



FACTORES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN RECIÉN NACIDOS DE MADRES CON ZIKA

AUTORES

LESLY MILENA GUASMAYAN CRUZ
ANGÉLICA MARÍA QUIROGA ROJAS

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ D.C

2018



FACTORES ASOCIADOS A MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS DE MADRES CON ZIKA

Trabajo de investigación para optar al título de
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

Presentado por

LESLY MILENA GUASMAYAN CRUZ
lesly.guasmayan@urosario.edu.co
ANGÉLICA MARÍA QUIROGA ROJAS
angelica.quiroga@urosario.edu.co

Tutor Temático
IGNACIO ZARANTE, MD, PhD

Tutor metodológico
CARLOS TRILLOS MD, MSc

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ DC

2018

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradecemos a Dios por habernos permitido culminar con éxito la tesis de esta maestría, a nuestras familias por el apoyo incondicional durante este tiempo de estudio, a la Universidad del Rosario – CES, los profesores y asesores gracias por sus enseñanzas y tiempo dedicado.

A la Secretaria Distrital de Salud por la confianza brindada y el facilitamiento de la información para el desarrollo de este trabajo.

Tabla de contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.2 JUSTIFICACIÓN	12
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 ZIKA	14
2.2 PRESENTACIÓN CLINICA DE LA ENFERMEDAD	18
2.2.1 CASO SOSPECHOSO:.....	19
2.2.2 CASO CONFIRMADO POR CLINICA	20
2.2.3 CASO CONFIRMADO POR LABORATORIO	20
2.2.4 CASO DESCARTADO.....	20
2.3 MALFORMACIONES CONGENITAS	22
2.3.1 MICROCEFALIA:	25
2.3.2 ANENCEFALIA:.....	26
2.3.3 CRANEOORRAQUISQUISIS	26
2.3.4 INIENCEFALIA:	27
2.3.5 ESPINA BÍFIDA:.....	27
2.3.6 ENCEFALOCELE:	27
2.4 FACTORES DE RIESGO	28
3. HIPOTESIS	30
4. OBJETIVOS	31
4.1 GENERAL	31
4.2 ESPECÍFICOS.....	31
5. METODOLOGÍA	32

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	32
5.3 POBLACIÓN	34
5.4 DISEÑO MUESTRAL	35
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	36
5.6 TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN.....	42
5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	42
5.6.2 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	43
5.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	43
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.....	44
6. CONSIDERACIONES ETICAS	46
7. RESULTADOS.....	48
7.1 COMPARACION DE VARIABLES CUANTITATIVAS ENTRE MALFORMADOS Y NO MALFORMADOS.	55
7.2 ANALISIS BIVARIADO.....	56
7.3 MODELO MULTIVARIADO	57
8. DISCUSION	58
9. LIMITACIONES.....	69
10. CONCLUSIONES.....	70
11. RECOMENDACIONES	71
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	72

Lista de Figuras

FIGURA 1. CRONOLOGÍA DEL VIRUS ZIKA EN EL MUNDO.	16
FIGURA 2. CASOS NOTIFICADOS ENTRE OCTUBRE DE 2015 Y JULIO DE 2017 AL SIVIGILA BOGOTÁ.....	17
FIGURA 3. GESTANTES NOTIFICADAS ENTRE OCTUBRE DE 2015 Y JULIO DE 2017 AL SIVIGILA BOGOTÁ.	18
FIGURA 4. PRINCIPALES MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	25
FIGURA 5. ESQUEMA DE BEBÉ CON MICROCEFALIA (IZQUIERDA) Y PERÍMETRO CEFÁLICO NORMAL (DERECHA).	26
FIGURA 6. DIAGRAMA DE CASOS Y CONTROLES DE LA COHORTE DE GESTANTES CON INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA.	33
FIGURA 7. DIAGRAMA POBLACIONAL DE LA COHORTE DE GESTANTES INCLUIDA EN EL ESTUDIO.....	35
FIGURA 8. CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, AMBIENTALES Y CLÍNICAS.	37
FIGURA 9. FLUJOGRAMA DE CASOS Y CONTROLES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	48
FIGURA 10. LUGAR DE RESIDENCIA DE LAS GESTANTES DEL ESTUDIO...50	
FIGURA 11. DEPARTAMENTOS Y MUNICIPIOS DE RESIDENCIA DE LAS GESTANTES DEL ESTUDIO.....	51
FIGURA 12. DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA DE LA INFECCIÓN DE LAS GESTANTES DEL ESTUDIO.....	51

Lista de tablas

TABLA 1. CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	39
TABLA 2. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LA COHORTE DE GESTANTES, CASOS Y CONTROLES.....	49
TABLA 3. PRINCIPALES MUNICIPIOS Y DEPARTAMENTOS DE PROCEDENCIA DE LA INFECCIÓN DE GESTANTES.....	52
TABLA 4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS DE LA COHORTE DE GESTANTES, CASOS Y CONTROLES.....	53
TABLA 5. DESCRIPCIÓN DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SNC EN LOS NIÑOS DE MAMAS SOSPECHOSAS PARA LA INFECCIÓN POR VIRUS <i>ZIKA</i>	55
TABLA 6. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DEL ESTUDIO.....	56
TABLA 7. VARIABLES CLÍNICAS DE LAS GESTANTES RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.....	57

Lista de anexos

ANEXO 1. TABLA PARA CÁLCULO DEL PESO SEGÚN LA EDAD
GESTACIONAL. 79

ANEXO 2. FORMATO DE ENCUESTA TELEFÓNICA 80

ANEXO 3. PRIMEROS AUXILIOS PSICOLÓGICOS TELEFÓNICOS..... 81

ANEXO 4. CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA..... 82

Lista de siglas

- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OPS: Organización Panamericana de la Salud.
- SVIGILA: Sistema de Vigilancia en Salud Pública.
- MSPS: Ministerio de Protección Social.
- INS: Instituto Nacional de Salud.
- IU: Infección de vías urinarias.
- HTA: Hipertensión arterial.
- DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.
- CDC: Center for Disease Control and Prevention.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- SGB: Síndrome de Guillan Barré.
- RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa- tiempo real.
- RN: Recién Nacidos.
- ARL: Administradora de Riesgos Profesionales
- DE: Desviación Estándar
- IC: Intervalo de confianza

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) en mayo de 2015 emitieron a sus Estados Miembro una Alerta Epidemiológica de Infección por virus *Zika*, el mismo año en Octubre, fue publicada la circular externa 043 de 2015 para orientar la vigilancia, prevención y control ante la introducción del virus *Zika* en Colombia. El 1 de diciembre del 2015, la OMS emitió una alerta epidemiológica sobre la posible relación temporo-espacial de la enfermedad por Zika relacionada con el desarrollo de síndromes neurológicos (síndrome de Guillan Barré SGB, polineuropatías ascendentes entre otras alteraciones neurológicas similares) (1).

Zika se detectó en Colombia por primera vez en Octubre de 2015 posiblemente por un turista que arribó a Cartagena, posteriormente, en el departamento de Bolívar se confirmaron por laboratorio 9 casos en Cartagena y 85 en Turbaco y Zika así como Chikungunya llegaron para quedarse en Colombia(2,3).

Teniendo en cuenta que Bogotá, D.C se considera una ciudad no endémica para enfermedades de transmisión vectorial por no tener las condiciones climáticas de tipo tropical que requieren los vectores para el desarrollo de su ciclo evolutivo y posterior transmisión, pero sí tiene un riesgo latente relacionado con el desplazamiento a ciudades o poblaciones ubicadas por debajo de los 2200 msnm que además están muy cerca y son usadas como sitios de descanso los fines de semana y época de vacaciones, observando una alta notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) desde el inicio de la circulación viral en el mes de octubre del año 2015 hasta julio del 2017.

Debido a que la infección por virus *Zika* es una enfermedad reciente, y según estudios realizados se encontró que existe asociación entre el virus *Zika* y el desarrollo de malformaciones congénitas(4–6) surgió la necesidad del desarrollo de este proyecto para determinar los factores de riesgo socio-demográficos,

ambientales y clínicos a los que están expuestas las gestantes infectadas por el virus *Zika* y que puedan o no determinar que unos recién nacidos desarrollen malformaciones congénitas y otros no.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La realización de este proyecto contribuirá a generar conocimientos de los factores de riesgo asociados al desarrollo de malformaciones congénitas, que ayudaran al personal de salud y a las mujeres en edad fértil a crear medidas de prevención para evitar la exposición al virus *Zika* y por ende el desarrollo de malformaciones congénitas en los recién nacidos.

Es muy importante conocer los factores de riesgo debido a que este año en comparación con la media histórica anual esperada (140 casos por año), se ha presentado un aumento de malformaciones congénitas, durante el año 2016 y hasta julio de 2017 en Colombia se notificaron 171 casos confirmados de microcefalia asociados al virus *Zika*, 430 descartados y 543 en estudio para la asociación de la enfermedad (7). La frecuencia de malformaciones congénitas reportadas en tres ciudades de Colombia fue del 3.12% (8).

Adicionalmente, al conocer dichos factores de riesgo se disminuirán tanto las tasas de mortalidad fetal como las tasas de morbilidad materna, generando también una disminución en los costos para las familias y para las entidades prestadoras de salud.

El desarrollo de este estudio aportará evidencia a la comunidad científica, para poder tomar decisiones para manejos clínicos de la enfermedad, así como creación de programas de promoción y prevención enfocados a los factores de riesgos asociados al desarrollo de anomalías congénitas en gestantes expuestas al virus *Zika*.

Adicionalmente esta información dará paso a que a futuro se pueda incluir esta enfermedad en el plan decenal de salud pública y ayudara a la actualización de la normatividad propuesta por el ministerio de la protección social (MSPS) y el Instituto Nacional de Salud (INS) al aportar evidencia científica de cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas del Sistema Nervioso Central (SNC) en recién nacidos de gestantes infectadas con el virus *Zika*.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores sociodemográficos, ambientales y clínicos asociados al desarrollo de malformaciones congénitas del SNC en recién nacidos de gestantes infectadas por el virus *Zika*?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ZIKA

El virus *Zika* pertenece a la familia de los Flavivirus y es de ARN cadena sencilla y se han descrito principalmente dos linajes el asiático y el Africano (9). Entre los Flavivirus, se incluyen también los causantes de dengue, Chikungunya, fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa, y encefalitis transmitida por garrapatas y Nilo occidental. Este virus se trasmite por el mosquito *Aedes aegypti*, pero también se ha reconocido como transmisor por vía sexual (10). Es una enfermedad febril, zoonótica emergente, se presenta con un curso agudo, benigno y auto limitado; es de origen selvático (10).

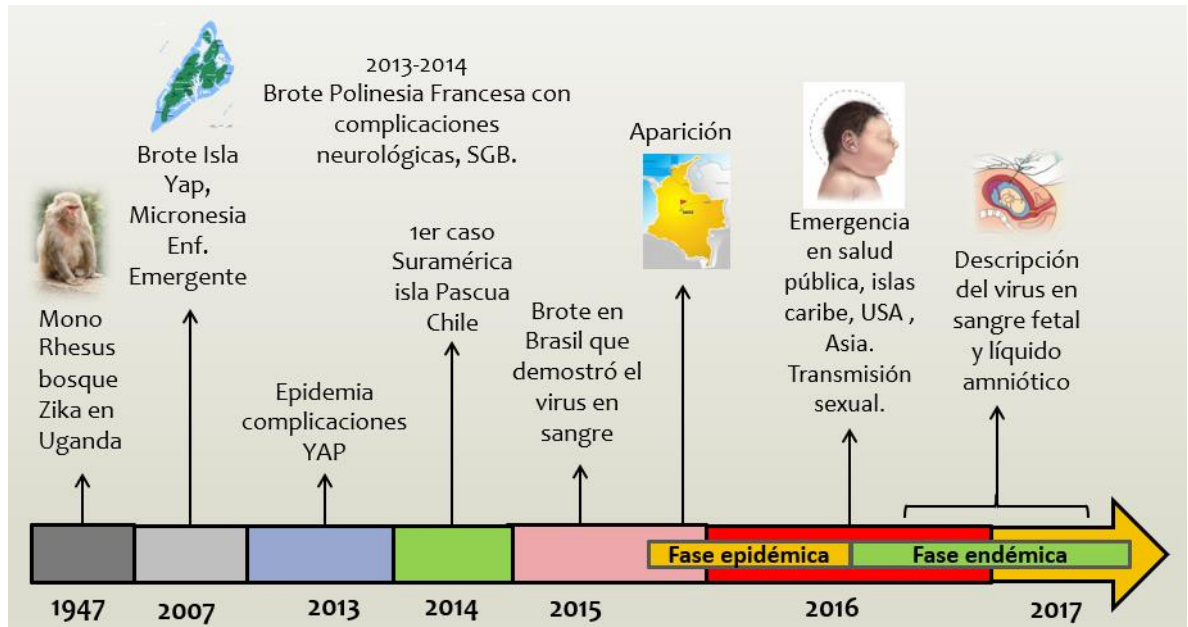
En el año 1947, se aisló por primera vez el virus del *Zika* en el Bosque *Zika*, Uganda, se realizó durante un programa de investigación de fiebre amarilla donde se alojaron los monos Rhesus en jaulas como centinelas en la selva tropical, un mono que presento fiebre se le tomo muestra de sangre y se aisló el virus, aunque estaba estrechamente relacionado con el virus de la fiebre amarilla, pero no era el mismo virus (11). Desde mediados de 1950, se han encontrado hallazgos de estudios sero-epidemiológicos, sugiriendo una alta prevalencia de *Zika* virus IgG en el Oeste, centro y este de África, con un 60% de personas expuestas previamente al virus. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es complicada debido a que se presenta una importante reactividad cruzada con los ensayos serológicos del virus *Zika* con el virus del dengue y fiebre amarilla que son de la misma familia (12).

En el año 2007, se reconoció como una enfermedad emergente al presentarse un brote en la isla de Yap con 49 casos. En el 2013 se presentó una epidemia con 10.000 casos, 70 graves con complicaciones neurológicas SGB y meningoencefalitis (2).

En el 2013 – 2014, a través de un brote en la Polinesia Francesa se relacionaron las infecciones con *Zika* con el aumento en la incidencia del SGB, síndromes neurológicos y otras complicaciones (13). En el 2014 fue identificado el primer caso en Suramérica, en la isla de Pascua en Chile. En América se ha identificado transmisión autóctona confirmada por el laboratorio en Barbados, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, El salvador, Guyana Francesa, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, Surinam y Venezuela. En el 2015 como consecuencia de un brote de una enfermedad en Camaçari, Bahía, Brasil caracterizada por fiebre, erupción maculopapular, dolor muscular, articular y conjuntivitis, demostrando con pruebas serológicas infección por virus del *Zika*, el mismo año en Ciudad de Natal, Rio Grande al norte de Brasil, a unos 1000 km de distancia se presentaron casos por el virus del *Zika* (14). A finales del 2015 se confirma la aparición del virus en Colombia (15). En el 2016 se declara la emergencia en salud pública y se confirman los primeros brotes de transmisión en las islas del Caribe, USA y Asia con circulación continua en el pacífico, además se confirma la transmisión sexual por presencia del virus en semen. Inician los primeros estudios ensayos clínicos de vacunación fase 1. A principio del 2017 citan las primeras descripciones de la presencia del virus *Zika* en sangre fetal y líquido amniótico (16).

En Colombia la fase epidémica de la enfermedad inició en la semana epidemiológica 42 del 2015 y se cerró en la semana 28 del 2016, dando inicio a la fase endémica de la enfermedad. De los 1122 municipios registrados por el DANE, se encontró que en 800 municipios hay casos entre confirmados por laboratorio (554) y sospechosos (246) para la circulación del virus *Zika* (7).

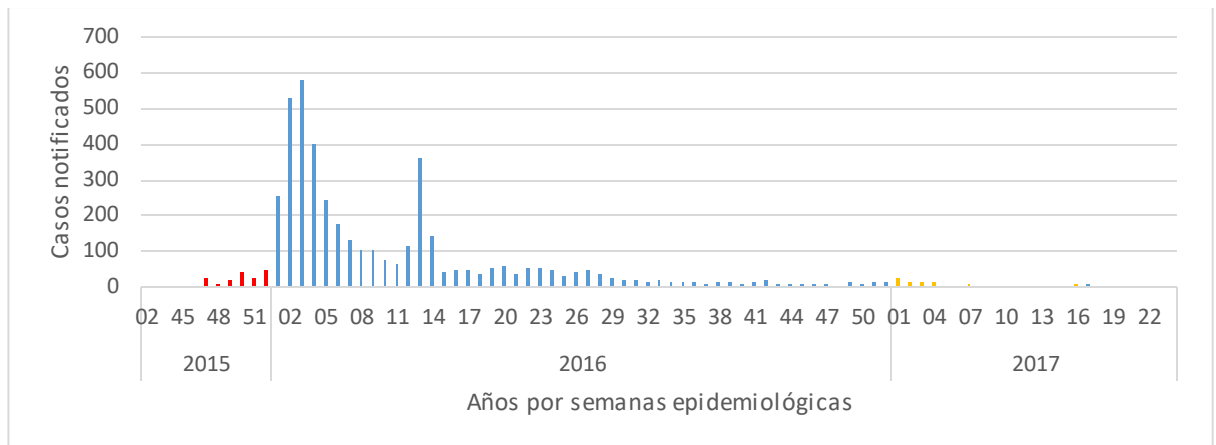
Figura 1. Cronología del virus Zika en el mundo.



Fuente: Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. The Lancet. Noviembre de 2017; 390(10107):2099-109.

La notificación en Bogotá inició en octubre de 2015 y hasta junio de 2017 se habían notificado 4559 casos (ver figura 2), de los cuales 260 son sospechosos (5,7%), 3961 son casos confirmados ya sea por clínica o por laboratorio (86,9%) y 338 casos fueron descartados (7,4%) de los cuales 456 fueron gestantes (ver figura 3), el 10,1% de estas fueron sospechosas, el 66% fueron confirmadas por laboratorio o por clínica y el 23,7% fueron descartadas del evento. Durante el periodo evaluado se notificaron 87 menores de 1 año con diferentes malformaciones congénitas en la base de Zika (17).

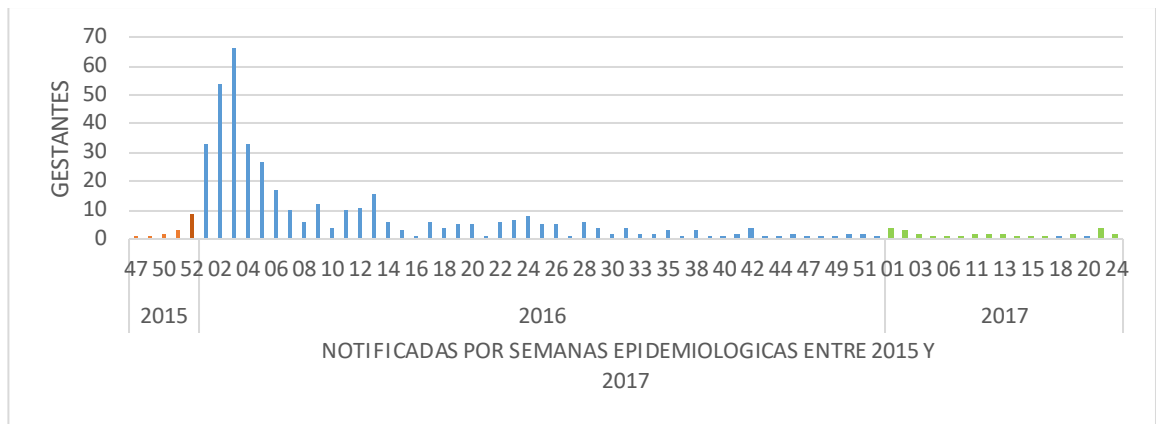
Figura 2. Casos notificados entre octubre de 2015 y julio de 2017 al SIVIGILA Bogotá.



Fuente: SIVIGILA Distrital, octubre de 2015 - junio 2017, Bogotá D, C.

La asociación entre el virus *Zika* en las madres durante el embarazo y la microcefalia se basa en las pruebas epidemiológicas y de laboratorio, debido al aumento entre la infección de dicho virus y el número de bebés nacidos con microcefalia, se realizó un ensayo de reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa en muestras de líquido amniótico de mujeres embarazadas con fetos micro cefálicos, se detectó genoma del virus *Zika* en muestras de sangre y tejidos de un recién nacido. En un experimento en animales se demostró que el virus *Zika* puede causar la muerte de las células neuronales y mayor frecuencia de anomalías detectadas por ultrasonografía en mujeres con infección del virus *Zika* (18). La muerte de las células neuronales según la evidencia científica, está dada por la infección de las células progenitoras neuronales que sufren apoptosis celular por el aumento de la caspasa 3 mediado por la infección del virus *Zika* produciendo una regulación anormal del ciclo celular llevando a un crecimiento atenuado de la población (19).

Figura 3. Gestantes notificadas entre octubre de 2015 y julio de 2017 al SIVIGILA Bogotá.



Fuente: SIVIGILA Distrital octubre de 2015- junio 2017, Bogotá D, C

2.2 PRESENTACIÓN CLINICA DE LA ENFERMEDAD

La sintomatología de la enfermedad se desarrolla en 1 de cada 5 personas infectadas y es a veces inespecífica confundiéndose con otros síndromes febriles. Según la OMS/OPS, los síntomas duran de dos a siete días e incluyen fiebre, hiperemia conjuntival (ojos rojos), cefalea, mialgias, artralgias, rash, edema en miembros inferiores y malestar general. El período de incubación va de 1 a 12 días con un promedio de 3 a 7 días después de la picadura del mosquito hembra del *Aedes aegypti* o transmisión del virus por otras vías y se presenta en personas que no han estado expuestas anteriormente al virus y se trasladaron a zonas endémicas de la enfermedad. Entre los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta están Dengue, Chikungunya y Sarampión (2).

Para la vigilancia de esta enfermedad, la OMS, OPS, MSPS dan la directriz de elaborar un protocolo de vigilancia en Salud Pública el cual es emitido a finales del 2015 por el Instituto Nacional de Salud en el cual se dan las siguientes definiciones epidemiológicas, mismas que hacen parte fundamental para la recolección de información para este proyecto (2).

2.2.1 CASO SOSPECHOSO:

- “Población a riesgo (neonatos, menores de 1 año, gestantes en cualquier trimestre, personas con 65 años y más y/o con co-morbilidades): persona que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2 grados centígrados y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general; y que haya estado en lugares a menos de 2200 msnm, y/o en países con o sin circulación confirmada de este virus. Estas personas ameritan la toma de muestra de suero en los tiempos establecidos para confirmación o descarte por laboratorio del virus *Zika* sin excepción” (2).
- “Población general procedente del extranjero: persona que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2 grados centígrados y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, artralgias o mialgias y cefalea o malestar general y que haya estado en lugares a menos de 2200 msnm, y/o en países con o sin circulación confirmada de este virus. Estas personas ameritan la toma de muestra de suero para confirmación por laboratorio del virus *Zika* sin excepción” (2).
- “Población general procedente de municipios sin transmisión de *Zika* confirmada: persona que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2 grados centígrados y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, prurito, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general, y que haya estado en lugares a menos de 2200 msnm. Se tomarán muestras para confirmación diagnóstica según cálculo de muestra en áreas sin confirmación de circulación viral” (2).

2.2.2 CASO CONFIRMADO POR CLINICA

- “Población general y población a riesgo (neonatos, menores de 1 año, gestantes en cualquier trimestre, personas con 65 años y más y/o con co-morbilidades) procedente de municipios con transmisión de *Zika* confirmada: Persona que haya estado en los últimos 15 días antes del inicio de síntomas en lugares a menos de 2200 msnm, con confirmación de circulación autóctona del virus *Zika*, y que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2 grados centígrados y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, prurito, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general” (2).

2.2.3 CASO CONFIRMADO POR LABORATORIO

- “Caso sospechoso con resultado positivo para *Zika* mediante RT-PCR *Zika*, realizada en el Laboratorio Nacional de Referencia de Virología de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud, o centros colaboradores designados por el INS” (2).

2.2.4 CASO DESCARTADO

- “Caso sospechoso al que se le tomó muestra para laboratorio dentro de los tiempos establecidos para la detección del virus y presentó resultados negativos para *Zika*” (2).

La prueba de oro para confirmación diagnóstica en fase aguda es RT-PCR, a partir de suero (primeros cinco días luego de la aparición de signos y síntomas). A la fecha no existen estuches comerciales para serología y las pruebas del CDC de

Elisa para detección de anticuerpos IgM e IgG presentan un alto grado de reacción cruzada con otros Flavivirus como el dengue y la fiebre amarilla, por lo que son poco recomendados para la confirmación del virus *Zika* en la fase convaleciente (2,13,20).

Desde el inicio de la epidemia y hasta Julio de 2017 se ha visto el incremento de casos de microcefalia y otras anomalías congénitas que se han reportado en Brasil y Pernambuco por lo cual la OMS lanza alertas epidemiológicas para el abordaje de las gestantes expuesta al virus *Zika* y a partir de lo cual se elaboran definiciones de caso para su manejo (21):

“Caso sospechoso de síndrome congénito asociado a infección por virus *Zika*
Recién nacido vivo que presente:

- Microcefalia (medida de perímetro cefálico por debajo de <2 desviaciones estándar a las 24 horas postparto, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo.
- Alguna malformación congénita del SNC y cuya madre, durante el embarazo: Haya tenido antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del *Zika*, o haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del *Zika*” (21).

“Caso probable de síndrome congénito asociado a infección por *Zika*:

- Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del *Zika*.
- Presente alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras posibles causas conocidas.

- Cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo o haya sido transfundida, trasplantada o tenido un accidente laboral en los últimos 15 días” (21).

“Caso confirmado de síndrome congénito asociado a infección por *Zika*:

- Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus *Zika*; y en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus *Zika*, independiente de la detección de otros agentes” (21).

2.3 MALFORMACIONES CONGENITAS

Las malformaciones congénitas constituyen la segunda causa de muerte en menores de un año y representan el 14.6% del total; las del SNC provocan el 3.6% y en más del 50% de los casos se desconoce la causa de dichas malformaciones. Entre el 30-40% de las malformaciones son de origen genético donde las cromosómicas representan el 6% de los defectos, el 7.5% son multifactoriales, 20-30% ambientales, 5-10% causadas por fármacos y agentes químicos, 2% por infecciones, de igual forma por enfermedades maternas y agentes físicos (22).

En Colombia las malformaciones congénitas, representan la segunda causa de mortalidad en hombres y la primera en mujeres en niños menores de un año (23). En el 2010, el 20,83% de los menores de un año fallecieron a causa de malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (1).

En febrero de 2016, la OMS determinó una emergencia de Salud Pública por la importancia entre el presunto vínculo entre el virus *Zika* y la microcefalia. Se tomó la decisión que aquellas mujeres que se encontraran embarazadas y en edad fértil se les recomendaría evitar viajar a zonas endémicas, y debían usar preservativos

con parejas que regresaran de zonas donde se estaban presentando infecciones por el virus *Zika* (4).

Las anomalías congénitas también llamadas defectos de nacimiento, trastornos congénitos o malformaciones congénitas pueden ser de tipo estructural o funcional, como los trastornos metabólicos (OMS) y pueden ser en los órganos, sistemas o partes del cuerpo que se produce durante la vida intrauterina, y es causado por factores genéticos, ambientales o ambos, evidente antes del nacimiento, en el nacimiento o más tarde en la vida y son causados por diferentes factores de riesgo como socio económicos, demográficos, genéticos, infecciosos y ambientales (8,24).

La mayoría de defectos congénitos no tienen una causa conocida y ocurren sin que sea posible establecer una relación directa con algún evento prenatal sin embargo, clásicamente se han identificado causas genéticas, ambientales y multifactoriales (1). Los defectos congénitos tienen muchas formas de clasificación si son funcionales o estructurales o según su severidad o naturaleza. Los defectos congénitos funcionales ocurren cuando no hay una anomalía estructural visible y que principalmente son causados por deficiencia de enzimas o proteínas que no intervienen en embriogénesis sino en la función postnatal de órganos y sistemas (25).

La clasificación estructural cuando existe una anomalía morfológica en algún órgano, sistema o parte del cuerpo evidente o no al nacimiento y se subdividen en 3 grupos: según su patogénesis, su presentación clínica y órganos o sistemas afectados y por el impacto en la salud del niño (26).

Según su patogenia es cuando hay formación anormal de los tejidos durante la embriogénesis producida por un retardo o desvío del desarrollo que conlleva a una anomalía en la estructura de una sola región anatómica o de uno o varios órganos y a menudo se usa para generalizar las anomalías estructurales como en la espina bífida, hipospadia, microcefalia, polidactalia.

Deformación:

Cuando hay fuerzas inusuales sobre el tejido normal que producen una alteración de la forma o estructura de una parte que se ha diferenciado normalmente y generalmente ocurre en el tercer trimestre del embarazo después de la organogénesis o fuerzas mecánicas y pueden tener múltiples causas como problemas neuromusculares del feto; problemas intrauterinos entre ellos tenemos la luxación de cadera y deformidades en los pies (27).

Disrupción:

Por ruptura de tejidos normales secundario a la destrucción de una parte que se había formado normalmente y ocurre en el período fetal teniendo causas desconocidas que pueden ser genéticas o no genéticas y su patogénesis abarca la compresión de tejidos, hemorragias, trombosis que altera el suministro vascular a una estructura como en la amputación de dedos.

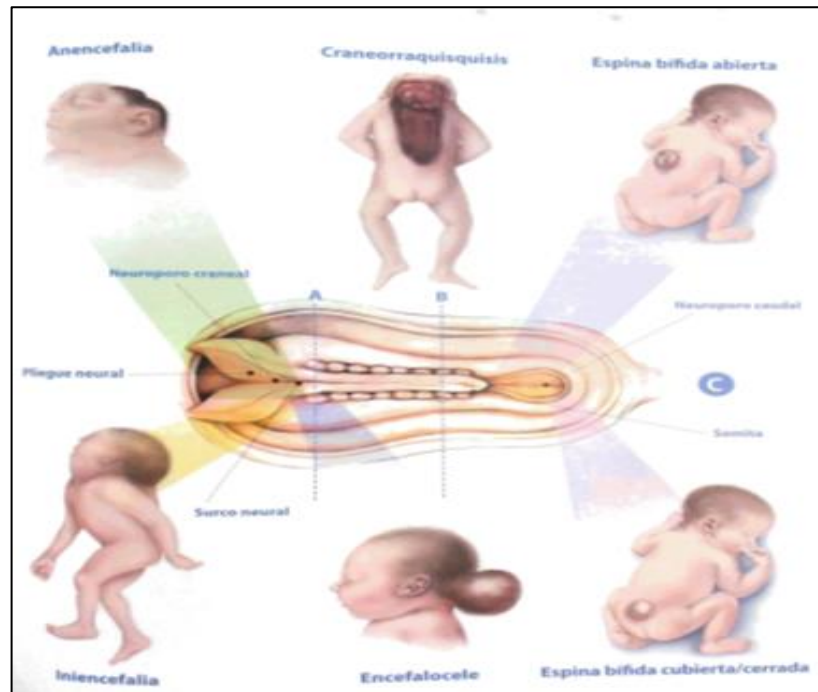
Displasia:

Por organización anormal de células en los tejidos que secundariamente produce alteraciones morfológicas y puede ser de causas desconocidas generalmente genéticas y su etiopatogenia es desconocida, dentro de este grupo se encuentran los nevus, acondroplasia, displasia ósea, etc. (27).

La clasificación de los defectos congénitos según el impacto en la salud del niño se dan en mayores, cuando se presentan anomalías que tiene consecuencias médicas y/o sociales, estéticas graves y requiere tratamiento o apoyo psicosocial y que requieren tratamiento y en menores cuando se presentan defectos que no tienen repercusiones serias para la vida del paciente desde el punto de vista médico, quirúrgico o psicológico (28).

En este estudio se tendrá en cuenta las malformaciones congénitas del SNC como lo son los defectos del tubo neural que afectan al encéfalo y la médula espinal y entre las que se encuentran más frecuentemente la microcefalia, anencefalia, craneoraquisquisis, iniencefalia, espina bífida y encefalocele (Ver figura 4).

Figura 4. Principales malformaciones congénitas del Sistema Nervioso Central.



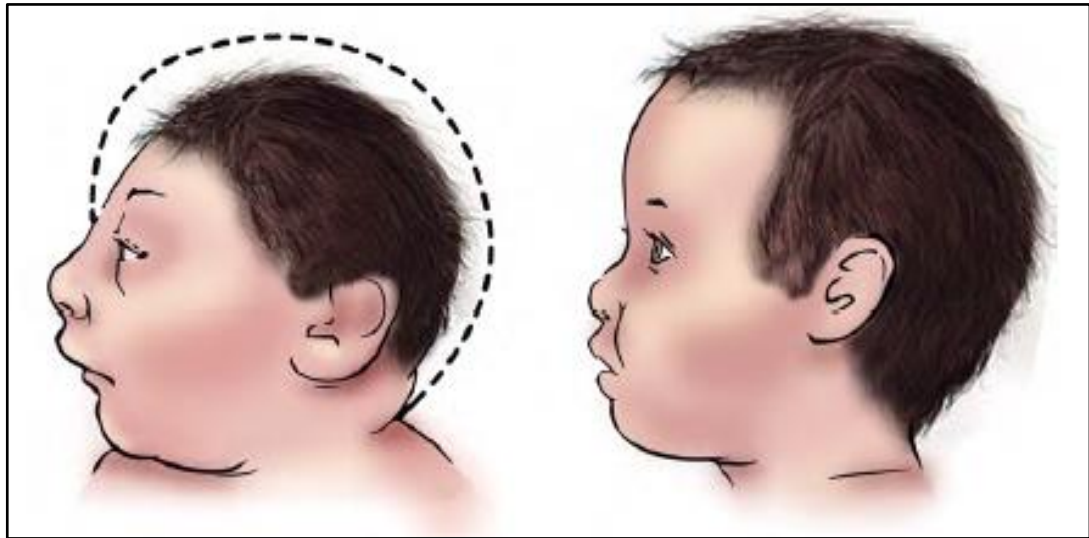
Fuente: OMS/CDC/ICBDDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; ISBN 9780243564760, 2015.

2.3.1 MICROCEFALIA:

Está caracterizada por una cabeza de tamaño muy inferior a la de los otros niños que tienen la misma edad y sexo (ver figura 5). Los problemas que pueden presentar son desarrollo de discapacidad que puede ser grave o leve. Las estimaciones de sus incidencias pueden llegar a ser muy variables debido a diferencias en las definiciones y entre las poblaciones, el diagnóstico de esta enfermedad congénita se puede hacer mediante una ecografía prenatal del feto, se realiza a final del segundo trimestre (alrededor de las 28 semanas). Otra forma de diagnosticar es midiendo el perímetro craneal en las primeras 24 horas de vida y se compara con los patrones de crecimiento de la OMS teniendo en cuenta un perímetro cefálico por debajo de las 3 Desviaciones estándar independiente de los hallazgos en la evaluación de la anatomía intracraneal. Para que el criterio

diagnóstico opere, es necesario hacer énfasis en la importancia de tener una buena estimación de la edad gestacional (29).

Figura 5. Esquema de bebé con microcefalia (izquierda) y perímetro cefálico normal (derecha).



Fuente: Microcefalia y/o anomalías cerebrales en el contexto de la emergencia por el virus Zika. RENAC-AR - UNICEF 2017

2.3.2 ANENCEFALIA:

Es la ausencia de encéfalo y bóveda craneal puede ser total o parcial. Se presentan dos términos para esta anomalía, la Holoanencefalia donde el defecto óseo se extiende a través del agujero occipital y afecta todo el cráneo y la meroanencefalia en la cual el defecto óseo se limita a la parte anterior del cráneo (27).

2.3.3 CRANEORRAQUISQUISIS:

Se caracteriza por anencefalia acompañada de un defecto óseo contiguo de la columna vertebral sin meninges que recubran el tejido nervioso (raquisquisis), puede limitarse a la región cervical o afectar todo el raquis (27).

2.3.4 INIENCEFALIA:

Es un raro y complejo defecto del tubo neural que causa retroflexión extrema de la cabeza combinada de forma variable con una encefalocele occipital o raquisquisis de la columna cervical y torácica; a diferencia de la anencefalia el cráneo siempre está cerrado (27).

2.3.5 ESPINA BÍFIDA:

Es un término general para designar un defecto raquídeo del tubo neural en el que parte de las meninges de la medula espinal o de ambas sobresale a través de la abertura de la columna vertebral, esta puede tener una complicación llamada Hidrocefalia. La espina bífida se puede presentar de 3 maneras diferentes que son el meningocele, mielo meningocele y el mielocelo (27).

2.3.6 ENCEFALOCELE:

Es una lesión quística pedunculada que sobresale a través de un defecto en el cráneo y puede contener meninges y tejido encefálico herniados (encefalocele o meningoencefalocele) o sólo meninges (meningocele craneal) (27).

Para la determinación de las malformaciones congénitas, la ultrasonografía es una herramienta decisiva en el diagnóstico prenatal, ya que permite identificar más temprano y con un alto nivel de certeza, las anomalías congénitas que generan gran discapacidad física y cognitiva, igual que las que son incompatibles con la vida extrauterina. En Colombia la interrupción voluntaria del embarazo en este tipo de situaciones es un derecho, por lo tanto, al realizarse este examen diagnóstico, se podrá reducir la tasa de mortalidad perinatal y morbilidad materna. Lo importante no es solo diagnosticar la anomalía, sino poder orientar en cuanto a seguimiento, pronóstico y posibles desenlaces (30).

2.4 FACTORES DE RIESGO

Según la OMS entre el 4% - 6% de los recién nacidos presentan alguna malformación debido a causas total o parcialmente genéticas (31), los factores genéticos pueden estar dados por mutaciones, variantes y estructura genómica, se han nombrado otros factores como los no genéticos, entre estos se encuentra el estilo de vida de la madre, la nutrición materna, enfermedades maternas, medicamentos, químicos ambientales, factores socioeconómicos (32), en las mujeres con edad igual o mayor a 35 años tienen un riesgo mayor de tener un hijo con alguna malformación congénita (33).

2.5 MARCO LEGAL

A raíz de la notificación de la epidemia del virus *Zika* por parte de la OMS, en mayo del 2016 en Colombia se empiezan a lanzar diferentes boletines de prensa, circulares y lineamientos para el manejo de esta epidemia, en cuanto a vigilancia, notificación, análisis, diagnóstico y manejo clínico de la enfermedad y sus complicaciones neurológicas como el hallazgo de microcefalia y otras malformaciones congénitas del SNC. Entre las circulares emitidas se encuentran las siguientes:

Circular 0043 de 2015: Instrucciones para la vigilancia en salud pública, atención clínica, prevención y control frente a la posible introducción del Virus *Zika* (ZIKV) en Colombia. **Circular 061 de 2015:** Para la vigilancia de la fiebre por virus *Zika* en su fase II epidémica y fortalecimiento de la prevención de la fiebre por virus *Zika* en grupos de riesgo. **Circular 063 de 2015:** Intensificación de la Vigilancia de defectos congénitos y muertes perinatales por defectos congénitos. **Circular 064 de 2015:** Notificación y control de los síndromes neurológicos con sospecha previa o confirmación de enfermedad por virus *Zika*. **Circular 002 de 2016: (MPS)** Lineamientos para la gestión de los planes de contingencia para fiebre *Zika* y atención clínica en embarazadas con infección por ZIKV y pacientes con

complicaciones neurológicas y recomendaciones especiales. Actualización de la circular 043 de 2015. **Circular 0004 de 2016:** Vigilancia y notificación de la enfermedad por virus *Zika* en gestantes. Recomendaciones adicionales sobre la notificación de síndromes neurológicos con sospecha previa de enfermedad por virus *Zika* y la vigilancia intensificada de muertes perinatales por defectos congénitos. **Circular 006 de 2016: (MPS)** Declaración de alerta hospitalaria · Enfermedad por virus *Zika*. **Circular 007 de 2016:** Vigilancia y notificación intensificada de los defectos congénitos con énfasis en microcefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central. **Circular 013 de 2016: (MPS)** Lineamientos para la provisión efectiva de métodos de anticoncepción a hombres y mujeres en edad fértil, DIRIGIDOS A POSTERGAR EL EMBARAZO en los 951 municipios por debajo de los 2.200 msnm, en planes de contingencia para fiebre *Zika*. Alcance a la Circular 002 de 2016. **Circular 014 de 2016: (MPS)** Orientaciones para la implementación de acciones de promoción de la salud, prevención, vigilancia y control de la epidemia por fiebre del virus *Zika* en el marco de los planes de acción en salud vigencia 2016. **Circular 020 de 2016:** Nuevos lineamientos para el fortalecimiento de la vigilancia por laboratorio del virus *Zika* en el territorio colombiano.

3. HIPOTESIS

Ho: No existe asociación entre los factores sociodemográficos, ambientales y clínicos para el desarrollo de malformaciones congénitas del sistema nervioso central en recién nacidos de madres infectadas por el virus *Zika*.

Ha: Existe asociación entre los factores sociodemográficos, ambientales y clínicos para el desarrollo de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres infectadas por el virus *Zika*

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Determinar los factores sociodemográficos, ambientales y clínicos asociados al desarrollo de malformaciones congénitas del SNC en recién nacidos de una cohorte de gestantes con infección por virus *Zika* en Bogotá.

4.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar socio-demográficamente la cohorte de gestantes con infección del virus *Zika* y los casos y controles.
- Determinar los factores sociodemográficos asociados a los recién nacidos con malformaciones o sin malformaciones del SNC de madres con infección del virus *Zika*
- Determinar los factores ambientales asociados a los recién nacidos con malformaciones o sin malformaciones del SNC de madres con infección del virus *Zika*.
- Determinar los factores clínicos asociados a asociados a los recién nacidos con malformaciones o sin malformaciones del SNC de madres con infección del virus *Zika*.
- Determinar las variables sociodemográficas, ambientales y clínicas que explican mejor el desarrollo de las malformaciones congénitas del SNC.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de enfoque metodológico cuantitativo, para establecer factores asociados al desarrollo de malformaciones congénitas del SNC en los recién nacidos de madres con infección de virus *Zika*.

5.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio analítico de casos y controles anidado a una cohorte definida de gestantes infectadas con virus *Zika* y diagnosticadas entre de octubre de 2015 y octubre de 2016. La cohorte de gestantes está compuesta por aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los casos se definieron como los recién nacidos vivos de cualquier peso que presenten uno o más defectos congénitos del SNC y se tomarán como controles los recién nacidos vivos no malformados al azar en el mismo periodo de tiempo provenientes de la cohorte de gestantes ya definida.

Por cada caso se seleccionarán 3 controles de forma aleatoria dentro de la cohorte y la información de las gestantes que ingresaron a la cohorte se obtuvo de las bases de datos de la Secretaria de Salud de Bogotá y del seguimiento telefónico de las gestantes con *Zika*.

Figura 6. Diagrama de casos y controles de la cohorte de gestantes con infección por virus Zika.



Fuente: Construcción propia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Eventos de infección por Virus *Zika* notificados a la Secretaria de Salud de Bogotá entre octubre de 2015 hasta Julio de 2017.
- Recién nacidos de madres gestantes con Virus *Zika* confirmadas por laboratorio diagnosticadas por PCR-RT.
- Recién nacidos de madres gestantes con Virus *Zika* confirmadas por clínica.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso central nacidos entre julio del 2016 y julio del 2017.
- Recién nacidos de madres gestantes que tengan antecedente de viaje o que hayan vivido en zonas de riesgo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Abortos espontáneos
- Casos con seguimiento telefónico fallido a las 3 veces

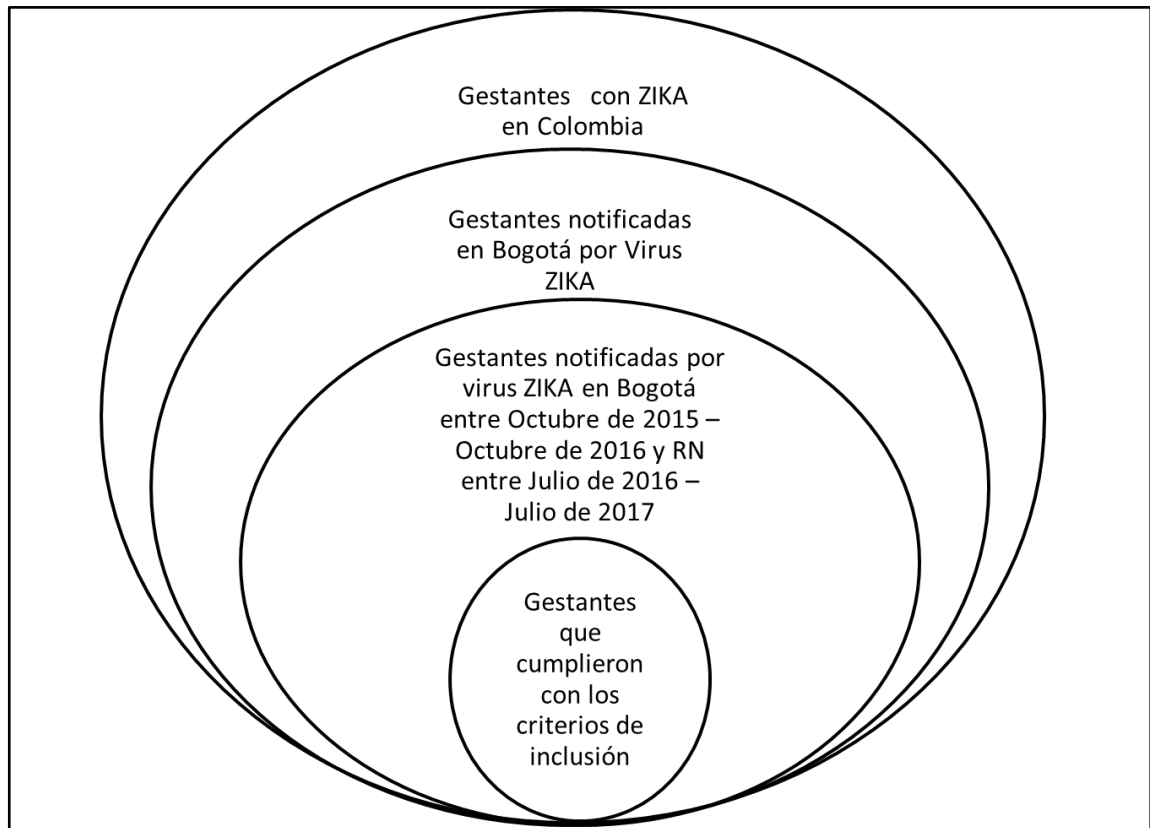
- Recién nacidos con defectos congénitos cuyas madres no se conozca el antecedente de viaje.
- Sin consentimiento informado (casos o madres que no consientan la llamada)
- Recién nacidos de madres gestantes con Virus *Zika* que hayan nacido con malformaciones diferentes a las del sistema nervioso central.

5.3 POBLACIÓN

Para la realización de este proyecto, se incluyeron todas las gestantes notificadas al sistema de información SIVIGILA Bogotá bajo el código 895 que según la Circular 061 de 2015 del INS define como casos confirmados por laboratorio a las gestantes que se les procesó la prueba RT-PCR realizada en el Instituto Nacional de Salud o en el Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud dentro de los cinco primeros días del inicio de síntomas y aquellas a las que no se les pudo tomar la muestra por no cumplir con los criterios establecidos para el procesamiento, se les revisaron los criterios clínicos (signos y síntomas) y epidemiológicos (antecedentes de viaje a zonas con circulación viral) y se dejaron como confirmadas por clínica.

Las gestantes incluidas en el estudio fueron aquellas notificadas en Bogotá, con afiliación en cualquier régimen de salud, residentes fuera y dentro de Bogotá entre Octubre de 2015 siendo el inicio de la epidemia por virus *Zika* en Bogotá (15,34) y octubre de 2016 tres meses después del cierre de la epidemia de *Zika* en Colombia, continuando con la endemia (35), para las gestantes infectadas por el virus *Zika*.

Figura 7. Diagrama poblacional de la cohorte de gestantes incluida en el estudio.



Fuente: Construcción propia

5.4 DISEÑO MUESTRAL

De la cohorte de gestantes con infección por virus *Zika* que cumplieron los criterios de elegibilidad se tomaron los neonatos ($n= 159$) que nacieron entre junio de 2016 y julio de 2017, de los cuales, 40 RN fueron casos (presencia de malformaciones congénitas del SNC) y 119 RN fueron controles (ausencia de malformaciones

congénitas). El periodo de nacimiento seleccionado corresponde al de la emergencia declarada por la epidemia de enfermedad por virus *Zika*.

Con el fin de determinar si el tamaño de muestra resultante fue el apropiado, se realizó un cálculo de tamaño de muestra para estudios de casos y controles no pareados en openepi, por el método de Fleiss (36) con los siguientes criterios:

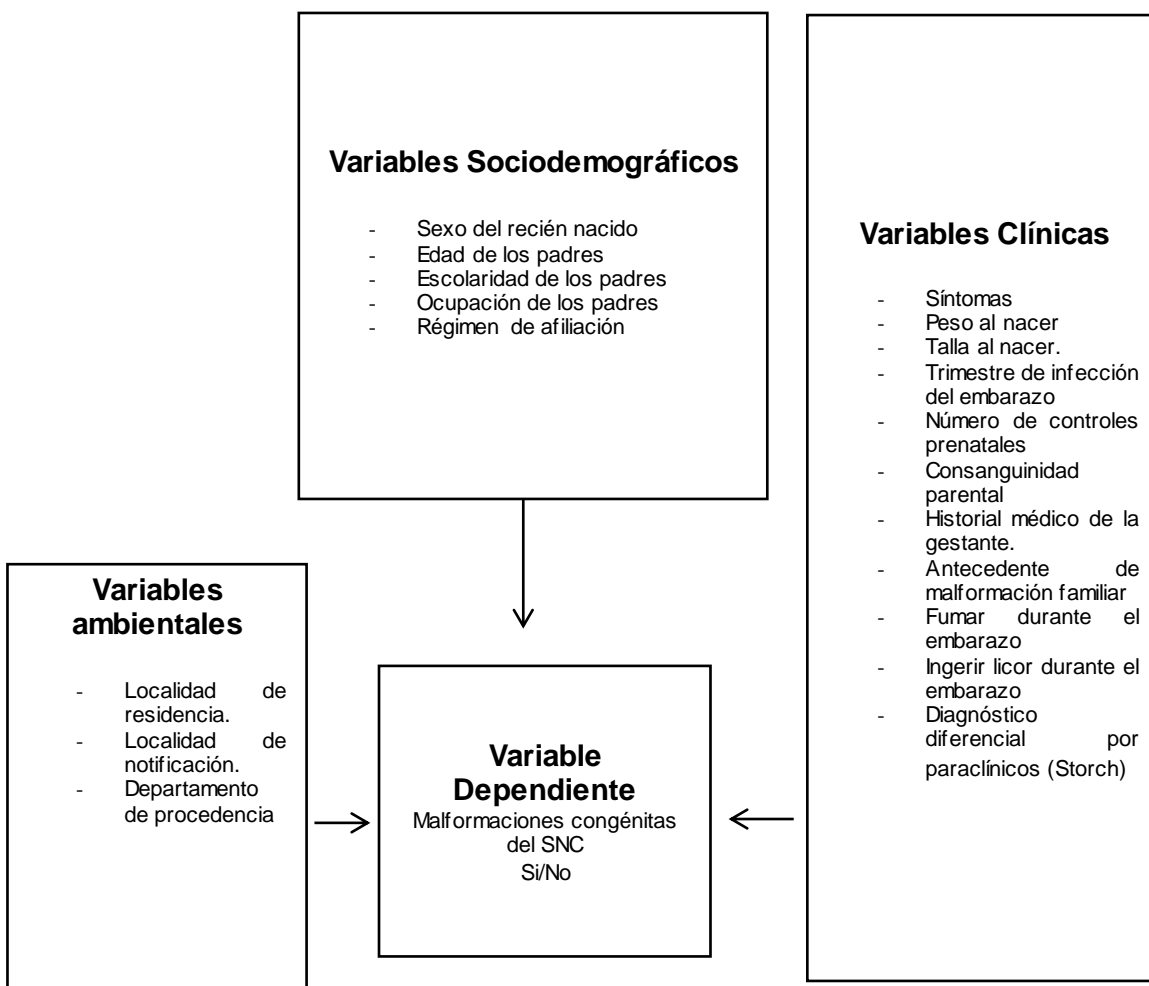
- Confianza = 95%
- Poder = 80%
- Razón caso: control = 1:3
- Proporción hipotética de controles con exposición = 15,7
- Proporción hipotética de casos con exposición = 42,11
- OR 3,77 de acuerdo al estudio de asociación entre infección por virus *Zika* y microcefalia congénita de Santa Rita (37).
- Para estudios de patologías con frecuencias de ocurrencias bajas como la microcefalia donde se presentan 3 casos por 10.000 nacimientos (38) se necesitarían aproximadamente 30.000 embarazadas expuestas y 30.000 no expuestas. Al estimar que la incidencia de microcefalia dentro de esta cohorte será mayor que la de la población general (tasa= 3/10.000 nacimientos) y para detectar un riesgo mínimo de 3 (OR=3), con un poder de la prueba del 80 y una confianza del 95%.

Con lo anterior se obtuvo que el número de casos necesarios sería de 30 RN y los controles 89 RN y en este estudio se obtuvo un tamaño de muestra de 159 de los cuales 40 fueron casos y 119 fueron controles de la cohorte de gestantes.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables utilizadas en este estudio se clasificaron en sociodemográficas, ambientales y clínicas, esta clasificación se muestra a continuación en la figura 8.

Figura 8. Clasificación de las variables sociodemográficas, ambientales y clínicas.



Fuente: Construcción propia

Para la obtención de variables se tuvo en cuenta lo siguiente:

En la variable dependiente presencia o ausencia de malformaciones congénitas del SNC, se tuvo en cuenta en primer lugar la base 895 del SVIGILA distrital y se complementó con las llamadas telefónicas realizadas a las gestantes posterior al parto.

La ocupación de las gestantes, se utilizó una clasificación como amas de casa y no amas de casa

La variable peso según la edad gestacional se determinó con las tablas de intergrowth-21st las cuales tienen en cuenta el peso del recién nacido en percentiles y la edad gestacional por semanas (ver anexo 1).

Para la recolección de la información de la variable STORCH se tuvo en cuenta los datos entregados por las madres durante la llamada telefónica, teniendo en cuenta que muchas de estas no tenían los resultados en físico de los exámenes que componen dicho examen, sin embargo, el personal médico que las atendió les informó que los resultados obtenidos fueron normales exceptuando aquellas madres que describieron resultados positivos para algún examen que compone el STORCH.

La variable perímetro cefálico se tuvo en cuenta inicialmente por SIVIGILA y luego mediante la llamada telefónica, sin embargo, por SIVIGILA no tenían la información ya que parte de la muestra fueron gestantes notificadas al momento de la infección y en las llamadas posteriores al nacimiento no todas las madres conocían esa información quedando diversos datos perdidos y varias de ellas daban datos no confiables o decían que era normal por lo cual se decide no tomarla para el análisis.

La variable historial médico de las gestantes estaba compuesta por diferentes diagnósticos clínicos referidos por las gestantes en el momento de la llamada, entre los que se encontraron diabetes, IUU, preeclampsia, HTA, hipotiroidismo, otras y sin enfermedades.

En cuanto a la consanguinidad parental, se tendrá en cuenta hasta el tercer grado de consanguinidad tanto de la madre como del padre ya que la prevalencia de nacimientos con trastornos congénitos y genéticos graves para niños de padres no emparentados es de 2 a 2,5 y para los hijos de primos hermanos o primos segundos, el riesgo aumenta entre 1 al 3-3,5% (39).

Para las variables fuma e ingesta de licor se les pregunto si habían realizado estas prácticas durante el embarazo tanto la madre como el padre.

Las variables se organizaron según el tipo y la escala, se categorizaron y codificaron para poder realizar el análisis univariado, bivariado y la regresión logística como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Codificación de las variables del estudio.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	CATEGORÍA	CODIFICACIÓN
VARIABLE DEPENDIENTE				
Malformaciones congénitas del SNC	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 0
VARIABLES INDEPENDIENTES				
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Sexo del recién nacido	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino	Masculino = 1 Femenino = 2
Edad del padre y la madre	Cuantitativa	Razón	Datos originales	NA
Edad del padre y la madre	Cuantitativa	Ordinal	15 - 19 20 - 25 26 - 30 31 - 35 36 - 40 41 - 45 ≥ = 46	15 - 19 = 1 20 - 25 = 2 26 - 30 = 3 31 - 35 = 4 36 - 40 = 5 41 - 45 = 6 ≥ 46 = 7
Edad del padre y la madre	Cuantitativa	Ordinal	≤ 35 Mayor de 35	≤ 35 = 1 Mayor de 35 = 2
Escolaridad de los padres	Cualitativa	Nominal politómica	Primaria incompleta Primaria completa Bachillerato incompleto Bachillerato	Primaria incompleta y Primaria = 1 Bachillerato incompleto y Bachillerato = 2

VARIABLE	TIPO	ESCALA	CATEGORÍA	CODIFICACIÓN
			completo Profesional Postgrado	Técnico y Tecnólogo = 3 Profesional y Postgrado= 4
Escolaridad de los padres	Cualitativa	Nominal dicotómica	Bachillerato incompleto Profesional	Bachillerato Formación inferior a bachiller= 1 Bachiller o Profesional = 2
Ocupación de los padres	Cualitativa	Nominal politómica	Riesgo 1: Sin riesgo Riesgo 2: Riesgo Medio Riesgo 3: Alto riesgo	Riesgo 1= 1 Riesgo 2= 2 Riesgo 3= 3
Ocupación de los padres	Cualitativa	Dicotómica	Sin riesgo Riesgo	Sin riesgo = 1 Riesgo = 2
Tipo de seguridad social	Cualitativa	Nominal politómica	Contributivo, Subsidiado Excepción Especial No afiliado	Contributivo= 1 Subsidiado= 2 Excepción= 3 Especial= 4 No afiliado= 5
Tipo de seguridad social	Cualitativa	Nominal dicotómica	Contributivo, Excepción Especial Subsidiado No afiliado	Contributivo, Excepción y Especial = 1 Subsidiado y No afiliado = 2
VARIABLES AMBIENTALES				
Localidad de Notificación	Cualitativa	Nominal politómica	Localidad	Del 1 al 20
Localidad de residencia	Cualitativa	Nominal politómica	Localidad	Del 1 al 20
Departamento de Procedencia	Cualitativa	Nominal politómica	Departamento	Según el caso
VARIABLES CLINICAS				
Peso	Cuantitativa	Razón	Datos originales	Datos originales
Peso	Cuantitativa	Ordinal	< 2500 Bajo peso 2500 – 3000 Deficiente	Bajo peso = 1 Deficiente = 2 Normal = 3

VARIABLE	TIPO	ESCALA	CATEGORÍA	CODIFICACIÓN
			Mayor de 3000 Normal	
Peso	Cuantitativa	Ordinal	≤ 2500 >2500	≤ 2500 = 1 >2500 = 2
Peso según la edad gestacional	Cuantitativa	Ordinal	Pequeño para la edad Normal para la edad Grande para la edad	Pequeño para la edad = Por debajo del percentil 10 = 1 Normal para la edad = entre el percentil 25 y 75 = 2 Grande para la edad = Por encima del percentil 75 = 3
Edad gestacional	Cuantitativa	Razón	Datos originales	Datos originales
Trimestre para la edad gestacional	Cuantitativa	Ordinal	pre término Término Pos-término	Pre término = 1 Término = 2 Pos-término = 3
Talla	Cuantitativa	Razón	Datos originales	Datos originales
Talla	Cuantitativa	Razón	< 47 Talla baja 47 – 48 Riesgo talla baja ≥ 49 Talla adecuada	< 47 = 1 47 – 48 = 2 ≥ 49 = 3
Talla	Cuantitativa	Ordinal	≤ 47 = Talla baja Mayor de 47 = Talla adecuada	≤ 47 = 1 Mayor de 47 = 2
Trimestre del embarazo	Cualitativo	Ordinal politémica	Primero Segundo Tercero	Primero = 1 Segundo = 2 Tercero = 3
Número de controles prenatales	Cuantitativa	Ordinal	0 – 3 4 - 7 Más de 8	0 – 3 = 1 4 – 7 = 2 Más de 8 = 3
Número de controles prenatales	Cuantitativa	Ordinal	0-4 5 en adelante	0-4 = 1 5 en adelante = 2
Consanguinidad parental	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si = 1 No = 0

VARIABLE	TIPO	ESCALA	CATEGORÍA	CODIFICACIÓN
Síntomas: Fiebre RASH Ojos rojos Artralgias Cefaleas Inflamación de extremidades	Cualitativa	Nominal Politómica	Si No	Si = 1 No = 0
STORCH	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si= 1 No= 0
Enfermedades clínicas durante el embarazo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si= 1 No= 0
Antecedentes de malformaciones en la familia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si= 1 No= 0
Fuma	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si= 1 No= 0
Ingerir licor	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si= 1 No= 0

Fuente: Construcción propia

5.6 TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

- Base de datos en Microsoft Excel ® 2013 de gestantes infectadas por el virus *Zika* reportadas al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública SVIGILA versión 2015 al 2017, bajo el evento 895.
- Base de datos de seguimiento telefónico a gestantes: Programa de Vigilancia y seguimiento y evaluación del desarrollo psicomotor de niños con defectos congénitos secundarios a la infección por virus del *Zika* y mujeres gestantes con diagnóstico de *Zika*.
- Base de datos de seguimiento telefónico a gestantes creada por los autores del presente trabajo.

5.6.2 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

- Se usó la ficha de notificación para el evento *Zika* con código 895 del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) usada en el distrito capital.
- Encuesta telefónica de seguimiento a gestantes para recolección de información faltante en la ficha 895 que incluyen factores sociodemográficos, clínicos y ambientales (Ver Anexo 2).

5.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Para la realización de este trabajo, se solicitó autorización para el uso de las bases de datos del evento 895 Zika Bogotá de octubre 2015 a Julio 2017 a la Subsecretaría de Vigilancia en Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud entidad para la cual labora una de las integrantes de este trabajo y se firmó el formato unificado para la transferencia de custodia y confidencialidad de la información de la Subsecretaría de Salud pública.

A partir de las bases de SIVIGILA se filtró la información de gestantes y bebés notificados a este evento, para su posterior envío al grupo de seguimiento de la estrategia de vigilancia de niños con defectos congénitos secundarios a la infección por virus del *Zika* y mujeres gestantes con diagnóstico de *Zika* de la Secretaría de Salud de Bogotá, quienes se encargaron de realizar dos seguimientos telefónicos, el primero cuando se recibe la notificación y el segundo posterior al parto.

La tercer seguimiento telefónico a las gestantes, fue realizado por las investigadores del presente trabajo a las gestantes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el estudio, con el fin de completar y verificar información que incluyó variables sociodemográficas de los padres, antecedentes de la madre, periodo preconcepcional, embarazo y el recién nacido las cuales

fueron consignadas en la base de datos de seguimiento telefónico a gestantes creada por los autores del presente trabajo.

Adicionalmente se realizaron preguntas sobre la infección con arbovirus y el nexo epidemiológico vectorial y no vectorial. Para la infección se registraron datos específicos sobre fiebre $<38^{\circ}\text{C}$ o febrícula, artralgias o mialgias, RASH maculopapular, ojos rojos, cefalea, malestar general y la semana de gestación donde iniciaron los síntomas y finalmente se indagó sobre el consumo de medicamentos usados para la sintomatología o durante el embarazo, si alguno de los padres consumió licor o cigarrillos durante el periodo del embarazo quedando esto consignado en un archivo de Excel para poder realizar el seguimiento.

Finalmente se realizó un cruce de información entre las bases de datos de defectos congénitos y *Zika*, para tener mayor cobertura de los casos que no hayan sido reportados por la ficha 895, teniendo en cuenta casos de anomalías congénitas de SNC con antecedentes de viaje.

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

En este estudio se puede incurrir en sesgos de memoria, debido a que las madres de los controles tienden a olvidar con mayor facilidad exposiciones a infecciosas leves, contrario pasa con las madres de los casos, ya que ellas intentan recordar los mínimos detalles tratando de dar explicación al defecto congénito del recién nacido.

Este sesgo se controló teniendo en cuenta que la primera llamada telefónica se realizó durante el primer mes posterior a la notificación del evento; en esta llamada se les informó a las madres sobre las posibles complicaciones que puede presentar su bebé debido a la exposición al virus *Zika* y también se les comunicó que se realizaría una segunda llamada postparto para saber la evolución del embarazo y condición clínica del bebé.

Para controlar el sesgo de información relacionado con direccionamiento del encuestador durante la llamada telefónica, se estandarizó el procedimiento de llamada y se elaboró una guía de llamada con posterior supervisión aleatoria durante el contacto con las gestantes entre las investigadoras.

5.8 TECNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LOS DATOS

Los datos se recolectaron en bases de datos de Excel, una base de datos para las gestantes notificadas por infección del virus *Zika* y la base creada para el seguimiento telefónico. Finalmente se escogieron las variables a tener en cuenta en el estudio y se conformó una sola base de datos con la cual se realizó el tercer momento de las llamadas.

Se utilizó el software estadístico SPSS Statics versión 21.0 con licencia Universidad del Rosario, para la realización del análisis univariado donde se sacaron distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Se realizó comparación de medias y medianas para determinar las variables que presentaron diferencias significativas entre los grupos según el cumplimiento de supuestos estadísticos con valores p menores a 0,05.

Para determinar cómo se distribuye la variable dependiente con respecto a las independientes se realizó un análisis bivariado, utilizando el software estadístico SPSS Statics versión 21.0 Universidad del Rosario. Para poder caracterizar si existe o no asociación, se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas para aquellas variables de distribución normal como son el coeficiente estadístico Chi cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher, y en las variables en las cuales la distribución no fue normal se utilizaron pruebas no paramétricas Chi cuadrado de bondad y ajuste y la prueba U Mann- Withney. Para las pruebas estadísticas nombradas anteriormente se tuvo en cuenta un valor p menor a 0.05 para

rechazar la hipótesis nula: no existe asociación de los factores de riesgo sociodemográficos, ambientales y clínicos para el desarrollo de la malformación congénita con una confianza del 95%.

La variable dependiente del modelo son los recién nacidos malformados o no malformados de madres confirmadas por clínica o laboratorio por virus *Zika* durante el periodo de gestación y las variables independientes fueron tomadas de las bases de datos de la secretaria distrital de salud y la realización de encuestas telefónicas a las gestantes de la base distrital de *Zika*.

Finalmente se realizó un análisis multivariado con el software estadístico SPSS Statics versión 21.0 con licencia Universidad del Rosario por medio de una regresión logística binaria con el método de modelo automático hacia delante de razones de verosimilitud, en 5 pasos para determinar que variables de cada uno de los factores, tanto sociodemográficos, ambientales y clínicos explican mejor el desarrollo de las malformaciones congénitas del SNC en los recién nacidos.

6. CONSIDERACIONES ETICAS

Esta investigación fue desarrollada de acuerdo con los principios expresados en la declaración de Helsinki, para los principios éticos en investigaciones médicas con seres humanos que incluye la información identificable citando en el artículo 9 el deber de los investigadores a la protección de la dignidad, integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en esta investigación (40).

También se tuvo en cuenta la ley 1581 de 2012, la cual establece disposiciones generales para la protección de datos personales teniendo en cuenta los principios para el tratamiento de datos personales tales como la legalidad, finalidad, libertad, veracidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad de los mismos, así como informar debidamente a los participantes

sobre la finalidad de la recolección y los derechos que le asisten por virtud de la autorización otorgada.

La normativa establecida en Colombia bajo la resolución 8430 de 1993 de investigación en Salud, donde se clasificó como riesgo mínimo debido a que se realizaron encuestas telefónicas a las gestantes del estudio. Cada una de las pacientes incluidas en este estudio dio su consentimiento verbal para la realización de las preguntas telefónicas, las que no consintieron la llamada se excluyeron del estudio. Se realizó un instructivo de llamada el cual incluyó primeros auxilios telefónicos en caso de presentarse una emergencia emocional por parte de la gestante (Ver Anexo 3).

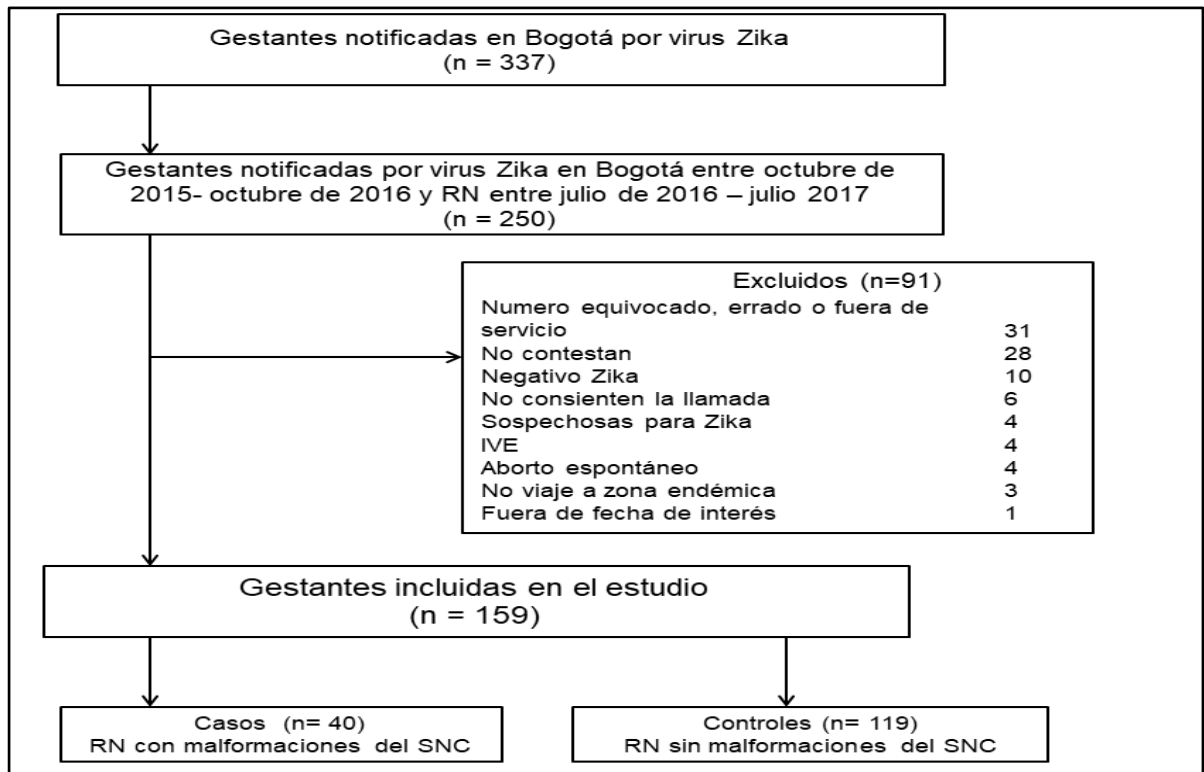
El protocolo de este proyecto fue aprobado en el comité de ética e investigaciones de la Pontificia Universidad Javeriana mediante No Acta (05/2017) en sesión ordinaria del 06/04/2017 con radicado FM-CIE-0133-17 (Ver Anexo 4).

Las bases de datos del evento 895 Zika 2015-2017 del SIVIGILA distrital, fueron entregadas a las investigadoras después de realizar solicitud de las mismas y firmar el formato unificado para la transferencia de custodia y confidencialidad de la información de la Subsecretaría de Salud pública y luego fueron protegidas mediante cifrado de contraseñas a la cual solo tenían acceso las autoras de la investigación.

7. RESULTADOS

Se realizó la caracterización de las variables sociodemográficas para la cohorte de gestantes con infección por virus *Zika* notificadas en Bogotá 337, de las cuales 250 se notificaron entre octubre de 2015 y octubre de 2016 con RN entre julio de 2016 y julio de 2017, de estas se excluyeron 91 registros por diferentes causas, entre estas el hecho de no haber contestado la llamada en tres intentos, en diferentes días y horarios, no consentimiento de la llamada, números equivocados o fuera de servicio, interrupciones voluntarias del embarazo, abortos espontáneos, para una base total de 159 registros de gestantes confirmadas por clínica o laboratorio para *Zika*, cuyos recién nacidos quedaron divididos en 40 casos y 119 controles (Ver figura 9).

Figura 9. Flujograma de casos y controles incluidos en el estudio.



Fuente: Construcción propia.

El rango de edad de las gestantes del estudio fue entre 15 y 41 años con un promedio de 28,2 años \pm 6,2, mientras que la de los padres estaba entre 19 y 62 con un promedio de 32,6 años \pm 7,2. En la tabla 2 se realiza la descripción sociodemográfica de la cohorte de gestantes objeto del estudio.

Tabla 2. Descripción de variables socio-demográficas de la cohorte de gestantes, casos y controles.

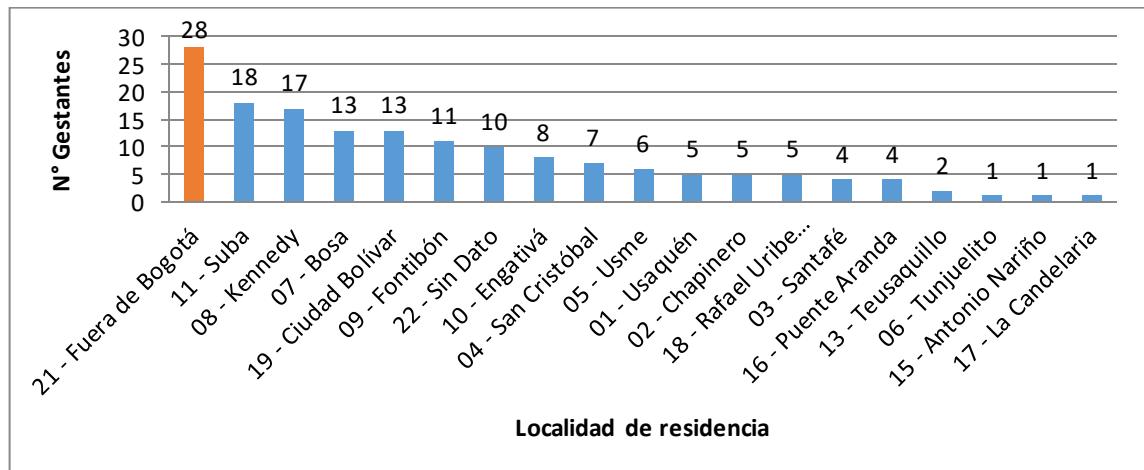
VARIABLE	CATEGORIAS	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL
SEXO	FEMENINO	18	45	57	47,9	75
	MASCULINO	21	52,5	62	52,1	83
	NA	1	2,5	0	0	1
QUINQUENIOS DE LA MADRE	15 a 19	2	5	7	5,9	9
	20 a 24	13	32,5	28	23,5	41
	25 a 29	8	20	36	30,3	44
	30 a 34	9	22,5	25	21	34
	35 a 39	8	20	21	17,6	29
	40 a 44	0	0	2	1,68	2
	QUINQUENIOS DEL PADRE	15 a 19	0	0	1	0,84
	20 a 24	4	10	15	12,6	19
	25 a 29	10	25	27	22,7	37
	30 a 34	9	22,5	34	28,6	43
	35 a 39	8	20	25	21	33
	40 a 44	8	20	12	10	20
	Más de 45	1	2,5	5	4,2	6
ESCOLARIDAD DE LA MADRE EN AÑOS	≤ 4	2	5	0	0,0	2
	5 A 9	8	20	5	4,2	13
	10 A 12	17	42,5	26	21,8	43
	≥ A 13	13	32,5	86	72,3	99
	SIN DATO	0	0	2	1,7	2
ESCOLARIDAD DEL PADRE EN AÑOS	≤ 4	3	7,5	1	0,8	4
	5 A 9	7	17,5	7	5,9	14
	10 A 12	19	47,5	36	30,3	55
	≥ A 13	9	22,5	72	60,5	81
	SIN DATO	2	5	3	2,5	5
OCUPACION DE LA MADRE	AMAS DE CASA	31	77,5	52	43,7	83
	NO AMAS DE CASA	9	22,5	67	56,3	76
REGIMEN	CONTRIBUTIVO	30	75	101	84,8	131
	SUBSIDIADO	9	22,5	8	6,72	17
	EXCEPCION	0	0	6	5,04	6
	ESPECIAL	1	2,5	1	0,84	2
	NO AFILIADO	0	0	3	2,52	3

Fuente: Construcción propia.

Se realizó la caracterización de las variables ambientales, donde se encontró que para el lugar de notificación de las gestantes el 64% fueron en las localidades de Chapinero (25%), Teusaquillo (16%), Mártires (12,5%) y Usaquén (11%); el restante 36% en las otras 12 localidades de Bogotá.

La distribución por residencia de las gestantes incluidas en el estudio muestra que el 18% (n= 28) residían fuera de Bogotá, el 11% (n= 18) en Suba, el 11% (n=17) en Kennedy y el 60% restante se distribuyeron en 15 localidades del Distrito Capital (ver figura 10).

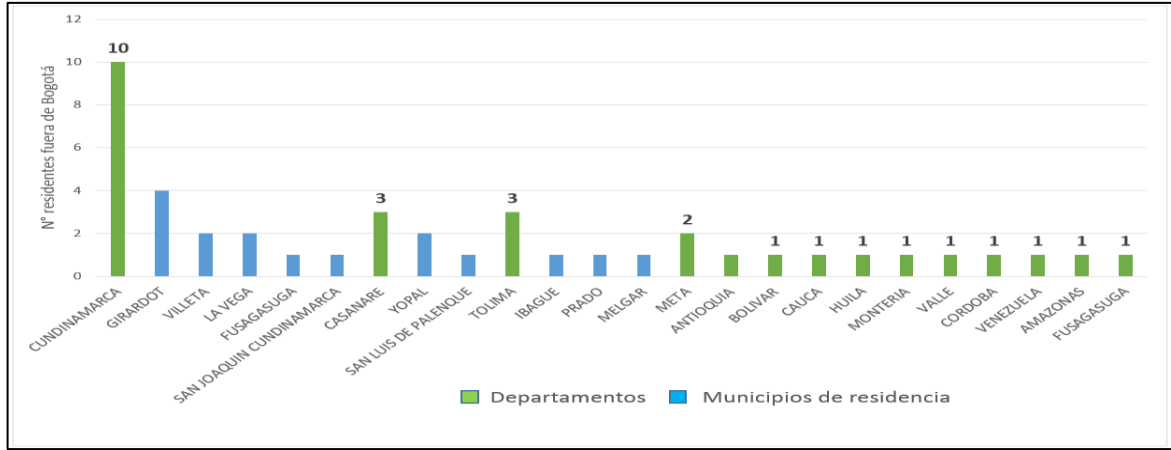
Figura 10. Lugar de residencia de las gestantes del estudio.



Fuente: SIVIGILA Distrital, octubre de 2015 - junio 2017, Bogotá D, C

De las 159 gestantes el 18% (n=28) eran residentes fuera de Bogotá, provenientes de los departamentos de Cundinamarca con el 11% donde Girardot fue el municipio con mayor residencia de gestantes que consultaron en las instituciones de Bogotá (ver figura 11). De los 40 casos del estudio, el 30% (n=12) fueron gestantes residentes fuera de Bogotá y de estas el 66,6% (n= 8) fueron amas de casa.

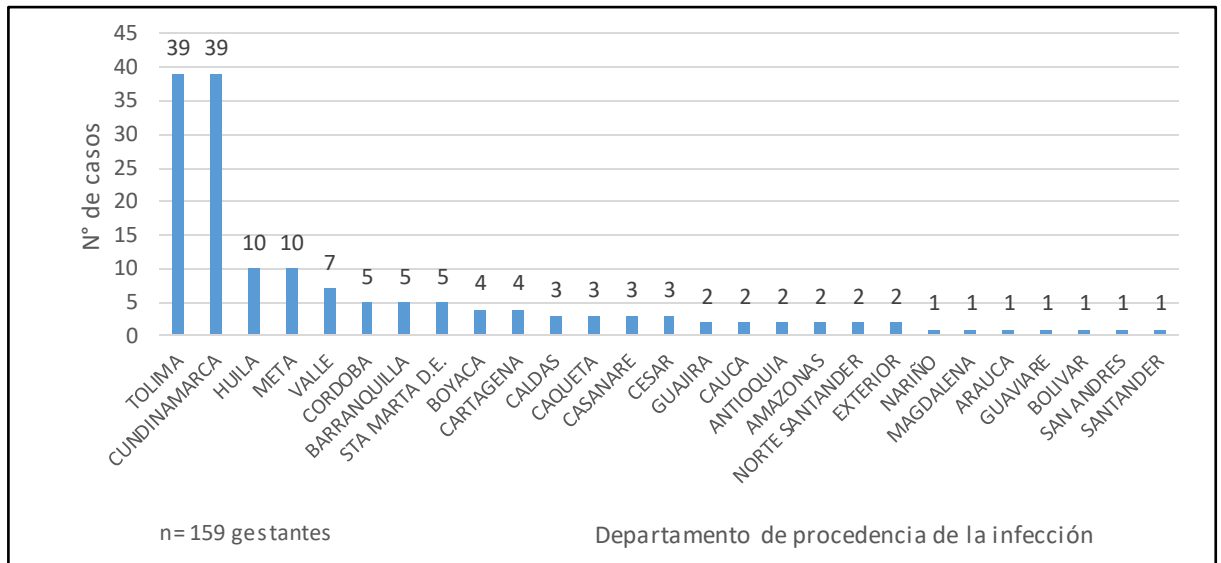
Figura 11. Departamentos y municipios de residencia de las gestantes del estudio.



Fuente: SIVIGILA Distrital, octubre de 2015 - junio 2017, Bogotá D, C

En cuanto al lugar de procedencia de infección se encontró que principalmente viajaban a Tolima y Cundinamarca con el 24,5% cada uno como se ve en la figura 12.

Figura 12. Departamento de procedencia de la infección de las gestantes del estudio.



Fuente: SIVIGILA Distrital, octubre de 2015 - junio 2017, Bogotá D, C.

En cuanto a los municipios de procedencia de la infección se ve que los sitios de mayor frecuencia para los viajes son los cercanos a Bogotá y en la tabla 4 se muestran los 5 primeros Departamentos con los principales municipios donde Girardot (27,3%) y Melgar (17,6%) son los municipios con más frecuencia de viaje.

Tabla 3. Principales municipios y departamentos de procedencia de la infección de gestantes.

DEPARTAMENTO	MUNICIPIO	CASOS
TOLIMA = 39 casos	MELGAR	7
	IBAGUE	5
	TOLIMA. MUN. DESCONOCIDO	4
	SALDAÑA	3
	ESPINAL	3
	CARMEN DE APICALA	2
	otros 10 municipios	15
CUNDINAMARCA = 39 casos	GIRARDOT	10
	VILLETA	5
	FUSAGASUGA	5
	LA VEGA	3
	RAFAEL REYES (APULO)	2
	AGUA DE DIOS	2
	LA MESA	2
	MESITAS DEL COLEGIO	2
	otros 9 municipios	8
HUILA = 10 casos	NEIVA	7
	HUILA. MUNICIPIO DESCONOCIDO	3
META = 10 CASOS	VILLAVICENCIO	6
	GRANADA	2
	ACACIAS	1
	SAN MARTIN	1
VALLE = 7 casos	CALI	6
	BUENAVENTURA	1
CORDOBA = 5 casos	MONTERIA	2
	MONTELIBANO	1
	CORDOBA. MUNICIPIO DESCONOCIDO	1
	CERETE	1
ATLANTICO = 5 casos	BARRANQUILLA	5
MAGDALENA = 6 casos	STA MARTA D.E.	6
BOYACA = 4 casos	SOGAMOSO	1
	SAN LUIS DE GACENO	1
	BOYACA. MUNICIPIO DESCONOCIDO	1
	MIRAFLORES	1
16 departamentos restantes		34
TOTAL DE CASOS		159

Fuente: SIVIGILA Distrital, octubre de 2015 - junio 2017, Bogotá D, C.

En cuanto a la caracterización de las variables clínicas, se encontró que 62% fueron confirmados por clínica (n=98 casos) y el 38% fueron confirmados por laboratorio teniendo en cuenta la definición de caso del protocolo para *Zika* del Instituto Nacional de Salud; la descripción de los casos y controles con respecto a las variables clínicas se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de las variables clínicas de la cohorte de gestantes, casos y controles.

VARIABLE	CATEGORIAS	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL
SINTOMAS	Fiebre	6	3,8	40	25,2	46
	Rash	8	5,0	81	50,9	89
	Cefaleas	3	1,9	32	20,1	35
	Artralgias	3	1,9	46	28,9	49
	Ojos rojos	1	0,6	15	9,4	16
	Inflamación de extremidades	3	1,9	11	6,9	14
NUMERO DE SINTOMAS	1	3	7,5	31	26,1	34
	2	4	10	31	26,1	35
	3	3	7,5	17	14,3	20
	4	1	2,5	12	10,1	13
	≥ 5	0	0	6	5	6
	Sin síntomas	29	72,5	22	18,5	51
PESO	≤ a 2500	16	40	19	16	35
	> a 2500	24	60	100	84	41
PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL	PEQUEÑO	11	27,5	15	12,6	21
	NORMAL	13	32,5	80	67,2	26
	GRANDE	5	12,5	19	16	99
	SIN DATO	11	27,5	5	4,2	13
TALLA	≤ a 47	13	32,5	18	15,1	31
	> a 47	17	42,5	98	82,4	115
	No recuerda	7	17,5	3	2,5	10
	No aplica	3	7,5	0	0	3
TRIMESTRE DE INFECCION DEL EMBARAZO	Primero	22	55	48	40,3	70
	Segundo	8	20	49	41,2	57
	Tercero	4	10	13	10,9	17
	Desconocido	6	15	9	7,6	15
TRIMESTRE DE INFECCION (RASH)	Primero	4	10	32	26,9	36
	Segundo	0	0	38	31,9	38
	Tercero	3	7,5	7	5,88	10
	Sin RASH	32	80	38	31,95	70
N° CONTROLES PRENATALES	≤ 4	11	27,5	6	5	17
	5 a 7	19	47,5	28	23,5	47
	Más de 8	10	25	85	71,4	95
CONSANGUINIDAD PARENTAL	SI	1	2,5	3	2,52	4
	NO	39	97,5	116	97,4	155
HISTORIAL MEDICO GESTANTE	Diabetes	0	0	4	3,4	4
	IVU	10	25	20	16,8	30
	Preclampsia	1	3	9	7,6	10
	HTA	3	8	3	2,5	6
	Hipotiroidismo	0	0	5	4,2	5

VARIABLE	CATEGORIAS	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL
	OTRAS	4	10	4	3,4	8
	Sin enfermedades	22	55	74	62,2	96
ANTECEDENTE DE MALFORMACIÓN FAMILIAR	SI	4	10	7	5,88	11
	NO	36	90	112	94,1	148
FUMAR DURANTE EL EMBARAZO	SI	3	7,5	4	3,36	7
	NO	37	92,5	115	96,6	152
INGERIR LICOR DURANTE EL EMBARAZO	SI	7	17,5	8	6,72	15
	NO	33	82,5	111	93,2	144
STORCH	SI	3	7,5	3	2,52	6
	NO	36	90	116	97,4	152
	NA	1	2,5	0	0	1

Fuente: Construcción propia

Frente a la distribución de las malformaciones congénitas de 159 recién nacidos 40 presentaron diferentes tipos de malformaciones. De estos 40 el 90% (n=36) presentaron malformaciones aisladas entre las cuales el 52,7% presentaron microcefalia, 13,8% hidrocefalo congénito no especificado, 5,5% espina bífida no especificada, 5,5% malformación congénita del encéfalo no especificada y el 22,2% restante presentaron malformaciones de microtia bilateral, desmielinización central del cuerpo caloso, talipes equinovarus, laringomalasia congénita, quistes cerebrales congénitos, espina bífida con hidrocefalia sin otras especificaciones, malformación congénita del SNC no especificada y macrocráneo cada una aportando 2,77% (tabla 5).

De los 40 malformados el 5% (n=2) tenían polimalformaciones entre las cuales están la microcefalia, paladar hendido unilateral sin especificar y el riñón poliquistico con espina bífida con hidrocefalia y el 5% restantes (n=2) presentaron malformaciones sindrómicas como lo son síndrome de Down y síndrome de Arnold chiari (tabla 5).

Tabla 5. Descripción de las malformaciones congénitas del SNC en los niños de mamás sospechosas para la infección por virus *Zika*.

CODIGO CIE 10	MALFORMACIONES DESCRITAS	TOTAL
Q02X	MICROCEFALIA	19
Q039	HIDROCEFALO CONGENITO, NO ESPECIFICADO	5
Q059	ESPINA BIFIDA, NO ESPECIFICADA	2
Q049	MALFORMACION CONGENITA DEL ENCEFALO NO ESPECIFICADA	2
Q17.2	MICROTIA BILATERAL	1
G371	DESMIELINIZACION CENTRAL DEL CUERPO CALLOSO	1
Q660	TALIPES EQUINOVARUS	1
Q31.5	LARINGOMALASIA CONGENITA	1
Q046	QUISTES CEREBRALES CONGENITOS	1
Q054	ESPINA BIFIDA CON HIDROCEFALEA SIN OTRA ESPECIFICACION	1
Q079	MALFORMACION CONGENITA DEL SNC NO ESPECIFICADA	1
M952	MACROCRANEO	1
Q 02X Q359	MICROCEFALIA Y PALADAR HENDIDO UNILATERAL SIN ESPECIFICAR	1
Q611 Q052	RIÑON POLIQUISTICO - ESPINA BIFIDA LUMBAR CON HIDROCEFALIA	1
Q909	SINDROME DE DOWN	1
Q070	SINDROME DE ARNOLD CHIARI	1
TOTAL		40

Fuente: SVIGILA Distrital, evento 895 octubre de 2015 - junio 2017, Bogotá D, C, Creación propia.

7.1 COMPARACION DE VARIABLES CUANTITATIVAS ENTRE MALFORMADOS Y NO MALFORMADOS.

Las variables tenidas en cuenta en la comparación de medias y medianas que presentaron una significancia estadística entre los malformados y los no malformados fueron la talla y el número de controles prenatales. Para la talla se encontró mayor riesgo en los recién nacidos con talla menor a 47 cm con un valor $p = 0,002$; en la variable controles prenatales el grupo que presentó una diferencia significativa fue el categorizado en más de 8 controles prenatales comparado frente al tomado como referencia que fue tener entre 4 y 7 controles prenatales con un valor $p = 0,000$.

7.2 ANALISIS BIVARIADO

Se realizaron pruebas de asociación Chi-cuadrado o exacto de Fisher a las variables, sociodemográficas, ambientales y clínicas teniendo en cuenta los casos y los controles confirmados tanto por clínica como por laboratorio (ver tabla 6).

Tabla 6. Asociación de las variables socio-demográficas y clínicas del estudio.

	Variables	OR	[IC 95%]	Prueba estadística	Valor p
SOCIODEMOGRAFICAS	Sexo	0,93	[0,45- 1,93]	0,036 [*]	0,850
	<u>Régimen (contributivo)</u>	0,35	[0,13- 0,92]	4,784 [†]	0,029
	Edad de la madre	1,14	[0,42- 3.10]	0,071 [†]	0,789
	Edad del padre	0,75	[0,36- 1,59]	0,558 [†]	0,455
	<u>Escolaridad de la madre (10-12 años)</u>	7,47	[2,47- 23,50]	3,837 [‡]	0,000
	<u>Escolaridad del padre</u>	4,82	[1,74- 13,35]	3,223 [‡]	0,003
	<u>Ocupación de la madre (Ama de casa)</u>	4,44	[1,94 - 10,13]	13,71 [‡]	0,000
CLINICAS	<u>Numero de síntomas</u>	1,75	[1,40 - 2,19]	40,77 [‡]	0,000
	<u>Fiebre</u>	0,35	[0,14 - 0,90]	5,045 [†]	0,025
	<u>Rash</u>	0,12	[0,05 - 0,28]	28,068 [†]	0,000
	<u>Cefaleas</u>	0,22	[0,06 - 0,77]	6,557 [†]	0,010
	<u>Artralgias</u>	0,13	[0,04 - 0,44]	13,630 [†]	0,000
	<u>Ojos rojos</u>	0,17	[0,02 - 1,34]	-2,352 [‡]	0,013
	Inflamación de extremidades	0,80	[0,21 - 3,01]	-0,336 [‡]	1,000
	<u>Peso</u>	3,51	[1,58 - 7,81]	10,073 [†]	0,002
	<u>Talla</u>	2,70	[1,20 - 6,20]	11,027 [†]	0,001
	STORCH (n=158)	3,22	[0,62- 16,67]	1,462 [‡]	0,161
	Medicamentos	1,54	[0,75- 3,18]	1,386 [†]	0,239
	Consanguinidad parental	0,99	[0,10- 9,81]	-0,007 [‡]	1,000
	Fuma durante el embarazo	2,33	[0,50- 10,90]	1,100 [‡]	0,369
	Ingerir licor durante el embarazo	2,94	[0,99- 8,72]	2,011 [‡]	0,060
	1er trimestre de Infección en el embarazo	2,98	[0,61 -14.34]	1,092 [†]	0,173
	2do trimestre de Infección en el embarazo	1,06	[0,20 - 5.61]	0,59 [†]	0,944
	3er trimestre de Infección en el embarazo (Referencia OR 1)				
<u>Trimestre de infección (RASH)</u>	1,18	[1,02 - 1,40]	23,93 [‡]	0,000	

Variables	OR	[IC 95%]	Prueba estadística	Valor p
Controles ≤ 4	2,70	[0,85 – 8,55]	0,994 [†]	0,091
Controles 5 a 7 (referencia OR 1)				
<u>Más de 8 controles</u>	0,173	[0,072 - 0,417]	-1,752 [†]	0,000
Enfermedades durante el embarazo	1.35	[0,65 - 2,78]	0,646 [†]	0,422
Antecedentes de malformaciones familiares	1,78	[0,49- 6,42]	0,885 [‡]	0,470

* Fisher †, Chi cuadrado, ‡ Estadístico tipificado

Fuente: Construcción propia

7.3 MODELO MULTIVARIADO

Las variables clínicas que presentaron una significancia estadística y entraron en el modelo se describen en la tabla 7; según el estadístico de Hosmer y Lemeshow con un valor p (0,979) demuestra que el modelo encontrado ajusta bien a los datos, es decir, las variables RASH, artralgias y número de controles prenatales muestran relación logística con la probabilidad de que los recién nacidos de gestantes con el virus *Zika* presenten malformaciones congénitas.

Tabla 7. Variables clínicas de las gestantes relacionadas con el desarrollo de malformaciones congénitas.

VARIABLES	IC 95% OR			
	Valor p	OR	Inferior	Superior
Ocupación ama de casa	0,009	4,772	1,483	10,826
Rash	0,000	0,108	0,033	0,350
Artralgias	0,032	0,163	0,310	0,854
>8 prentales	0,002	0,180	0,060	0,543

Fuente: Construcción propia

8. DISCUSIÓN

La infección por el virus *Zika* constituye un problema de salud pública importante en las gestantes, debido al desarrollo de malformaciones congénitas y en especial las del SNC, lo que se evidenció en este trabajo con el aumento de las microcefalias en los recién nacidos de gestantes con *Zika* de Bogotá notificadas al Sistema de Vigilancia en Salud Pública Nacional.

Distribución por sexo

En este estudio el 52,5% de los recién nacidos malformados fueron del sexo masculino, con resultados similares reportados por Vasco Aragao et al. en Brasil 2016 (18) con el 56,5% para bebés masculinos; contrario a lo encontrado por Schuler Faccini et al. de Brasil 2016 (41) y Barreto et al. de Brasil 2017 (42) que informan que el 60% y 67% respectivamente de las malformaciones son en recién nacidos de género femenino, lo que podría indicar que el sexo no tiene asociación para el desarrollo de malformaciones congénitas del SNC por *Zika*, lo que corresponde con lo descrito por Griffin et al. quien indica que el desarrollo de defectos congénitos del SNC se relaciona con la edad materna, el origen genético de la persona infectada, el neurotropismo y la neurovirulencia del agente infectante (43).

Edad Materna

Al realizar la comparación con un estudio de malformaciones congénitas de Zarante et al. Colombia 2010, encontraron que el promedio de edad de las madres de los recién nacidos que presentan malformaciones congénitas en general es de $26,0 \pm 6,9$, con mayor frecuencia entre 20 y 24 años (8); similar a lo encontrado en el presente estudio donde el promedio de edad de gestantes infectadas por el virus *Zika* es de $28,2 \pm 6,2$, donde los casos para el grupo de 20 a 24 años fue 32,5% y el grupo entre 25 y 29 años del 20%. En el estudio de Araujo et al. en Brasil 2018, encontraron que el 63% de los casos fueron madres entre los 15 y 24 años (42) a diferencia de lo encontrado en esta investigación, con una proporción

del 42,5% en el grupo de 25 a 34 años, con un comportamiento similar al de la población de Brasil, con mujeres que tienen hijos a edades más tempranas. La diferencia de resultados con los hallazgos de Araujo et al. se puede explicar por el tipo de población con la que trabajó, que corresponde a personas del Nordeste de Brasil, principalmente rural y selvática, con condiciones más precarias a las de la población colombiana, lo que se evidencia con el número de nacimientos por cada 1000 mujeres en el grupo de edad de 15 a 19 años, con 67 niños por 1000 en Brasil y 48 por 1000 en Colombia (44).

Nivel educativo de los padres

Araujo et al. en el 2018 citan que se presentaron el 40% de los casos de malformaciones por *Zika* en gestantes que cursaron entre 5 y 9 años de estudio (42), diferente a lo encontrado en nuestro estudio donde el 42,5% de las madres con estos casos cursaron de 10 a 12 años de estudio, seguido por el 32,5% de gestantes con más de 13 años de estudio que incluyen niveles técnicos, tecnológicos, profesionales y posgrados. El nivel educativo es un determinante social relacionado con pobreza e inequidad como lo refiere Álvarez et al. en 2016 en su artículo de determinantes sociales con arbovirus, donde sus resultados muestran que, a menor nivel escolar de los padres, hay mayor predisposición para adquirir la enfermedad al ser un factor indirecto relacionado a la falta de conocimiento (45), similar a lo citado por Rees et al. en el 2018, donde explican que las poblaciones más vulnerables pueden tener menos acceso a la atención médica y a la educación para la conciencia y la prevención, lo que resulta en una menor detección de la enfermedad (46).

Ocupación de las gestantes

En esta investigación el 77,5% de las gestantes fueron amas de casa vs. el 84,2% encontrado por Santa Rita et al. en Brasil en 2017 al compararlos, en el primero se encontró asociación ($p=0,001$) entre ser ama de casa y el desarrollo de malformaciones del SNC, lo que no se evidenció en el de Santa Rita ($p= 0,077$)

(37). La asociación entre ser ama de casa y el desarrollo de malformaciones del SNC en gestantes infectadas por el virus *Zika* podría relacionarse debido a que el *Aedes aegypti* es un vector principalmente urbano con un ambiente doméstico.

Ocupación del padre

En este estudio, se encontró que el 94% de los padres tenían empleo, con una proporción del 85% en el grupo de los casos, en contraste con los hallazgos de otras investigaciones, como la de defectos congénitos de Li et al. en 2016, que reportó una proporción de padres empleados del 96% para el grupo general (47). Es de resaltar que además del estudio de Li et al., la ocupación no se encuentra descrita en los estudios de malformaciones congénitas, incluidas las relacionadas con *Zika*, aun cuando es un determinante social de la salud que debe ser explorado (45).

Régimen de afiliación

Para el régimen de afiliación al sistema de seguridad social en salud en este estudio se encontró que el 87,4% de las gestantes estaban aseguradas en el régimen contributivo y la proporción restante estaban en el régimen subsidiado por el estado, similar al hallazgo de Li et al en el 2016, con un 73,7% de las gestantes aseguradas (47), en los dos con un predominio de madres aseguradas.

Procedencia y residencia de las gestantes

Con respecto a las variables ambientales, la procedencia de la infección fue del 24,5% (n=39) para los departamentos del Tolima y Cundinamarca, regiones con alta circulación del virus *Zika* en Colombia (48). Con relación al lugar de residencia, el 82% fue de Bogotá, donde 11,3% vivían en la localidad de Suba y el 10,7% en la de Kennedy, con una distribución menor en las localidades restantes. Del 18% (n=28) de las gestantes con residencia fuera de Bogotá, se encontró que el 11%, fueron residentes en la ciudad de Girardot, Departamento de Cundinamarca. Resultados similares fueron presentados por Molina en Colombia,

2015, donde el 85% de las gestantes con *Zika* que presentaron hijos con malformaciones en la ecografía prenatal eran procedentes de Bogotá (30).

Síntomas relacionados con *Zika* en las gestantes

En cuanto a la presencia de síntomas el Ministerio de Salud de Colombia, reporta una razón de 1 sintomático por cada 5 infectados (2) y en el estudio de la Polinesia Francesa entre los años 2013 – 2014 se informó que el 11,5% de las gestantes tenían sintomatología relacionada con *Zika* que requirió atención médica (49). Sin embargo, en este estudio se encontró que 2 de cada 3 gestantes presentaron algún síntoma durante el embarazo, con un 32,1% de madres asintomáticas, similar a lo encontrado en el estudio de Shapiro en el CDC de Atlanta en varias regiones con *Zika* (50). Este porcentaje de asintomáticas puede relacionarse con un subregistro en los sistemas de vigilancia, que en nuestro estudio corresponde a gestantes asintomáticas identificados en el momento del parto por los defectos congénitos presentados en el recién nacido.

Con relación al número de síntomas en el momento del diagnóstico de *Zika*, en la presente investigación se encontró que el 36,1% del total de las gestantes presentaron 2 síntomas, el 33,6% uno y el 5% tuvieron 5 o más, en contraste con lo encontrado por Hoen et al. en el 2018, donde el 20,3% presentaron 2 síntomas, el 12,1% uno y el 28% de las gestantes tuvieron 5 o más (51), lo que podría indicar que el número de síntomas no se presenta de la misma manera en las gestantes, como lo expresan Barros y et al. en el estudio inmunológico de *Zika* publicado en 2018, en el que concluyen que no hay correlación entre la cantidad de síntomas y el nivel del ARN viral en sangre (52).

Los síntomas más frecuentes de este estudio fueron el rash en el 56% de las gestantes, artralgias en el 30,8%, fiebre en el 28,9%, cefalea en el 22%, 18,9% tanto para hiperemia conjuntival como para inflamación de extremidades referida por las pacientes, lo cual muestra diferencias con el estudio inmunológico de *Zika* realizado por Barros et. al, que reportó que la cefalea presenta la mayor frecuencia

con el 58,3%, seguido por fiebre y artralgias con el 47,2%, hiperemia conjuntival en el 33,3% y rash en el 25% de las pacientes (52), lo cual muestra variabilidad en la presentación de los síntomas de uno estudio a otro.

Llama la atención que son más los controles sintomáticos que los casos lo cual sugeriría que la defensa inmune ante el virus podría ser un factor protector (52).

Peso de los recién nacidos

Con relación al peso del recién nacido con *Zika*, Araujo et al. en el 2017 (42) encontraron que el 57% eran casos con peso menor o igual a 2500 g, mientras que en este estudio el 60% corresponde a casos con pesos superiores a 2500 g; sin embargo, la proporción de controles con peso superior a 2.500 g es similar en los dos estudios, 92% y 84% respectivamente.

Trimestres de infección en el embarazo

Hoen et al. en 2018 encontraron que las gestantes se infectaron con *Zika* más frecuentemente en el segundo trimestre, 45,6%, seguido por el primer trimestre con 33,9% y el tercer trimestre 20,5% de infección (51), hallazgos diferentes a los de este estudio en el que la infección por *Zika* en las gestantes predominó en el primer trimestre con un 44%, seguido por el segundo trimestre con 35,8% y del 10,7% en el tercer trimestre, periodo con menor frecuencia de infección.

En este estudio se observó que los bebés con malformaciones del SNC de las maternas que se infectaron en el segundo trimestre presentaron microcefalia, quistes cerebrales, hidrocefalia o espina bífida; en el tercer trimestre las malformaciones fueron laringomalasia leve, hidrocefalia, meningocele y síndrome de Arnold Chiari.

De igual manera se analizó el trimestre de infección de las gestantes con respecto a la presentación o no de erupción cutánea (rash), donde se encontró que el 80% de los casos no tuvieron, hallazgo similar al del estudio de Araujo et al en el 2017,

donde el 73% de los casos no presentaron rash (42), sin asociación significativa entre esta afección cutánea y el trimestre de infección.

Controles prenatales

Li et al. en el 2016 informaron que el 60,9% de las gestantes se realizaron 8 o más controles prenatales (47), similar a lo encontrado en este estudio donde el 60% de las gestantes se realizaron más de 8 controles prenatales.

Consanguinidad parental

Liascovich en el estudio del ECLAMC para Latinoamérica en el 2001 referenció que la prevalencia de consanguinidad parental es de 0,96% para la población general (53), 10,5% en el estudio de Santa Rita y et al. (37) y 2,5% en este estudio de *Zika*, lo que muestra variaciones importantes en la consanguinidad de los diferentes grupos estudiados. En la presente investigación y la de Santa Rita et al. no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a la consanguinidad, entre casos y los controles.

Historial médico de las gestantes

Según lo reportado por Nazer et al. en Chile en el 2005 la prevalencia de gestantes con diabetes gestacional y posterior desarrollo de bebés con malformaciones congénitas fue del 18,3% (54), Vélez et al. en Colombia 2004 reportaron que el 10% de las madres con recién nacidos con defectos congénitos presentaron enfermedades crónicas, la mayoría con hipertensión arterial y diabetes gestacional (55). Los estudios de *Zika* igualmente exploran estos antecedentes médicos; Hoen et al. en el 2018, reportaron en la cohorte de 546 gestantes con *Zika* que el 4,2% presentaron hipertensión arterial y el 1,5% diabetes gestacional (51) y en este estudio, con 159 gestantes con *Zika*, se evaluaron diferentes antecedentes médicos evidenciando que las infecciones de

vías urinarias se presentaron en un 18,9%, seguido por el 6,3% de preclampsia, 3,77% de hipertensión arterial y 2,51% para diabetes gestacional. En el grupo de los 40 casos de esta investigación, la infección de vías urinarias fue del 25%, la hipertensión arterial del 7,5% y en menor proporción otras enfermedades que suman el 12,5%, las cuales incluyen preclampsia, varicela, sífilis, sobrepeso y hemorragia vaginal.

Antecedentes de malformaciones familiares

Para los antecedentes de malformaciones familiares Araujo et al en el 2017 (42) describieron que el 29% de los casos y el 28% de los controles tuvieron algún familiar con microcefalia u otras malformaciones congénitas con un valor p de 0,96 y en este estudio se encontró que el porcentaje de casos fue del 10% y los controles del 5,9% con un valor $p=0,89$, lo que sugiere la importancia de los factores ambientales.

Consumo de cigarrillo y alcohol

De acuerdo con el estudio de Araujo et al. en el 2017 (40), donde encontraron que el consumo de cigarrillo de las gestantes fue del 20% para los casos, con asociación entre el desarrollo de malformaciones y fumar (OR 3,2, $p=0,04$) versus lo encontrado en este estudio, con un 7,5% de gestantes con consumo de cigarrillo en los casos, sin asociación entre fumar y el desarrollo de malformaciones (OR de 2,33, IC 95% 0,50 – 10,9 y un valor $p=0,369$). Con relación a la ingesta de alcohol por las gestantes y el desarrollo de malformaciones congénitas, no se encontró asociación significativa, Araujo et al. $p = 0,21$ y este estudio $p = 0,06$.

STORCH

Para la variable STORCH, el 7,5% de los casos presentaron Storch positivo vs. 2,52% en los controles (OR 3,22, IC 95% 0,62 – 16,67, $p=0,161$); lo que indica que podría comportarse como un factor de riesgo, sin que se pueda concluir en el estudio, posiblemente debido al tamaño de la muestra.

Malformaciones congénitas del SNC antes y después del Zika

Como punto de referencia de los defectos del Zika en el embarazo y su relación con malformaciones congénitas del SNC, es necesario conocer las cifras reportadas en la región previamente al inicio de la epidemia, para lo cual se citan los estudios de De Noronha, Zarante y Molina (8,30,56).

De Noronha et al. en el estudio brasilero sobre malformaciones del SNC en necropsias pediátricas refieren que por cada 1000 nacidos vivos, entre 5 y 10 bebés presentan defectos congénitos del SNC. Igualmente informan que el 20,59% de las autopsias mostraron malformaciones congénitas, de las cuales el 13,07% corresponden al SNC y de estas, el 61% son defectos del tubo neural, especialmente anencefalia e hidrocefalia (56).

En tres ciudades de Colombia, Zarante et al. reportaron en 2010 por cada 10.000 nacidos vivos 5,3 casos de hidrocefalia y 2,46 de microcefalia (8). En 2015, Molina et al. informaron en su estudio de Bogotá que las malformaciones congénitas más frecuentes son las del sistema nervioso central, donde la ventriculomegalia tiene la tasa más alta con 1,34 por 10.000 nacidos vivos, seguido por la hidrocefalia y el síndrome de Arnold Chiari, los dos con una tasa de 0,75 por 10,000 nacidos vivos, sin hallazgos de microcefalia (30).

El INS de Colombia informó una prevalencia de defectos congénitos del SNC antes del Zika de 12,4 y 11,15 casos por 10.000 nacidos vivos en 2014 y 2015, respectivamente (57,58). Con el ingreso del virus Zika a la región se observa un cambio en los defectos congénitos del SNC, lo que se refleja en el incremento de las cifras epidemiológicas informadas por el INS de Colombia en el periodo luego del ingreso del Zika, con tasas para defectos congénitos del SNC de 20,8 y 16,3 por 10.000 nacidos vivos en 2016 y 2017 respectivamente (59,60). El descenso en 2017 corresponde al fin de la epidemia por virus Zika y con ello la disminución de la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (35).

Otros hallazgos que muestran esta tendencia en la región son los del estudio Jaenisch et al. en Río de Janeiro Brasil 2015- 2016, quienes informan que el 29% de los recién nacidos de gestantes infectadas por virus *Zika* presentaron algún tipo de defecto congénito, incluida la microcefalia (60), en contraste con lo reportado en este estudio, que muestra que el 25% de los recién nacidos de las gestantes infectadas por el virus *Zika* tuvieron algún tipo de malformación del SNC.

En el estudio realizado por investigadores de este grupo, pertenecientes a la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá y el Instituto de Genética de la Universidad Javeriana, publicado en la revista *The Pediatric Infectious Disease Journal* en octubre de 2017, se evidenció que la prevalencia de microcefalia en 2016 fue de 11,6 por 10.000 nacidos vivos, versus una tasa de 3.06 por 10,000 nacidos vivos en años anteriores (61). Tendencia que se observa en esta investigación, que encontró que el 47,5% de las malformaciones congénitas de los recién nacidos fueron microcefalia y el 12,5% hidrocefalo congénito no especificado.

Análisis Multivariado

Con relación a lo proporcionado en el modelo de este estudio, se encontró que las variables que podrían modificar el desarrollo de las malformaciones congénitas son la ocupación de las gestantes, RASH, artralgias y número de controles prenatales.

Para la ocupación de las gestantes en este estudio, el ser ama de casa presenta cuatro veces el riesgo para desarrollar malformaciones congénitas que en las embarazadas empleadas (OR 4,77, IC 95% 1,48 – 10,83, $p= 0,009$) similar a lo encontrado por Santa Rita et al. que refiere jugar un papel en el riesgo de microcefalia en las gestantes amas de casa (OR 4,00, IC 95% 0,86 - 18,57)(37). Las posibles explicaciones sobre el particular son que el *Aedes aegypti* es un vector principalmente urbano y doméstico, con un radio de circulación entre 100 y 200 metros alrededor de las viviendas (62) y que se ha adaptado para depositar

sus huevos en aguas domésticas permitiendo su reproducción y alimentación con sangre humana por lo que el ser ama de casa podría potencialmente aumentar la exposición al virus del *Zika* (37); lo anterior, es más evidente con las mujeres que residen fuera de Bogotá en zonas de circulación viral, como lo muestran las cifras: de los 40 casos, el 20% vivían fuera de Bogotá y de los 119 controles el 6,7% fueron gestantes amas de casa que residían fuera de Bogotá. La otra explicación de estos hallazgos, es que posiblemente estas mujeres se dedican al hogar como consecuencia de menor acceso a trabajo formal y desempleo, como un determinante social relacionado con la enfermedad (46).

En el modelo multivariado, se observa que el rash y las artralgias se asocian con mayor probabilidad de no presentar malformaciones del SNC (OR 0,11 y 0,16 IC 95% 0,033 – 0,350 y 0,310 – 0,854 respectivamente). Esto podría ser explicado por lo planteado por Barros et al. en su artículo sobre infección aguda por el virus *Zika* en áreas endémicas y la activación del sistema inmunológico, donde propone para residentes de zonas endémicas que en la infección aguda hay una menor respuesta del sistema inmune, con menor producción de citosinas y quimosinas, relacionadas con síntomas como fiebre, artralgias, manifestaciones cutáneas y cefalea, las cuales igualmente se relacionan con una mayor efectividad de la respuesta inmune y la eliminación del virus para infecciones sistémicas, lo que puede variar en otros estados que comprometen el sistema inmunológico, como sucede en el embarazo, donde hay cambios fisiológicos inmunoreguladores (52).

Por otra parte, los hallazgos de Anaya et al. en el estudio realizado en Colombia sobre ZIKA y síndrome de Guillain-Barré (SGB) 2017 muestran una asociación débil entre la presencia de síntomas de *Zika* y el desarrollo de daño neurológico, producto de una mayor respuesta inmune, especialmente en los pacientes con infección por *M. pneumoniae* (63). Estos resultados muestran que los síntomas se asocian a una mayor actividad del sistema inmune, lo cual es consecuente con lo

encontrado en este estudio, en donde estos se asocian con menor desarrollo de malformaciones del SNC.

Lo encontrado en este estudio es coherente con expuesto por Barros et al. y Anaya et al. (52,63), con relación a la asociación existente entre no presentar rash y artralgia y el desarrollo de malformaciones del SNC, donde encontramos que el 72,5% de los casos no presentaban estos síntomas, mientras el 81,5% de los controles si los presentaron.

Para los controles prenatales, Li et al. en el 2016 informaron que el 60,9% de las gestantes se realizaron 8 o más controles prenatales (47), cifra similar a lo encontrado en el presente estudio con un 60%, las dos investigaciones con hallazgo de asociación significativa entre el número de controles realizados y la presencia de malformaciones congénitas (OR 0,18 IC 95% 0,060 – 0,543), lo cual podría ser explicado por una mayor demanda de controles por las gestantes al conocer que se infectaron con *Zika* durante el embarazo, lo que genera mayor número de consultas y estudios diagnósticos de seguimiento.

9. LIMITACIONES

En Colombia la confirmación de infección por virus del *Zika* a nivel nacional es por clínica sospechosa o confirmación de laboratorio, sin que esta última se realice en la totalidad de los casos, situación que se presentó en la muestra estudiada. La confirmación de Zika por PCR- tiempo real no es posible en la totalidad de los casos debido a limitaciones de recursos y el tiempo en el que las gestantes informaron haber tenido cuadro compatible con la infección.

Debido al periodo de estudio el tamaño de muestra es limitado, lo que se refleja en el análisis estadístico, con diferencias y asociaciones no significativas, con tendencias a demostrar que podrían ser factores de riesgo, como en el caso del STORCH positivo, lo cual debe corroborarse con investigaciones complementarias con mayor tamaño de muestra.

En 15 gestantes no se pudo conocer el trimestre de infección por Zika y 5 pacientes no recordaron el trimestre de presentación de rash, porque manifestaron vivir en zona endémica.

La variable STORCH fue recolectada mediante encuesta telefónica a las gestantes, lo cual puede generar sesgo de memoria.

10. CONCLUSIONES

La proporción de malformaciones congénitas del SNC en las pacientes con ZIKA encontrada en este estudio es superior a la informada para la población general.

En la cohorte de gestantes, el mayor porcentaje se encontró en mujeres con edades entre 25 y 34 años, la mayoría de los casos en el grupo entre 20 y 24 años, con un predominio de afiliadas al régimen contributivo, nivel educativo técnico o superior y ocupación amas de casa.

En el análisis bivariado de este estudio se encontró que los factores sociodemográficos de las pacientes con Zika asociados a la presentación de malformaciones congénitas del SNC son la baja escolaridad de los padres, el pertenecer al régimen contributivo de seguridad social en salud y ocupación ama de casa. Las variables clínicas que presentaron asociación a los defectos congénitos fueron el bajo peso y talla del recién nacido, infección en el primer trimestre del embarazo, tener menos de 8 controles prenatales y haber tenido infección sin fiebre, rash, artralgias y cefalea.

La presencia de antecedentes de malformaciones congénitas en la familia de las gestantes infectadas por el virus *Zika*, la consanguinidad parental, la ingesta de licor y el consumo de tabaco de los padres no se asociaron a defectos congénitos del SNC.

Con relación a las variables ambientales, la procedencia y lugar de residencia de las gestantes no se asociaron al desarrollo de malformaciones del SNC.

En el análisis multivariado, las variables sociodemográficas y clínicas que podrían influir en el desarrollo de malformaciones congénitas del SNC son la ocupación ama de casa de las gestantes, el no haber presentado rash y artralgias y el haber tenido menos de 8 controles prenatales.

11.RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar estudios analíticos de casos y controles o cohortes en los que se tengan en cuenta factores como, estrato o nivel socioeconómico, ocupación de las gestantes, rash, artralgias, número de controles prenatales, uso de vacunas en el embarazo, medicamentos, infecciones en el embarazo especialmente las del STORCH, estado nutricional de la gestante así como variables ambientales que puedan relacionarse con defectos congénitos como la exposición a sustancias químicas , agentes físicos y condiciones de las viviendas de las zonas endémicas.

Los hallazgos del presente estudio permiten establecer que existen factores que pueden predisponer o proteger a las gestantes infectadas con el virus del *Zika* para el desarrollo de malformaciones congénitas en los recién nacidos, lo cuales deben ser considerados en las actividades de promoción y prevención.

Teniendo en cuenta que uno de los principales resultados de este estudio frente al desarrollo de malformaciones congénitas del SNC es no presentar sintomatología en fase aguda como rash y artralgias, valdría la pena realizar estudios de costo efectividad para poder incluir dentro de los exámenes prenatales (STORCH) la prueba de Zika y además se recomienda realizar estudios de pruebas diagnósticas para revisar el algoritmo de las pruebas de laboratorio que puedan incluir las IgG e IgM como complemento a la RT-PCR siendo incluidas dentro de las listas del INVIMA para que se puedan usar en el país.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Publica Defectos Congénitos. 2015.
2. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Publica virus Zika. 2016.
3. Ministerio de Salud. Boletín electrónico N. 72 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/COM/Enlace-MinSalud-72-Zika.pdf>
4. 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. *The Lancet*. mayo de 2016;387(10033):2125-32.
5. Organización Mundial de la Salud. Virus del Zika Microcefalia y Síndrome de Güillan Barré. 2016 mar.
6. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 19 de mayo de 2016;374(20):1981-7.
7. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico 52 2016. 25 Diciembre - 31 Diciembre p. 113-7.
8. Zarante I, Lopez C, Franco L, Fernandez N. Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica*. marzo de 2010;30.
9. Rodríguez Y, Rojas M, Ramírez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Anaya J-M. Autonomic symptoms following Zika virus infection. *Clin Auton Res*. abril de 2018;28(2):211-4.
10. Mawson AR. Pathogenesis of Zika Virus-Associated Embryopathy. *BioResearch Open Access*. junio de 2016;5(1):171-6.
11. Slenczka W. Zika Virus Disease. En: Scheld WM, Whitley RJ, Hughes JM, editores. *Emerging infections 10* [Internet]. American Society of Microbiology; 2016 [citado 3 de diciembre de 2016]. p. 163-73. Disponible en: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555819453.chap9>
12. Meda N, Salinas S, Kagoné T, Simonin Y, Van de Perre P. Zika virus epidemic: Africa should not be neglected. *The Lancet*. julio de 2016;388(10042):337-8.

13. Zé-Zé L, Prata MB, Teixeira T, Marques N, Mondragão A, Fernandes R, et al. Zika virus infections imported from Brazil to Portugal, 2015. *IDCases*. 2016;4:46-9.
14. Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis*. julio de 2016;16(7):e119-26.
15. Instituto Nacional de Salud M de S y la PS. Vigilancia de la fiebre por virus Zika en su fase II epidémica y fortalecimiento de la prevención de la fiebre por virus Zika en grupos de riesgo. 2015.
16. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *The Lancet*. noviembre de 2017;390(10107):2099-109.
17. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. *SIVIGILA*. Bogotá; Octubre. (Semana epidemiológica 43, 2016).
18. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 13 de abril de 2016;i1901.
19. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. mayo de 2016;18(5):587-90.
20. Instituto Nacional de Salud. Fortalecimiento de la Vigilancia por Laboratorio del Virus Zika en el territorio Colombiano. 2016.
21. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá. Plan de respuesta ante la emergencia de salud pública de interés internacional por virus Zika y sus complicaciones. 2016.
22. Diaz OLD, Lantigua A, Matinez GC, Fuentes CD, Corcho DB, Perez SR. Prevalencia de defectos congénitos en recién nacidos. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2007;23(3).
23. Pachajoa H, Pachajoa H, Villota VA, Cruz LM, Cruz LM, Ariza Y, et al. Prevalencia de defectos congénitos diagnosticados al nacimiento según el nivel de atención en dos hospitales de Cali-Colombia, 2012-2013. *Biomédica [Internet]*. 9 de febrero de 2015 [citado 3 de diciembre de 2016];35(2). Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2295>
24. Organización Mundial de la Salud. Nota Descriptiva N 370. 2015.

25. OMS, OPS, CDC, RENAC, Pontificia Universidad Javeriana. Defectos Congénitos. Taller Latinoamericano sobre vigilancia de anomalías congénitas y partos prematuros; 2016; Bogotá D,C.
26. Rosa Liascovich. ALT. Microcefalia y/o anomalías cerebrales en el contexto de la emergencia por el virus Zika. UNICEF y la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC); 2017.
27. OMS, CDC, ICBDSR. Vigilancia de Anomalías Congénitas. Manual para Gestores de Programas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
28. OMS, OPS, CDC, RENAC, Javeriana PU. Introducción al curso de defectos congénitos. Taller Latinoamericano sobre vigilancia de anomalías congénitas y partos prematuros; 2016; Bogotá D,C.
29. Organización Mundial de la Salud. Microcefalia - Nota Descriptiva [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/microcephaly>
30. Molina-Giraldo S, Alfonso-Ospina L, Parra-Meza C, Lancheros-García EA, Rojas-Arias JL, Acuña-Osorio E. [Prevalence in birth defects diagnosed by ultrasound: three years experience in university maternal fetal medicine unit]. Ginecol Obstet Mex. noviembre de 2015;83(11):680-9.
31. Sancho IG, Saint-Felix FMR, Fornaris AM, Alvarez RG, Sams SV. Morbidity and mortality caused by congenital malformations of the central nervous system in children under a year. MEDISAN. 2014;18(12).
32. CDC, OMS, OPS, Pontificia Universidad Javeriana, RENAC. Etiología de los defectos congénitos. Taller Latinoamericano sobre vigilancia de anomalías congénitas y partos prematuros; 2016 nov; Bogotá D,C.
33. Zarante AM, Gracia G, Ignacio Zarante. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. Univ Med. marzo de 2012;53(1):11-25.
34. Instituto Nacional de Salud M de S y la PS. Instrucciones para la Vigilancia en Salud Pública, atención clínica, prevención y control frente a la posible introducción del virus Zika en Colombia. 2015.
35. Fernando Ruiz Gomes, Ministerio de Salud y la Protección Social. Boletín de Prensa No. 155 de 2016 [Internet]. Bogotá, Colombia; 2016 jul. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-primer-pais-del-continente-que-cierra-epidemia-de-zika.aspx>

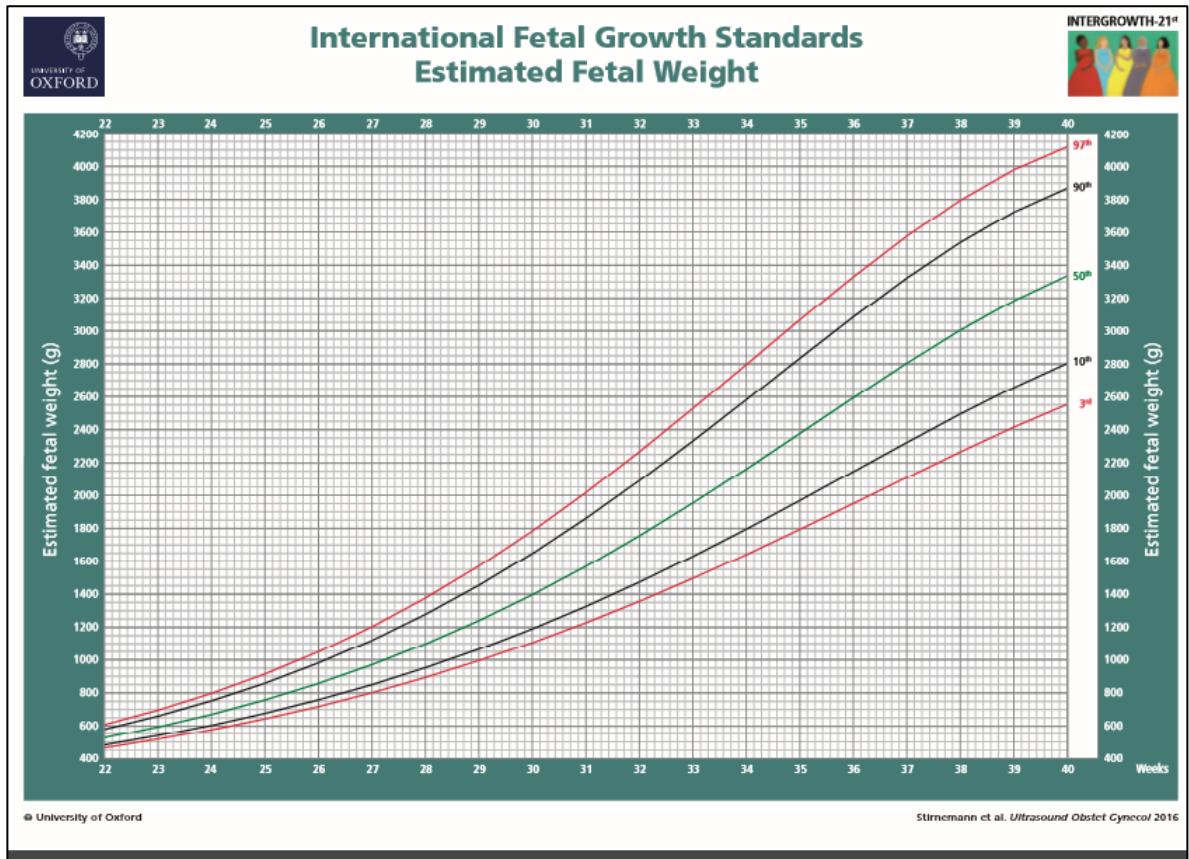
36. Soe MM DA Sullivan KM. OpenEpi. Estadísticas epidemiológicas de código abierto para Salud Pública [Internet]. Universidad de Emory; 2013. Disponible en: http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm
37. Santa Rita TH, Barra RB, Peixoto GP, Mesquita PG, Barra GB. Association between suspected Zika virus disease during pregnancy and giving birth to a newborn with congenital microcephaly: a matched case–control study. BMC Res Notes [Internet]. diciembre de 2017 [citado 3 de junio de 2018];10(1). Disponible en: <http://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2796-1>
38. Giovanny Vinícius Araújo de França, PhD1 WK de O MSc. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention; 2016 mar p. 242-7. Report No.: Vol. 65 / No. 9.
39. Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference. Clinical genetics and genomics. Second edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2017. 877 p. (Oxford desk reference).
40. Declaración de Helsinki – Fortaleza (Brasil). Universidad CES; 2013 dic. Report No.: Volumen 5, número 4.
41. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 29 de enero de 2016;65(3):59-62.
42. de Araújo TVB, Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Souza WV, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. Lancet Infect Dis. marzo de 2018;18(3):328-36.
43. Singhi P, Griffin DE, Newton CR. Central nervous system infections in childhood [Internet]. 2014 [citado 16 de junio de 2018]. 8-12 p. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10858543>
44. Martin De Wulf. Adolescent fertility rate (births per 1,000 women ages 15-19) [Internet]. PopulationPyramid.net. 2011. Disponible en: <https://www.populationpyramid.net/hnp/adolescent-fertility-rate-births-per-1000-women-ages-15-19/2015/>
45. Álvarez Escobar María del Carmen, Torres Álvarez Arnella, Torres Álvarez Arling, Semper Abel Iván, Romeo Almanza Daniel. Dengue, chikungunya, Virus

- de Zika. Determinantes sociales. RevMedElectrón [Internet]. 31 de julio de 2018;40(1): 120-128.
46. Rees EE, Petukhova T, Mascarenhas M, Pelcat Y, Ogden NH. Environmental and social determinants of population vulnerability to Zika virus emergence at the local scale. Parasit Vectors [Internet]. diciembre de 2018 [citado 1 de agosto de 2018];11(1). Disponible en: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2867-8>
 47. Li C, Shi L, Huang J, Qian X, Chen Y. Factors associated with utilization of maternal serum screening for Down syndrome in mainland China: a cross-sectional study. BMC Health Serv Res [Internet]. diciembre de 2015 [citado 3 de junio de 2018];16(1). Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/16/8>
 48. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 15 de junio de 2016 [citado 1 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604037>
 49. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Roche C, et al. Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. Emerg Infect Dis. abril de 2017;23(4):669-72.
 50. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy — U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 16 de junio de 2017;66(23):615-21.
 51. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. N Engl J Med. 15 de marzo de 2018;378(11):985-94.
 52. Barros JB de S, Silva PAN da, Koga R de CR, Gonzalez-Dias P, Carmo Filho JR, Nagib PRA, et al. Acute Zika Virus Infection in an Endemic Area Shows Modest Proinflammatory Systemic Immunoactivation and Cytokine-Symptom Associations. Front Immunol [Internet]. 3 de mayo de 2018 [citado 16 de junio de 2018];9. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00821/full>
 53. Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: demographic aspects. Hum Hered. 2001;51(1-2):27-34.
 54. Nazer Herrera J, García Huidobro M, Cifuentes Ovalle L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Médica Chile

- [Internet]. mayo de 2005 [citado 11 de junio de 2018];133(5). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
55. Velez, J.E, Lopez, G,. Malformaciones congénitas: Correlación, diagnóstico ecográfico y clínico. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2004;Vol. 55(No.3):201-8.
 56. Noronha LD, Medeiros F, Martins VDM, Sampaio GA, Serapião MJ, Kastin G, et al. Malformações do sistema nervoso central: análise de 157 necrópsias pediátricas. *Arq Neuropsiquiatr*. septiembre de 2000;58(3B):890-6.
 57. Bayona R. Informe final vigilancia de defectos congénitos, Colombia, 2014. [Internet]. Bogota, Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2014 p. 1-21. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Defectos%20congenitos%202014.pdf>
 58. Cuevas, E.L. Informe final vigilancia de defectos congénitos, Colombia, 2015. [Internet]. Bogota, Colombia: Instituto Nacional de Salud, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Publica; 2015 p. 1-23. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Defectos%20Conge%CC%81nitos%202015.pdf>
 59. Cuevas, E.L. Informe final vigilancia de defectos congénitos, Colombia, 2016. [Internet]. Bogota, Colombia: Instituto Nacional de Salud, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Publica; 2016 p. 1-42. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Defectos%20cong%C3%A9nitos%202016.pdf>
 60. Jaenisch T, Rosenberger KD, Brito C, Brady O, Brasil P, Marques ET. Risk of microcephaly after Zika virus infection in Brazil, 2015 to 2016. *Bull World Health Organ*. 1 de marzo de 2017;95(3):191-8.
 61. Hurtado-Villa P, Puerto AK, Victoria S, Gracia G, Guasmayán L, Arce P, et al. Raised Frequency of Microcephaly Related to Zika Virus Infection in Two Birth Defects Surveillance Systems in Bogotá and Cali, Colombia: *Pediatr Infect Dis J*. octubre de 2017;36(10):1017-9.
 62. Padmanabha H, Correa F, Rubio C, Baeza A, Osorio S, Mendez J, et al. Human Social Behavior and Demography Drive Patterns of Fine-Scale Dengue Transmission in Endemic Areas of Colombia. Paul R, editor. *PLOS ONE*. 14 de diciembre de 2015;10(12):e0144451.
 63. Anaya J-M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, González-Bravo D, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune

neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. J Autoimmun. febrero de 2017;77:123-38.

Anexo 1. Tabla para cálculo del peso según la edad gestacional.



Fuente: https://intergrow.th21.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2017/03/GROW_EFW_ct_en.pdf

Anexo 2. Formato de encuesta telefónica

Buenas Tardes mi nombre es Lesly Milena Guasmayan o Angélica Quiroga (dependiendo quien llame) soy profesional de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá, encargada del seguimiento epidemiológico de ZIKA y estamos realizando una investigación conjuntamente con las Universidades Javeriana, CES y Rosario con el fin de conocer, identificar los factores de riesgo y hacer prevención de problemas neurológicos en hijos de embarazadas con esta Enfermedad.

Por lo anterior vamos a realizarle unas preguntas relacionadas, las cuales puede dejar de responder cuando desee.

¿Cuenta con 10 minutos para responderlas? Si no, ¿cuándo podemos llamarla?

En nuestros registros tenemos que cuando se encontraba embarazada viajó a _____ y consultó en el centro médico _____.

Fecha Viaje: _____ Dónde: _____ Días: _____

Fecha ultima regla:

Cuánto tenía de embarazo en el viaje?

A los cuantos días inició síntomas?

Qué síntomas tuvo?

Edad actual del bebé: _____ Fecha nacimiento: _____

Sano Sí No:

Nombres del bebe:

RC:

Peso: _____ Talla: _____ PMC: _____ -

N° de controles N° ecografías Detalle?

Enfermedades Embarazo: No Si Cuales: _____

Medicamentos No Si

Durante el embarazo en la EPS le realizaron el paquete de exámenes del STORCH

Sifilis

Toxoplasma

Rubeola

Citomegalovirus

Herpes

Escolaridad Madre

Escolaridad Padre

Ocupación Madre

Ocupación Padre

Edad padre:

Edad madre:

Antecedentes Malformaciones congénitas materna No Si

Antecedentes Malformaciones congénitas paterna No Si

Consanguinidad parental No Si

Lugares de nacimiento

MADRE

PADRE

Abuela Materna Abuela Paterna

Abuelo Materno Abuelo Paterno

Tomó bebidas alcohólicas en el embarazo SI NO

Cuánto:

Fumó: SI NO

Cuantos:

El Papá tomó durante la etapa preconcepcional del embarazo

El papá fumó durante el embarazo

Muchas gracias por su tiempo. Recuerde que a llamó Lesly Guasmayan o Angélica Quiroga, 3649090 ext 9346.

Cualquier inquietud estoy a sus órdenes.

En caso que requiera resultados de exámenes pendientes, atención o apoyo para su bebé, con gusto podemos orientarla y ayudarla para que continúe su proceso de atención.

En caso que la señora no sepa datos del papa del niño solicitarle el teléfono del papa del bebe para llamarlo a él

Anexo 3. Primeros Auxilios Psicológicos Telefónicos.

Para dar buenos primeros auxilios psicológicos, se debe tener en cuenta los siguientes pasos:

- Crear una atmósfera de confianza y empatía
- Escucha atenta y responsable a la entrevistada
- Permitir libre expresión de la entrevistada.
- Transmitir aceptación
- Proporcionar información veraz.
- Actitud respetuosa hacia la mamá entrevistada.
- Ayudar a la comprensión del evento que pudo desencadenar la malformación del bebé.

Al realizar la llamada y verificar el estado de ánimo de la mamá, procederemos a realizar la encuesta.

- Si se encuentra ocupada, se le preguntará en que momento y a qué hora la podemos volver a llamar para no interrumpir con sus actividades.
- En caso de llanto, según el motivo se le darán primeros auxilios telefónicos con la información necesaria para tranquilizarla.
- En caso de molestia, según el motivo de esta molestia se intentará explicar la situación desencadenante de la molestia.


Entendemos que en anteriores ocasiones la han llamado para solicitarle información del evento y de pronto no ha sido de la mejor manera, nuestra intención no es incomodarla al contrario queremos brindarle un espacio de tranquilidad para su libre expresión, donde la escucharemos atentamente y le proporcionaremos la información que usted necesite, ya que este evento puede tener diferentes factores de riesgo asociados para su desarrollo como lo son:

Entendemos que este evento fue circunstancial e inesperado, y nuestra intención en ningún momento es incomodarla, al contrario queremos brindarle un espacio de tranquilidad para su libre expresión, donde la escucharemos atentamente y le proporcionaremos la información que usted necesite, ya que este evento puede tener diferentes factores de riesgo asociados para su desarrollo como lo son:

- Medio ambiente: Problemas socioeconómicos, exposición a radiaciones o sustancias químicas en su localidad de residencia o trabajo.
- Variables propias de la persona: Edad o ciclo vital (siendo más riesgoso en embarazos en edades tempranas o avanzadas de edad), Consanguinidad parental, Antecedentes de malformaciones en la familia.
- Variables clínicas: Antecedentes de enfermedades durante el embarazo, consumo de medicamentos durante el embarazo.

En caso de que la madre pregunte porque no contamos con los resultados de laboratorio de STORCH, se le responderá que es debido a que nosotras no tenemos acceso a los resultados clínicos de las EPS.

Anexo 4. Carta de aprobación comité de ética.

 Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

02 de Mayo de 2017 FM-CIE-0133-17

Doctor
IGNACIO ZARANTE
Investigador Principal
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá

Ref. "Evaluación de la teratogenicidad del virus Zika en recién nacidos y su extensión a defectos congénitos asociados, en las ciudades de Bogotá y Cali, Colombia".

Apreciado doctor Zarante.
Por medio de la presente le comunico que en la sesión ordinaria del 06/04/2017 N° de Acta (05/2017), el Comité de Investigaciones revisó la información enviada, **analizó la enmienda al protocolo y las modificaciones propuestas y la aprobó por consenso.**

Durante la reunión correspondiente a esta comunicación se encontraron presentes 10 de los 14 miembros del comité.

FERNANDO SUAREZ OBANDO.
Médico, Especialista en Genética Clínica, Magister en Epidemiología clínica. Vocal.

ÁNGEL ALBERTO GARCÍA PEÑA.
Médico, Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Magister en Epidemiología Clínica. Vocal.

PABLO ASCHNER MONTOYA
Médico, Especialista en Endocrinología, Magister en Epidemiología clínica. Vocal. (Presidente encargado).

VICENTE DURÁN CASAS S. J.
Miembro de la Compañía de Jesús. Doctorado en Filosofía. Vocal.

JUAN CAMILO OSPINA
Médico, Especialista en Otorrinolaringología. Vocal.


CARLOS GÓMEZ RESTREPO.
Médico, Especialista en Psiquiatría, Magister en Epidemiología Clínica. Vocal.


ÁLVARO DÁVILA LADRÓN DE GUEVARA.
Economista. Representante de la Comunidad. Vocal.

LILIAN TORREGROSA ALMONACID,
Médica, Especialista en Cirugía, Especialista en Bioética. Vocal.

IVÁN SOLARTE RODRÍGUEZ.
Médico, Especialista en Medicina Interna y Neumología. Vocal.

JUAN GUILLERMO CATAÑO CATAÑO.
Médico, Especialista en Urología. Vocal.

Atentamente

IVÁN SOLARTE RODRÍGUEZ, MD
Presidente (Encargado) Comité de Investigaciones y Ética



**FORMATO UNIFICADO PARA LA TRANSFERENCIA DE CUSTODIA Y CONDENABILIDAD DE LA INFORMACIÓN
DE LA SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA**

La SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD DE BOGOTÁ como responsable en diversos procesos de creación, administración y uso de la información, dada la importancia del derecho de los individuos como dueños primarios de la información que los caracteriza, consagrado en el Artículo 15 de la Constitución Política en relación al habeas data, y acata los lineamientos de la Ley Estatutaria 1246 del 21-12-2008 y 1581 del 17/10/2012, reconociendo simultáneamente la importancia de la información en la identificación y cumplimiento de los procesos individuales y sociales. De acuerdo con lo anterior acepta reconocer que permite el ejercicio de los derechos de los ciudadanos acerca de la información originada en ellas, permitiendo de forma regulada el uso de la información para el desarrollo de la identificación y cumplimiento de diversos procesos sociales.

En tal, como el acceso a bases de datos de la SDS se encuentra sujeto al cumplimiento del presente registro, destinado a la verificación y control de la legalidad en el uso de las bases de datos custodiadas, producidas y administradas por la SDS.

FECHA DE LA SOLICITUD CIUDAD

PRIMER NOMBRE SEGUNDO NOMBRE
 PRIMER APELLIDO SEGUNDO APELLIDO
 DOCUMENTO DE IDENTIDAD NÚMERO
 DIRECCIÓN TELÉFONOS
 INSTITUCIÓN TIPO DE VINCULACIÓN
 AVAL INSTITUCIONAL SDS NO DIRECCIÓN
 TELÉFONOS E-MAIL

El presente se declara como responsable de la custodia de la confiabilidad de la información obtenida de la SDS, así como de su uso exclusivo para los fines descritos en el presente documento, válidamente efectuado como compromiso con terceros sin previa autorización de SDS.

ACEPTO
 SI NO

Lucy Milena Cruz
 FIRMA

ESPECIFICACIÓN DE CASO DE USO

I. SOLICITUD DE ACCESO A LA BASE DE DATOS **PERÍODO REQUERIDO** **MEDIO DE ENTREGA**

CONSULTA INFORMACIÓN VERIFICACIÓN CD DVD

IDENTIFICACIÓN DE LA(S) BASE(S) DE DATOS	VARIABLES SOLICITADAS
Cuento 895 Siviya Zika 2015-2017	- Nombres, cédula y Números, edad, sexo, parentesco, Régimen, localidad de inscripción, Protección, Residencia, tipo de cumplimiento, Registros de laboratorio, Teléfono de gestor/a

CONTINUACIÓN ESPECIFICACIÓN DE CASO DE USO

2. SOLICITUD DE SALIDAS DE INFORMACIÓN

DEFINICIÓN DE SALIDAS CONSOLIDADOS SIMPLES	DEFINICIÓN DE VARIABLES CRUZADAS

3. IDENTIFICACIÓN DE LA JUSTIFICACIÓN DEL USO

FINALIDAD DEL USO INVESTIGACIÓN ADMINISTRATIVO

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FINALIDAD (PROYECTO O NECESIDAD)

Desarrollo del proyecto de tesis de Maestría "Factores de riesgo asociados a malformaciones congénitas en recién Nacidos de madres con Zika."

JUSTIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO DE VARIABLES DE CARÁCTER SENSIBLE

Se requieren las variables sociodemográficas y telefónicas para realizar el seguimiento telefónico de las gestantes que una para completar variables diferentes que no están en el SIGILA.

CONCEPTO SDS APROBADO SOLICITUD PENDIENTE CON CUMPLIMIENTO DE RECOMENDACIONES RECHAZADO

RECOMENDACIONES

Requerimientos acerca del usuario:	Requerimientos de finalidad de uso para uso de SDS:
Requerimiento de caso de uso:	Requerimiento de ampliación de documentación:
Casos de reporte:	

RESPONSABLES DE LA INFORMACIÓN

DATOS DE QUIEN RECIBE LA INFORMACIÓN	DATOS DE QUIEN ENTREGA LA INFORMACIÓN
Nombre: <u>Lesly Gasmayán</u>	Nombre: <u>Estrebellh Cay.</u>
No de identificación: <u>36454692</u>	No de identificación: <u> </u>

FIRMA

HUELLA

FIRMA

HUELLA