

Guía Provisional de ISUOG en Ultrasonido para la Infección por el Virus del ZIKA durante el Embarazo: información para profesionales de la salud.

Traducido del inglés al español: Dr. Ruben Darío Fernandez, FACOG, Gineco-obstetra, Unidad de Ultrasonido y Monitoreo Fetal, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras

Revisión de la traducción en español: Dr. Daniel Cafici (Argentina)

En respuesta a las declaraciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la preocupación internacional con respecto a la epidemia del virus del Zika (VZIK), ISUOG está publicando la siguiente guía para ultrasonido durante el embarazo.

Debido a la incertidumbre actual con respecto a muchos aspectos de diagnóstico y evolución de la infección del VZIK en embarazo, puede obtenerse información potencialmente valorable a través del personal de salud que realiza ultrasonido que pudiera ayudar en la consejería de la mujer embarazada y mejorar aún más nuestro entendimiento de la fisiopatología de la infección del VZIK en el embarazo.

Esta declaración no pretende reemplazar la guía provisional previa publicada sobre evaluación y manejo de la mujer embarazada expuesta al VZIK. Por tanto, debe considerarse conjuntamente con otros consejos pertinentes de organizaciones como:

OMS: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>

Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC):
<http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/index.html>

Organización Panamericana de la Salud (OPS): <http://www.paho.org>

Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC):
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx

Salud Pública de Inglaterra: <http://www.gov.uk/guidance/zika-virus>

ANTECEDENTES

Existe una epidemia de infección de VZIK en las Américas, el Caribe y Pacífico Sur^{1,2}. La infección es diseminada principalmente por los mosquitos *Aedes*, aunque se han reportado un pequeño número de contagios por transmisión sexual³. La amplia

distribución del mosquito, combinado con la falta de inmunidad en la población, ha conducido a la rápida evolución de este brote.

La mayoría de casos de infección de VZIK son auto-limitados y sin secuelas, pero ha habido casos de enfermedad de Guillain-Barré post-infección. Además, se han reportado grupos de casos de anomalías cerebrales y microcefalia en algunas áreas con transmisión de SIKV conocida. Este aumento en el número de niños con microcefalia ha llevado a un nivel alto de preocupación de mujeres embarazadas que viven o que viajan a zonas endémicas. El VZIK puede cruzar la placenta y se lo ha detectado utilizando análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en líquido amniótico de embarazadas con fetos con anomalías estructurales cerebrales y microcefalia⁴, y el VZIK se ha aislado post-mortem de los cerebros de fetos con microcefalia⁵. Es probable establecer una relación directa entre exposición *in-útero* con VZIK y microcefalia, aunque todavía no se ha establecido plenamente⁶.

Debemos saber que para que ocurran anomalías fetales debido a infección congénita se necesita un número de pasos: exposición y la infección materna; infección fetal; y daño fetal. No se sabe con certeza como se desarrollan estos pasos en la infección por VZIK: no sabemos cuántas mujeres expuestas durante el embarazo son infectadas, cuántas de estas pacientes infectadas lo transmitirán al feto, y que proporción de fetos infectados sufrirán efectos. Es importante también indicar, aunque se diagnostique la microcefalia, es probable que esta puede representar el extremo más grave de un espectro de efectos y la co-existencia de otras anomalías, lo cual se desconocen hasta el momento.

En otras infecciones congénitas como citomegalovirus y toxoplasmosis, la edad gestacional en la que ocurre es de suma importancia. Es probable que la infección del VZIK tenga su mayor riesgo en las primeras semanas del embarazo, aunque no se puede descartar con seguridad los efectos durante todo el embarazo⁷.

Dado que esta situación tiene una evolución muy vertiginosa, esta guía será actualizada periódicamente.

DIAGNOSTICO

Con respecto a las pruebas de laboratorio se deben seguir las guías nacionales obteniendo la opinión de los expertos de referencia.

Habitualmente el examen para VZIK se realiza en suero materno con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o por detección de anticuerpos específicos IgM para VZIK^{8,9}. La limitación del examen de RT-PCR es que puede detectar VZIK solo durante o inmediatamente después de la infección aguda. El examen de IgM VZIK es problemático por la reactividad cruzada con otros flavivirus y algunas inmunizaciones. Esto puede dar lugar a una alta tasa de falso positivo con este examen

serológico lo que hace que disminuya su confiabilidad; pero los resultados serológicos negativos pueden ser de valor para descartar infección pasada de VZIK. La interpretación de estos resultados esta fuera del alcance de esta guía y debe ser realizada por expertos en el tema.

ALGORITMO DE MANEJO RECOMENDADO

En mujeres embarazadas con exposición y síntomas del VZIK, serología positiva para Flavivirus o infección comprobada por VZIK o, en aquellas con exposición y/o síntomas pero que no tienen resultados serológicos positivos se debe indicar un ultrasonido detallado

1. Estimación Precisa de la Edad Gestacional

La estimación precisa de la edad gestacional (EG) es de mucha importancia con el fin de establecer adecuadamente el crecimiento fetal, en particular el crecimiento de la circunferencia cefálica (CC). Por lo tanto, se debe realizar una cuidadosa evaluación de los resultados de los estudios existentes.

- La medición de la Longitud Cráneo-Caudal (LCC) antes de las 14 semanas es el método más preciso para evaluación de EG.
- Si no se dispone de LCC precoz, realizar una anamnesis cuidadosa para establecer con certeza la fecha última de menstruación, y compararla con el primer estudio ultrasonográfico confiable.
- Evitar el uso de la CC para estimar la EG especialmente en el tercer trimestre.

2. Rastreo Ultrasonográfico Basal

Realizar un ultrasonido basal como referencia. Incluyendo por menos lo siguiente.

En casos referidos antes de 14 semanas:

- Medición de la LCC, diámetro biparietal (DBP) y CC del feto.
- Evaluación de anatomía fetal¹⁰.

En casos referidos a partir de 14 semanas:

- Biometría Fetal, incluyendo DBP, CC, circunferencia abdominal (CA) y longitud de fémur (LF)^{10,11}.
- Evaluación de anatomía fetal¹¹.
- Medición de los ventrículos laterales y diámetro transcerebelar (DTC)¹².
- Además, y hasta que se tenga más conocimiento, hay que realizar evaluación de hallazgos intracerebrales asociados con otras infecciones congénitas, que

incluyen la presencia de calcificaciones, ecogenicidades periventriculares o intraventriculares y ventrículos laterales de forma irregular¹³.

3. Rastreo Ultrasonográfico Subsiguientes

Se desconoce si ocurre o cuando ocurren alteraciones en el feto después de la infección materna por VZIK. Teniendo en cuenta estas dudas, el panel de consenso de la ISUOG establece lo siguiente:

- Evaluar detalladamente la disponibilidad de recursos, de manera de prevenir la pérdida de estudios de ultrasonográficos de rutina importantes a nivel poblacional en aquellas mujeres no expuestas al VZIK.
- Como promedio, la evaluación ultrasonográfica descrita anteriormente debe de realizarse cada 4-6 semanas, si los recursos locales lo permiten. La evaluación cada 6 semanas puede ofrecer un diagnóstico más sólido y reduce las tasas de falsos positivos, pero esto hay que valorarlo contra el riesgo en la demora del diagnóstico.

4. Desviación de lo Normal

Si la evaluación ultrasonográfica muestra una medición de la CC del feto de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media esperada para la edad gestacional, o una anomalía cerebral fetal (como calcificaciones intracraneales o ventriculomegalia), hay que referir a la paciente a un centro especializado para una evaluación detallada, donde se le realice un neurosonograma fetal¹².

Se espera que la mayoría de los fetos donde el único hallazgo sea una CC de 2 DE por debajo de la media, representen sólo el grupo inferior de la distribución normal de la población. En estos casos hay que programar un nuevo ultrasonido dentro de 2-3 semanas^{14,15}.

Debido a la incertidumbre actual, hay que tomar en cuenta la evidencia y experiencia que existe de los hallazgos en imágenes prenatales en otras infecciones; esto incluye la presencia de márgenes ventriculares de forma irregular, aumento de la ecogenicidad periventricular con o sin lesiones quísticas, adherencias intraventriculares, calcificaciones, disgenesia de cuerpo calloso o del vermis, DTC pequeño, cisterna magna aumentada y/o aumento del líquido cefalorraquídeo alrededor del cerebro^{4,13}.

En los casos donde los rastreos ultrasonográficos posteriores muestran más descenso de hasta -3 DE en el crecimiento de la CC del feto, o en aquellos con definitiva coexistencia de anomalías cerebrales, hay que realizar estos estudios adicionales:

- Discutir las ventajas y riesgos de la amniocentesis para RT-PCR de VZIK. Antes de efectuar cualquier procedimiento hay que buscar la ayuda de un experto en virología. La madre debe de ser advertida de que la sensibilidad y especificidad de este examen para detectar infección congénita es desconocida y que la certeza que el feto este afectado también es incierta. Sin embargo, en el caso de una anomalía cerebral fetal por ultrasonido y un resultado positivo de RT-PCR de VZIK, la probabilidad de que estos resultados estén asociadas es alta.
- Se debe considerar, si están disponibles, la realización de imágenes de resonancia magnética de cerebro fetal, ya que pueden detectar anomalías que no son visibles por ultrasonido.

Se puede considerar terminar el embarazo teniendo en cuenta la EG, la severidad de los hallazgos y las leyes locales.

5. Evaluación Postnatal

Realizar las mediciones de la CC y compararlas con tablas de nacimiento que tomen en cuenta la EG y el sexo^{16,17}. No se recomienda el uso de punto de corte único que no incluye la edad gestacional.

En caso de existir confirmación laboratorial de infección por VZIK materna o fetal:

- Realizar el estudio histopatológico de la placenta y pruebas de VZIK en tejido placentario y sangre de cordón umbilical.
- Se debe efectuar el seguimiento del recién nacido en su niñez en búsqueda de signos de cualquier efecto adverso por infección congénita por VZIK.

GRUPO DE RESPUESTA RAPIDA PARA VZIK DE ISUOG

Esta guía provisional fue desarrollada por el Grupo de Respuesta Rápida para VZIK de ISUOG, cuyos miembros son:

A.T. Papageorghiou, Unidad de Medicina Fetal, Universidad de St George's Foundation Hospitals NHS Trust, Londres, y el Departamento de Ginecología y Obstetricia de Nuffield, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido.

B. Thilaganathan, Unidad de Medicina Fetal, Universidad de St George's Foundation Hospitals NHS Trust, Londres, Reino Unido.

C.M. Bilardo, Departamento de Obstetricia, Centro Medico Universitario de Groningen, Universidad de Groningen, Groningen, Holanda.

A. Ngu, East Melbourne Ultrasound, Melbourne del Este, VIC, Australia.

G. Malinger, División de Ultrasonido en Ginecología y Obstetricia, Hospital de Maternidad Lis, Centro Medico Sourasky Tel Aviv, Facultad de Medicina de Sackler, Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel.

M. Herrera, Departamento de Medicina Materno Fetal, Universidad Clínica Colombiana, Clínica Colsánitas, Bogotá, Colombia.

L. J. Salomon, Departamento de Obstetricia y Medicina Materno Fetal, Hospital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Université Paris Descartes, Paris, France.

L. E. Riley, Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, Estados Unidos de América.

J. A. Copel, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias de la Reproducción, Escuela de Medicina de Yale, New Haven, CT, Estados Unidos de América.

CITACION

Esta Guía Provisional debe de ser citada como: ‘Papageorghiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. DOI: 10.1002/uog.15896’

REFERENCIAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barre syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-withmicrocephaly-rapid-risk-assessment.pdf>http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1 [Accessed 7 February 2016].
2. World Health Organization. Zika situation report. Situation report: Neurological syndrome and congenital anomalies.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1 [Accessed 7 February 2016].
3. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, Petersen LR. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 120–121.

4. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 6–7.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pizem J, Petrovec M, Avsic Zupanc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016 Feb 10 [Epub ahead of print].
6. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet* 2016; 387:621–624.
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Seroa CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between zika virus infection and microcephaly –Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 59–62.
8. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Interim RCOG/RCM/PHE/HPS clinical guidelines on Zika Virus Infection an Pregnancy: Information for Healthcare Professionals. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/news/zika-virus-interim-guidelines.pdf>.
9. <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> [Accessed 7 February 2016].
10. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
11. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116–126.
12. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram’. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:109–116.
13. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, Sira LB, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 28–32.
14. Deloison B, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y, Salomon LJ. Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 2012; 32: 869–874.
15. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Microcephaly at birth – the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Oct 29. DOI: 10.1002/uog.15801. [Epub ahead of print].

16. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards.
<http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>. [Accessed 26 February 2016].
17. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384: 857–868.
18. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus. Interim guidance.
<http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> [Accessed 26 February 2016].