 477 confirmados y 3 720 como síndrome de zika congénito.<sup>(4)</sup> El índice de asociación de casos de SGB notificados fue elevado: de 0,24-1,74 casos/100 000 habitantes.<sup>(5)</sup> En 2018, la transmisión del VZIK disminuyó de forma notable posiblemente por el elevado número de infecciones asintomáticas previas, que condujeron a una protección inmunológica e incremento de la inmunidad colectiva. No obstante cuando se acumule un número elevado de individuos susceptibles se espera una segunda epidemia.<sup>(6)</sup> En 2022, 53 países a nivel global notificaron transmisión del VZIK.<sup>(7)</sup>

La epidemia de fiebre zika en las Américas confirmó la asociación entre la infección viral durante el embarazo con la aparición de microcefalia.<sup>(8)</sup> Situación que condujo en 2016 a la declaración por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de una “emergencia de salud pública, de interés internacional”.<sup>(9)</sup>

Se estima que el síndrome de zika congénito (microcefalia y otras anomalías congénitas del desarrollo) ocurre en el 5-15 % de las embarazadas infectadas. Otras afectaciones reportadas son la presencia de hipertensión, pérdida de la audición, anomalías oculares y contractura de las extremidades, así como abortos, muerte fetal o parto prematuro.<sup>(10)</sup> Hallazgos que respaldan la relación entre la

infección por el virus del Zika, no solo con la microcefalia. Por ello describir y cuantificar totalmente el espectro de resultados adversos del embarazo y defectos congénitos;<sup>(11)</sup> el impacto de esta infección en gestantes asintomáticas y sintomáticas según el trimestre del embarazo en que ocurre, y el cuadro clínico que presentan es inminente.

Para responder las interrogantes, se desarrollaron varios proyectos de investigación nacional e internacional y el punto de partida era la epidemia de 2015-2018. Entre los proyectos, destacan tres: financiados por la Unión Europea (ZikaPLAN, ZIKAction y ZIKAlliance).

Las investigaciones del proyecto multicéntrico y multipaís ZIKAlliance incluyen la evaluación del riesgo absoluto y relativo de las malformaciones congénitas después de la infección por el VZIK en la embarazada.

Cuba, país caribeño con una población de 11 089 511 habitantes en 2022, identificó transmisión autóctona a mediados de 2016 con 245 casos, de ellos 58 importados. La misma se extendió hasta 2017 informándose 1384 casos, 21 importados y para 2018, 873 casos.<sup>(7)</sup> El último caso fue notificado el 28 de diciembre de 2019 e identificado como positivo en enero de 2020 (Alvarez, Mayling, jefa del Laboratorio Nacional de Referencia-LNR de Arbovirus, IPK, comunicación personal). Como parte de los países participantes del consorcio ZIKAlliance, se escogió el municipio Cienfuegos como sitio de estudio. Con el propósito de conocer el riesgo estimado de microcefalia y otras anomalías genéticas asociadas a la infección por VZIK durante el embarazo. Estratificado por edad gestacional, tipo de infección (sintomática versus asintomático) y las características clínicas del síndrome de zika congénito. Para lograr estos objetivos se diseñó un protocolo de investigación que se insertó de forma natural al modelo del Sistema Nacional de Salud cubano (SNS), aprovechando su solidez y estructura, en particular en el seguimiento establecido por el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI), para la atención

a la madre y el niño. Esto garantizó la fluidez y calidad del proceso. El objetivo de este reporte, es describir las características generales del protocolo de investigación cubano como parte del proyecto ZIKAlliance, y las actividades desarrolladas hasta la fase de captación de las embarazadas y sus niños. Más detalles sobre el proyecto multicéntrico ZIKAlliance, incluidos los aspectos éticos y la aprobación regulatoria, son aportados por Avelino–Silva y cols, 2019.<sup>(12)</sup>

## **Desarrollo**

### **El Sistema de Salud Cubano**

El SNS cubano es único, gratuito y universal basado en la medicina preventiva. La intersectorialidad, introducción de avances científicos, la tecnología y colaboración internacional lo caracterizan. Cuenta con una tasa de 94,9 médicos por 10 000 habitantes.<sup>(13)</sup> Estructurado en tres niveles de atención. La Atención Primaria de Salud (APS) constituye una premisa del mismo con 21 638 médicos de familia y cerca de una enfermera por cada 128 habitantes como promedio, atienden 1 500 habitantes cada uno,<sup>(14)</sup> distribuidos en 11 406 consultorios médicos, de ellos 11 127 a nivel comunitario.<sup>(15)</sup> En cada municipio la labor sanitaria es conducida por la Dirección Provincial de salud contando con varias áreas de salud y policlínicos. El segundo nivel está constituido por hospitales e instituciones como el Centro Provincial de Genética Médica (CPGM) y los Centros Provinciales de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM), entre otros. Los hospitales nacionales e institutos de investigación como el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, IPK, constituyen el tercer nivel. El Ministerio de Salud Pública (Minsap) trabaja a través de programas nacionales como el de enfermedades inmunoprevenibles, el de VIH-sida, el PAMI, el de Genética Médica, el de Vigilancia

de Arbovirus y Control de vectores, entre otros. Al cierre de 2021, contaba con 510 781 trabajadores de salud, 450 policlínicos, con sus consultorios médicos, 150 hospitales y 12 institutos de investigación, entre otros centros de salud, con una proporción de 1 médico por 122 habitantes y 1 enfermera por 128. La tasa de mortalidad infantil fue de 7,6 en menores de un año por 1000 nacidos vivos, superior a la de 2020 de 5,0. La tasa de mortalidad, del menor de cinco años, fue de 9,2 por 1000 nacidos vivos y el porcentaje de supervivencia a esa edad de 99,1 %.<sup>(13)</sup>

### **Antecedentes del dengue y el zika en Cuba**

En el período 1977-2006 se reportaron varias epidemias de Fiebre Dengue (FD) y de Fiebre Hemorrágica de Dengue (FHD). Una epidemia de FD causada por el serotipo dengue 1 (DENV-1) en 1977 afectó a todo el país. Cuatro años después una epidemia de FHD producida por el virus del dengue 2 (DENV-2) afectó nuevamente todo el país con un elevado número de casos graves y fallecidos.<sup>(15)</sup> Debido a la erradicación del mosquito en casi todas las provincias, el país quedó libre de transmisión entre 1982 a 1996. En 1997 la nueva transmisión de DENV-2 en el municipio de Santiago de Cuba, provocó una epidemia de FHD. Entre 2001-02 y en 2006, se reportaron dos epidemias de FHD, la primera causada por el serotipo 3 y la segunda por los serotipos 3 y 4. En el periodo 2007 a 2017, se registraron brotes en varias provincias que fueron controlados, donde circularon varios serotipos virales. Las acciones de la campaña de control de vectores durante estos años facilitaron el control de los brotes. El 1ro de marzo de 2016 el Minsap reporta el primer caso importado de zika, tras la confirmación por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR/TR), realizado en el IPK el 29 de febrero.<sup>(16, 17)</sup> La transmisión autóctona de VZIK se reconoce a mediados de 2016, disminuye a principios de 2018 y<sup>(18)</sup> en 2019 se reporta baja transmisión viral (Alvarez, Mayling, jefa del LNR de Arbovirus, IPK, comunicación personal).



## Vigilancia de laboratorio de dengue y zika

La clínica, epidemiología, entomología y virología integran la vigilancia de dengue en Cuba como un sistema complejo para la detección temprana y seguimiento de casos febriles agudos de etiología no precisada y casos sospechosos de dengue. Las acciones de control del vector se implementan una vez que se confirma un caso de dengue con el reforzamiento de la vigilancia entomo-epidemiológica.<sup>(15)</sup> El país cuenta con más de 30 laboratorios a nivel provincial y municipal con capacidad para determinar anticuerpos IgM anti dengue en muestras de suero, colectadas al sexto día del inicio de los síntomas, utilizando la prueba Ultramicro ELISA.<sup>(19)</sup> El IPK es el centro de referencia nacional de enfermedades transmisibles. La confirmación final de los casos positivos de IgM se realiza en este, utilizando el ELISA de Captura IgM.<sup>(15,19,20)</sup> Adicionalmente, el IPK realiza la confirmación epidémica, la detección de serotipos, caracterización genética del virus mediante PCR/RT, aislamiento viral y secuenciación nucleotídica, siguiendo las recomendaciones de la Red de Laboratorios de Arbovirus de la Región (RELDA/OPS).<sup>(21)</sup>

La vigilancia molecular del VZIK se estableció en febrero de 2016 y se dirigió a:

- a) Detectar casos sospechosos de Fiebre zika e identificar áreas de transmisión, b) identificar casos con sospecha de infección por VZIK en gestantes enfermas y aparentemente sanas que vivieran en un área de 300m<sup>2</sup> de un caso confirmado, c) el estudio de: casos de SGB de áreas con transmisión confirmada, d) recién nacidos con sospecha de infección congénita por VZIK e
- e) hijos de madres con infección confirmada de VZIK durante el embarazo.

De acuerdo a las definiciones de caso sospechoso de fiebre zika (pacientes con erupción maculopapular, prurito, fiebre o antecedente de esta, conjuntivitis, artralgia, mialgia o edema periarticular) un caso confirmado era aquel con una prueba molecular positiva.

Por lo que se indicó la colecta de una muestra de suero en los primeros 5 días de enfermedad y una muestra de orina para realizar el PCR/TR mediante el protocolo de Lanciotti y cols.<sup>(21)</sup> y el sistema Trioplex desarrollado por el Centro para el Control de Enfermedades, CDC.<sup>(22)</sup>

Los estudios iniciales se desarrollaron en el LNR de Arbovirus del IPK, extendiéndose, a finales de 2016 y enero de 2017, a los laboratorios de los CPHEM de las provincias La Habana y Santiago de Cuba respectivamente. En junio de 2018, se incorpora el laboratorio del CPHEM de Villa Clara. El IPK mantuvo su actividad de referencia y diagnóstico para el resto del país.

### **PAMI (Programa de Atención Materno Infantil)**

El PAMI es una plataforma programática centralizada dirigida por el MINSAP para: planificar, organizar, aplicar y controlar en el país acciones y normativas relacionadas con la salud reproductiva, de la infancia y la adolescencia, en correspondencia con el análisis de la situación de salud a nivel local. El funcionamiento de las estrategias generadas se garantiza al trabajar estrechamente con la APS (puerta de entrada al sistema), la red de genética médica (a nivel municipal y provincial), los hospitales pediátrico, maternos, entre otras instituciones y programas del SNS.<sup>(23)</sup> En particular, el programa de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos, que está estructurado en los tres niveles de atención. El enfoque local–comunitario de estos servicios, su integración, intersectorialidad y cumplimiento de los principios éticos del asesoramiento genético, son parte prioritaria de su trabajo.<sup>(24)</sup> Para el enfrentamiento a la epidemia de Zika, el PAMI integrado al equipo multidisciplinario de país lideró el seguimiento de las mujeres en edad fértil, embarazadas, recién nacidos, niñas y niños a través de las Indicaciones para la Prevención de los efectos de la infección por virus transmitidos por *Aedes aegypti* y *albopictus* sobre

la salud materno infantil. Estas se confeccionaron tomando en cuenta la evidencia científica, quedaron aprobadas por la dirección del MINSAP y mantienen su vigencia.

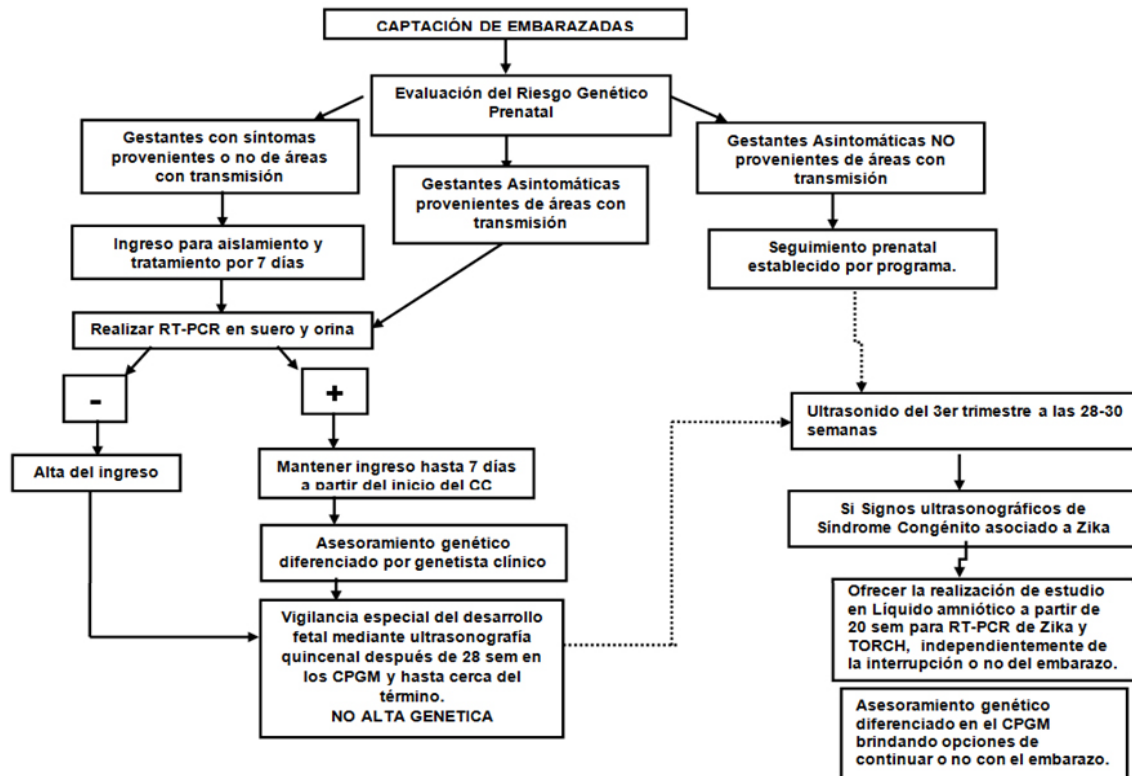
### **Atención médica prenatal**

El protocolo establecido indica la captación precoz (antes de las 12 semanas de gestación) de toda gestante por el médico de familia. A partir de este momento es evaluada por un equipo multidisciplinario de especialistas (ginecobstetras, genetistas, clínicos, estomatólogos, especialistas en nutrición y otros). La misma es seguida por el médico de familia y el especialista en Ginecobstetricia según los riesgos identificados a la captación. Cada trimestre se realizan ecografías prenatales en (semanas 11-13.6, semanas 20-22 y semana 28), para evaluar el desarrollo fetal y el cribado de anomalías congénitas. También se estudian indicadores de hemoglobina, glucemia, VIH, Hepatitis B y sífilis, entre otros. Además, los estudios de electroforesis de hemoglobina y alfafetoproteína (entre las 15 a 17 semanas de gestación) son indicados en el momento de la captación del embarazo.<sup>(24,25)</sup>

Entre las principales estrategias dirigidas a la atención del recién nacido se encuentran los exámenes auditivos y oftalmológicos que se realizan en las primeras 72 horas de nacido. El tamizaje metabólico se realiza al quinto día de vida, con el objetivo de detectar tempranamente enfermedades de origen genético como la fenilcetonuria, la galactosemia, el déficit de biotinidasa, la hiperplasia suprarrenal congénita, el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística. Todos los niños, sanos y aquellos con clasificación de riesgo, son seguidos por el médico de familia y el pediatra del área de salud, de acuerdo a las pautas nacionales establecidas.<sup>(25,23)</sup>

Confirmada la transmisión del VZIK en el país, se reforzó la vigilancia de las gestantes para identificar tempranamente los casos infectados (asintomáticos y

sintomáticos). Estos últimos se hospitalizaron durante siete días. El diagnóstico se realizó según lo establecido. Se instauró una vigilancia especial que incluyó asesoramiento genético y seguimiento ecográfico quincenal a partir de la semana 28 de la gestación en los CPGM, a las gestantes infectadas.<sup>(26)</sup>(Figura 1).



**Fig 1-** Vigilancia de infección por virus Zika en gestantes, 2016-actualmente, provincia de Cienfuegos y Cuba.

Al parto, se colectó una muestra de placenta, cordón y sangre de cordón umbilical para diagnóstico molecular del VZIK. También se estableció el estudio por este método a las muestra de suero y orina colectadas de los recién nacidos, hijos de embarazadas positivas de infección, independiente de su estado al nacimiento. Antes del egreso hospitalario se completaban estudios ecográficos transfontanelares y abdominales; evaluación oftalmológica y auditiva, además de otros estudios protocolizados por el PAMI. Todos estos niños son seguidos por el neurólogo, el pediatra y el genetista hasta los 5 años.<sup>(26)</sup> A todos los casos

seleccionados para el proyecto, luego de brindarles a los padres una explicación detallada de los objetivos de la investigación, se les solicitó el consentimiento informado para la recopilación de datos médicos y toma de muestras.

### **Provincia y Municipio Cienfuegos**

Cienfuegos una de las 15 provincias de la República de Cuba. Tiene 8 municipios y está ubicada al sur de la región central del país tiene una extensión de 4 178 km<sup>2</sup> y una temperatura media anual de 33 °C. El municipio Cienfuegos, ubicado al sur de la provincia, cuenta con 177 892 habitantes (49,1 % hombres y 50,9 % mujeres) y una densidad poblacional de 500,2/km<sup>2</sup>. Al cierre de 2018 tuvo un promedio de 4050 gestantes y una mortalidad infantil de 2,8.<sup>(13)</sup> Al momento de la epidemia, la APS estaba constituida por: 152 consultorios médicos (un médico por 132 habitantes) y 8 áreas de salud. El municipio alberga dos hospitales uno general y otro pediátrico.<sup>(27)</sup>

### **Resultados**

Para el desarrollo de la investigación se realizaron inicialmente, reuniones con las autoridades sanitarias nacionales como parte de la aprobación del proyecto. Previo consentimiento por los Comité Científico y de Ética del IPK.

El municipio Cienfuegos fue elegido en el país para este estudio pues entre 2016-2017 presentó una elevada transmisión de VZIK (233 gestantes con infección confirmada), de las que el 61,9 % presentó algún signo o síntoma de infección. Adicionalmente, el PAMI del municipio estaba bien establecido, lo que presuponía una garantía del desarrollo adecuado de la investigación.

Una vez definido el sitio clínico, como segundo paso, se organizaron tres talleres a nivel provincial, uno de ellos para actualizar a los asistentes del impacto de la

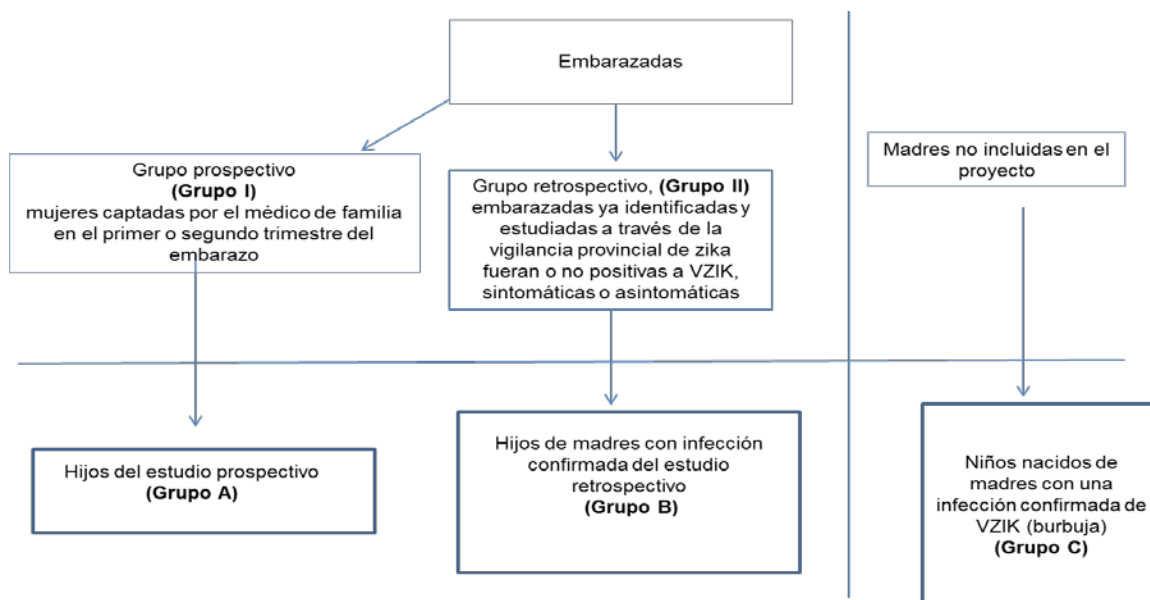
infección por el VZIK y los otros para revisar los protocolos y adecuar los formularios de reporte de casos (FRC), tanto para las investigaciones en las embarazadas como en los niños. Los FRC fueron modificados de acuerdo a las Guías Nacionales de Atención a la gestante y su producto en la APS. En este proceso participaron genetistas, médicos de familia, pediatras, neurólogos, epidemiológicos y virólogos. Asimismo, se realizaron reuniones en el Hospital “Gustavo Aldereguia Lima”, con especialistas en ginecobstetricia, neonatología y microbiología, entre otros, para explicar el proyecto ZIKAlliance y establecer el flujograma de trabajo en este nivel de atención.

Como tercer paso, se organizaron cinco talleres en las áreas de salud participantes del proyecto, para explicar los estudios en las embarazadas y los niños<sup>(2)</sup> y capacitar a los técnicos de laboratorio en la colecta y transporte de muestras.<sup>(2)</sup> Para recuperar la información de los FRC, expertos internacionales y nacionales capacitaron a los informáticos de cada área de salud de forma individual en el uso de Redcap (plataforma informática del proyecto).

De las 8 áreas de salud del municipio solo tres (áreas I, III y IV) participaron en la captación y seguimiento de gestantes y niños. El estudio de las embarazadas incluyó un grupo prospectivo (mujeres captadas por el médico de familia en el primer o segundo trimestre del embarazo) llamado GRUPO I y un grupo retrospectivo, GRUPO II (embarazadas ya identificadas y estudiadas durante el acmé de la epidemia, fueran positivas o no, sintomáticas o asintomáticas). Esta decisión se tomó en el proyecto cubano, pues la investigación comenzó una vez que la transmisión viral durante la epidemia había disminuido. Evento que coincidió con lo ocurrido en otros países participantes del proyecto.

En relación a la cohorte de los niños, fueron estudiados los hijos de las gestantes incluidas en la cohorte de prospectiva de embarazadas y los hijos de las gestantes

del área de salud V por ser esta la de mayor número de gestantes confirmadas con infección por VZIK durante la epidemia: (Figura 2)



**Fig. 2-** Diseño del estudio de cohortes de gestantes y de niños.

El universo de embarazadas estudiadas según áreas de salud se muestra en la tabla 1, mientras que la figura 1 refleja el flujograma de trabajo seguido para la vigilancia de este grupo de riesgo en Cuba.

**Tabla 1-** Universo de gestantes de las áreas de salud del municipio Cienfuegos involucradas en el proyecto ZIKAlliance

Gestantes	Área de Salud I	Área de Salud III	Área de Salud IV	Total
Número de CMF**	18	16	18	52
Estudiadas, 2016-2017*	351	448	356	1155
Proyecto ZIKAlliance Cienfuegos				

Grupo II *	38	23	36	97
Grupo I	55	82	109	246
Total	93	105	145	343

\* Embarazadas estudiadas a través de la vigilancia de zika del municipio entre 2016-2017. Sus muestras fueron procesadas en el LNR del IPK por PCR/TR. \*\*CMF: Consultorio médico de la familia.

## Discusión

En el momento de la captación de las embarazadas del Grupo I, se recopilaron los datos demográficos e historial médico anterior de la embarazada, se realizó el examen clínico e indicó un hemograma completo de rutina como investigación inicial, serología (IgM/IgG) y pruebas de PCR/TR para VZIK. Se completó el FRC y se determinó la edad gestacional mediante ultrasonido. En todos los casos se siguieron las pautas nacionales de seguimiento del embarazo instituidas por el PAMI. Se estableció además, la hospitalización de la embarazada que desarrollara fiebre aguda de etiología no precisada y/o erupción cutánea, cumplimentando el protocolo de actuación nacional. Los datos clínicos durante la hospitalización y los resultados de las muestras para estudio de VZIK y dengue fueron recogidos. En el Grupo II (embarazadas estudiadas retrospectivamente), también se recuperaron los datos previos de hospitalización y resultados de las muestras estudiadas para determinar la infección por VZIK o dengue. En ambos grupos, se estableció la colecta de muestras seriadas de sangre y orina para la detección de VZIK en el LNR.

En el momento del parto se indicó la colecta de sangre y orina de la mujer, fragmentos de placenta, cordón umbilical y sangre del cordón, así como sangre y orina del recién nacido en las primeras 72 horas de vida, todas para estudio por PCR/TR a VZIK. El recién nacido recibió un examen neonatal completo y se brindó asesoramiento a los padres (tanto para aquellos con neonatos sanos, como los



que presentaron signos y síntomas de enfermedad). En el curso del examen médico de los recién nacidos con cualquier anomalía congénita, las muestras biológicas se colectaron y almacenaron de acuerdo con el protocolo de muestreo nacional establecido para determinar la etiología de la microcefalia u otras malformaciones (sangre y orina principalmente) para diagnóstico de VZIK.

El estudio de niños incluyó tres grupos:

- a) Grupo A: niños nacidos de la cohorte de embarazadas estudiadas prospectivamente (embarazadas Grupo I)
- b) Grupo B: niños hijos de madres estudiadas retrospectivamente (embarazadas Grupo II)
- a) Grupo C: niños nacidos de madres con una infección confirmada de VZIK, tanto sintomática como asintomática, que fueron identificadas a través de la vigilancia municipal durante la epidemia en el área de salud V (estas embarazadas no se incluyen en el estudio).

El examen neonatal completo y el estudio antropométrico se le realizaron a cada uno de los niños. Como parte del proyecto ZIKAlliance, los niños tendrían un seguimiento clínico de dos años, sin embargo, siguiendo las pautas nacionales, el seguimiento se extendió a cinco años en aquellos niños nacidos de madres con una infección confirmada por VZIK. Esta evaluación consiste en la exploración clínica por el médico de la familia, Pediatra, el Neuropediatra y el Genetista Clínico, al nacimiento, al primer mes de nacido y cada 6 meses, según el programa; no obstante la continuidad del seguimiento estuvo en dependencia del estado de salud del niño. En cada evaluación se llenó un FRC que incluye la información recibida de los especialistas involucrados con la atención y las indicaciones o resultados de los estudios de laboratorio. Estos últimos consistieron en la toma de

muestras de suero y orina para detectar marcadores de infección por VZIK (PCR/TR) y presencia de anticuerpos (IgAM e IgG).

Como parte de la evaluación de la implementación del proyecto, se visitaron dos familias seleccionadas al azar, una vez iniciado el estudio. A través de estas entrevistas se comprobó que ambas familias conocían de qué trataba el proyecto y su importancia para la salud materna e infantil. Se constató, que habían sido informados de los pormenores y beneficios que tendrían al formar parte de esta pesquisa y su consentimiento a participar de forma voluntaria.

En 2019, como parte de una auditoria internacional al proyecto se verificó el proceso de captación de las gestantes, la aplicación adecuada de los aspectos éticos y del consentimiento informado, el llenado correcto de los FRC, el proceso de colecta de muestras a nivel del policlínico, su almacenamiento en el CPHEM y su envío al LNR.

Al concluir, se recomendó un monitoreo interno o externo más extenso en un término de dos meses, que abarcara otros sitios de reclutamiento, toma de muestras y datos, donde se revisaran todos los aspectos analizados en el último reporte.

El proyecto cubano tomó ventaja de la estructura, solidez y características del SNS, de los programas e instituciones relacionados con este tema (PAMI, CNGM e IPK), así como la amplia y fuerte vigilancia del bienestar de la mujer durante el embarazo y su recién nacido.

Las reuniones periódicas con las autoridades de salud involucradas en el proyecto permitieron tomar decisiones oportunas para la adecuada ejecución del mismo. La captación de las gestantes comenzó en marzo de 2018. Una vez captada la embarazada, se le realizó un seguimiento periódico por parte del médico y la enfermera de familia. Las ecografías y la toma de muestras periódicas se realizaron en el policlínico. En el CPHEM se recibieron las muestras para el estudio

de VZIK en suero y orina, así como las colectadas después del parto (tanto de mujeres como de los niños) y se enviaron al LNR, el cual emitió los resultados al CPHEM y este a cada área de salud.

Durante el período de estudio (marzo de 2018 – enero de 2020) se captaron 343 embarazadas y un total de 289 niños. De estos, 189 el 65,4 % (Grupo A de niños) corresponden a hijos de la cohorte prospectiva de embarazadas (Grupo I). Estos niños fueron seguidos durante los dos años posteriores al nacimiento. La captación comenzó a partir de junio de 2019 y sus madres representan el 55,1 % del total de embarazadas incluidas en el proyecto. La edad de los niños al momento de ser incluidos en el estudio osciló entre las 72 y 120 horas de nacidos. Del total de niños reclutados en este grupo, 93 eran masculinos y 96 femeninos.

Adicionalmente fueron captados 100 niños más, hijos de madres con una infección confirmada por VZIK durante el embarazo del (Grupo B-71 y del Grupo C-29) como parte de la vigilancia de zika realizada en el municipio entre los años 2016-2017. La edad de los niños al momento de la captación fluctuó entre 12 y 18 meses con una media de 15 meses y una mediana de 16 meses. De estos niños 50 eran masculinos y 50 eran femeninos.

Este reporte es escrito y aún se analizan los datos de las embarazadas y los niños recogidos en los FRC, incorporados a la base de datos internacional Redcap.

La epidemia regional de zika demostró el efecto teratógeno de este arbovirus. Los reportes iniciales de la Polinesia Francesa y después de Brasil, alertaron al mundo de esta nueva situación.<sup>(11,28)</sup> Estudios recientes sugieren que el riesgo de microcefalia se concentra en embarazos donde la infección ocurre durante el primer trimestre.<sup>(27,29,30)</sup> El seguimiento de cohortes de gestantes en diferentes países ha evidenciado que la microcefalia representa la punta del iceberg,<sup>(28,35)</sup> pues se han observado efectos más devastadores, cuando esta se acompaña de

otros daños como: anomalías y malformación cerebral, anomalías oculares, defectos del tubo neural, artrogriposis, sordera congénita, entre otros.<sup>(28)</sup> Por todo esto resulta de vital importancia cuantificar la repercusión de una infección durante el embarazo.

## Conclusiones

Los datos aportados por este estudio en el municipio Cienfuegos, permitirán estimar el riesgo de microcefalia y de otras anomalías congénitas; su relación con el tipo de infección (sintomática o asintomática) y la edad gestacional, así como ahondar en las características clínicas del Síndrome de zika congénito. Se podrá comparar este fenómeno entre los países que siguen el mismo protocolo de investigación en escenarios epidemiológicos e inmunológicos diferentes.

Aunque el universo estudiado fue pequeño como para asegurar que los resultados que reportemos son el reflejo de lo ocurrido en el país, serán de importancia en la caracterización de la epidemia cubana, particularmente el impacto negativo en la embarazada y el producto de la concepción. Lo que beneficiará el SNS, pues estará mejor preparado frente a futuros brotes de la enfermedad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Xavier Nicolás De-Lamballerie de la universidad Aix Marseille, de Marsella, Francia por la invitación directa a IPK a participar del objetivo<sup>(1)</sup> del paquete de trabajo 1 (WP1) del proyecto multicéntrico ZIKAlliance, a la UE por el financiamiento para su ejecución a partir de los llamados realizados

para enfrentar el Zika. También al doctor Pedro Ariel Martínez Rodríguez por su guía y acertadas recomendaciones, a Yusimi Grant, la Lic. Emidalis Santana, doctoras Ana Ibis Rodríguez, Alicia Valedon Silvera y Midaimys Cobo Batista por su participación y acompañamiento. En general a todos los que en el transcurso de esta investigación han intervenido pertinentemente. Su contribución ha favorecido el buen desarrollo de la misma.

## Referencias Bibliográficas

1. Gorshkov K, Shiryayev SA, Fertel S, Lin YW, Huang CT, Pinto A, et al. Zika Virus: Origins, Pathological Action, and Treatment Strategies. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:3252. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330993/>]
2. Rossi SL, Ebel GD, Shan C, Shi P-Y, Vasilakis N. Did Zika Virus Mutate to Cause Severe Outbreaks? *Trends Microbiol*. 2018;26(10):877-85. [Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903417/>]
3. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Archives of medical research*. 2002;33(4):330-42. [Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234522/>]
4. OMS/OPS. Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 25 de agosto de 2017: 20 de septiembre 2017; 2017 [Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es)]
5. Ramírez-Rayón E, Ávalos-Ríos J, García-Jiménes F, Blancas-Cervantes J, Añorve-Clavel D, García-Cuevas E, et al. Síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika. *Medicina interna de México*. 2018;34(5):667-77. [Disponible en: ]

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662018000500002](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000500002)

6. Guarner J, Hale GL. Four human diseases with significant public health impact caused by mosquito-borne flaviviruses: West Nile, Zika, dengue and yellow fever. *Seminars in diagnostic pathology*. 2019;36(3):170-6. DOI:

10.1053/j.semdp.2019.04.009. [Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31006554/>

7. PLISA O. Reporte de casos acumulados, Zika [Disponible en:

<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/zika-weekly-es/>.

8. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, *et al*. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA pediatrics*. 2017;171(3):288-95.

doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982. [Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2579543>

9. OMS. Declaración de la OMS emergencia de salud pública de importancia internacional sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. 1ro de febrero de 2016 [Disponible en:

<https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/virus-zika-comit%C3%A9-emergencias-organizaci%C3%B3n-mundial-salud-declara-fin>.

10. Caicedo M, Méndez W, Tápiá P. Complicaciones en neonatos de madres diagnosticadas de Zika en el distrito 09D01 zonal 8 de salud de la ciudad de Guayaquil. *Enfermería Investiga*. 2020;5(4):32-9. [Disponible en:

<https://doi.org/10.31243/ei.uta.v5i4.974.2020>

11. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, *et al*. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. (1474-547X (Electronic)) [Disponible en:

[https://doi:10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(16)00651-6)

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00651-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00651-6/fulltext)

12. Avelino-Silva VI, Mayaud P, Tami A, Miranda MC, Rosenberger KD, Alexander N, et al. Study protocol for the multicentre cohorts of Zika virus infection in pregnant women, infants, and acute clinical cases in Latin America and the Caribbean: the ZIKAlliance consortium. (1471-2334 (Electronic)) [Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4685-9>
13. MINSAP. ANUARIO ESTADÍSTICO DE CUBA La Habana2022 [2023:[Disponible en: <https://www.onei.gob.cu/node/20446>. .
14. MINSAP. Médicos y Enfermeras de la Familia: guardianes de la salud de su comunidad 2020 [updated Recuperado 29 de diciembre de 2022. [Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/destacan-relevancia-del-programa-del-medico-y-la-enfermera-de-la-familia-en-sus-38-años-de-creado/>
15. Guzmán MG, Vázquez S, Álvarez M, Pelegrino JL, Ruiz Amores D, Martínez PA, et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2019;71. [Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602019000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602019000100008)
16. MINSAP. Infomed, vigilancia en salud 2016 [updated 2023. Disponible en: <https://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/2016/03/02/primer-caso-importado-de-zika-en-cuba/>
17. Mesa-Castillo E. Prevalencia de la infección por el Virus del Zika en Cuba, febrero - diciembre de 2016 La Habana2017.
18. PAHO/WHO. Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas Cumulative cases, 2015-2017 Washington, D.C2017 [Disponible en: [www.paho.org](http://www.paho.org).

19. Vázquez S, Pérez Ab Fau - Ruiz D, Ruiz D Fau - Rodríguez R, Rodríguez R Fau - Pupo M, Pupo M Fau - Calzada N, Calzada N Fau - González L, et al. Serological markers during dengue 3 primary and secondary infections. J Clin Virol . 2005 Jun;33(2):132-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.013>. Epub 2004 Dec 18
20. Vazquez S, Sáenz E, Huelva G, Gonzalez A, Kourí G, Guzmán MG. Detección de IgM contra el virus del dengue en sangre entera absorbida en papel de filtro. Rev Panam Salud Pública 1998;3(3):174-8. [Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/8991>]
21. Lanciotti RS, Kosoy Ol Fau - Laven JJ, Laven Jj Fau - Velez JO, Velez Jo Fau - Lambert AJ, Lambert Aj Fau - Johnson AJ, Johnson Aj Fau - Stanfield SM, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis . 2008 Aug;14(8):1232-9. doi: 10.3201/eid1408.080287. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600394/>]
22. Espinosa MCS, Lauzurique ME, Alcázar VRH, Pacheco BLC, Lubián M, Cala DC, et al. [Maternal and child health care in Cuba: achievements and challenges Cuidados de saúde materno-infantil em Cuba: conquistas e desafios]. (1680-5348 (Electronic)).
23. Mancheco T, Rojas B, Lantigua C, Benitez C, Suárez B, Monzón B. Manual de normas y procedimientos. Servicios de genética médica en Cuba. In: Pantoja IJQ, editor. La Habana: ECIMED; 2017. p. 1-2.
24. Y. MC. Temas de obstetricia para la atención primaria de salud. La habana: Editorial de ciencias Medicas ECIMED; 2019.
25. Robaina Castellanos GR, Riesgo Rodríguez SdlC. Propuesta de programa de seguimiento de recién nacidos de alto riesgo en Cuba. Revista Médica Electrónica. 2011;33:645-55.



26. Morilla Guzmán AA, Álvarez Fumero R. Recomendaciones para la atención a hijos recién nacidos de madres con diagnóstico de virus Zika en Cuba. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017;89:1-14.
27. Eggo Rm Fau - Kucharski AJ, Kucharski AJ. Expected Duration of Adverse Pregnancy Outcomes after Zika Epidemic. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jan; 24(1): 127–130.  
<https://doi:10.3201/eid2401.170482>. [Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749473/>
28. Vhp L, Aragão MM, Pinho RS, Hazin AN, Paciorkowski AR, Penalva de Oliveira AC, *et al*. Congenital Zika Virus Infection: a Review with Emphasis on the Spectrum of Brain Abnormalities. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020; 20(11): 49. Published online 2020 Sep 3. [https://doi: 10.1007/s11910-020-01072-0](https://doi:10.1007/s11910-020-01072-0).
29. Langman ST. *Embriología médica*. 14 ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2019.
30. Aragao MFVV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, Petribu NCL, Castillo M, van der Linden V, *et al*. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus "Iceberg"? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1427-34. <https://doi:10.3174/ajnr.A5216>  
[Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7959892/>

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de autoría

*Conceptualización:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mayling Álvarez Vera, Maria G. Guzmán, Eric Martinez, Thomas Jaenish.

*Análisis formal:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mislady Figal, Mayling Álvarez Vera, Maria G. Guzmán.

*Investigación:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mayling Alvarez, Dianeya Mendoza, Inés C. Otero.

*Metodología:* Maria G. Guzmán, Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mayling Álvarez, Thomas Jaenish.

*Administración del proyecto:* Maria G. Guzmán, Eric Martínez.

*Recursos:* Diana Ferriol Dorticós, Inés C. Otero, Maritza Rodríguez Gavin, Roberto Álvarez Fumero, Francisco Durán, Mercedes Piloto, Ileana Morales.

*Supervisión:* Maria G. Guzmán, Mayling Álvarez, Belkys Galindo, Eric Martinez.

*Validación:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós

*Visualización:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mayling Alvarez, Maria G. Guzmán.

*Redacción – borrador original:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mayling Alvarez, Maria G. Guzmán.

*Redacción – revisión y edición:* Silvia Serrano Álvarez, Diana Ferriol Dorticós, Mayling Álvarez, Maria G. Guzmán.