

Hallazgos oculares en infantes nacidos de madres infectadas por el virus del Zika durante su embarazo en la región norte de la República Dominicana

Dr. Fernández Ventura¹, Dr. José Asilis-Mera¹, Dra. Tania Sarita-Almeida¹, Dr. Calvo-González¹, Dra. Yasmin Báez-Peralta¹

Afiliación: ¹Departamento de Retina, Centro de Oftalmología Especializada Dr. Asilis (CENOFESA)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los hallazgos oculares en infantes nacidos en el año 2017 de madres infectadas por el Virus del Zika durante su embarazo en la República Dominicana en el Centro de Oftalmología Especializada Dr. Asilis (CENOFESA). **Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis de corte transversal de fuente primaria y secundaria en donde fueron evaluados 12 infantes con presunta transmisión vertical del virus del Zika. Se realizó un examen oftalmológico completo, el cual consistía en la examinación de la superficie ocular externa, refracción ciclopléjica por retinoscopía y fundoscopia documentada por una cámara digital de campo amplio (RETCAM Portable). La data fue colectada el año 2017. **Resultados:** Once pacientes con Síndrome Congénito de Zika fueron incluidos y un paciente con alteraciones oculares asociadas al Virus del Citomegalovirus fue excluido. De los 11 infantes con microcefalia, cuatro presentaron hallazgos oculares relacionados al síndrome congénito del Zika. Los hallazgos incluían

cicatriz corioretiniana, excavaciones amplias del nervio óptico y pigmentación focal de la retina. No se encontraron alteraciones en el segmento anterior del ojo. **Conclusión:** Los hallazgos de los infantes con Síndrome Congénito de Zika se limitaron a alteraciones en el polo posterior del ojo. Estos hallazgos proveen los primeros datos de involucro ocular en infantes de la República Dominicana.

ABSTRACT

Purpose: To describe the ocular findings in infants born to mothers with Zika virus infection during pregnancy in the Dominican Republic. **Methods:** Cross-sectional study of 12 infants with a presumptive diagnosis of vertical transmission of Zika virus. A complete Ophthalmological examination was performed including, biomicroscopy, cycloplegic refraction and Funduscopy with portable RETCAM. **Results:** Eleven patients with Congenital Zika syndrome were included. One patient with ocular findings

Autor de correspondencia:

Dra. Yasmin Báez
C/Independencia # 124
Santiago, República Dominicana
Correo electrónico:
yazminbaezp@gmail.com

consistent with Cytomegalovirus infection was excluded. Of the eleven cases with microcephaly, four presented ocular findings consistent with congenital Zika syndrome. Findings included coreoretinal scars, optic disc excavation abnormalities and focal pigmentation of the retina. No alterations were found in biomicroscopy. **Conclusion:** Ocular findings in infants with congenital Zika syndrome were limited to the posterior pole. These are the first findings reported of the ocular manifestations of the congenital Zika syndrome in the Dominican Republic.

PALABRAS CLAVES:

Zika, Hallazgos Oculares, Caribe, República Dominicana,

KEYWORDS:

Zika, Ocular Findings, Caribbean, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

El virus del Zika es un flavivirus transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*, identificado por primera vez en Uganda para el año 1947 en monos, ya para el 1952 en el mismo territorio se detectó el primer caso en humanos [1]. El período de incubación es de 3-14 días y aunque puede cursar asintomático, dentro de sus síntomas se incluyen: fiebre, erupción en la piel, cefalea, dolor de las articulaciones, dolores musculares y alteraciones oculares [1], [2].

El diagnóstico de la infección por el virus del Zika se basa en la detección del RNA viral por medio de la identificación de la respuesta serológica de la IgM o vía la reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) [3]. El examen serológico de IgM se recomienda 12 semanas luego de la exposición al virus [4]. Este último usualmente tiene reactividad cruzada con otros flavivirus, en particular con el virus del dengue, por lo que dificulta el diagnóstico

debido a que la infección por el virus del Zika usualmente ocurre en zonas endémicas del dengue [3],[4]. Actualmente se ha descrito una prueba diagnóstica con mayor especificidad, la prueba de neutralización de reducción de placas, esta se basa en la identificación de títulos de anticuerpos neutralizantes específicos para varios flavivirus [3],[4]. Ante una prueba IgM, rRT-PCR u otra positiva, sugestiva de infección por el virus del Zika, la realización de una amniocentesis pudiera estar indicada por una posible transmisión vertical del virus [4].

El término de Zika congénito es utilizado para definir el fenotipo distintivo de niños infectados con el virus del Zika en el útero de su madre [5]. Este síndrome se presenta con alteraciones tales como: prominencia del hueso occipital, piel redundante en el cuero cabelludo, cráneo parcialmente colapsado, disrupción de la secuencia del cerebro, contracturas congénitas (hipertonía o espasticidad con síntomas extra piramidales) [3], [6], [7]. Los hallazgos oculares fueron descritos por primera vez en el año 2016 por Ventura CV et al, dentro de estos: catarata congénita, calcificaciones intraoculares, coloboma de iris, microftalmia, atrofia coriorretiniana y del nervio óptico, retinitis pigmentaria, hipoplasia del nervio óptico y pigmentación focal de la retina [3], [5], [6]. Actualmente se ha relacionado este síndrome con glaucoma congénito [7].

En la República Dominicana desde el año 2016 hasta el año 2017 se notificaron unos 5,241 casos de Zika, de los que 952 correspondieron a embarazadas que presentaron los síntomas de la enfermedad en las primeras 24 semanas de gestación [8]. De estos, unos 22 casos de los hijos nacidos fueron descritos con características congénitas asociada a la enfermedad como microcefalia [8]. El objetivo de este estudio es evaluar los hallazgos oculares en infantes nacidos con microcefalia de madres

infectadas por el virus del Zika durante su embarazo en la región norte de la República Dominicana en el año 2017.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de corte transversal, de fuente primaria y secundaria en donde fueron evaluados por el departamento de oftalmología pediátrica y por especialistas en retina 12 infantes con diagnóstico de microcefalia secundario a presunta transmisión vertical del Virus de Zika.

Fueron incluidos todos aquellos pacientes que acudieron al Centro de Oftalmología Especializada Dr. Asilis y sus madres presentaron síntomas sugestivos del virus del Zika durante su embarazo en el año 2016-2017, año en donde hubo un brote de infección por este virus. Dentro de estos síntomas se incluyen: fiebre, erupción cutánea, dolor de cabeza, malestar general, artralgia y que sus recién nacidos presentaran alguna alteración relacionada al síndrome de Zika congénito como microcefalia. Otras coriorretinopatías congénitas fueron excluidas.

Se le solicitó a cada madre la firma del consentimiento informado en el cual se explicó de forma detallada el procedimiento llevado a cabo en el estudio y la finalidad del mismo. Se le realizó a cada infante un examen ocular completo, el cual consistía en una examinación de la superficie ocular externa, refracción ciclopléjica por retinoscopia y fundoscopia, esta última documentada por una cámara digital de campo amplio (RETCAM Portable) luego de dilatar la pupila de los mismos. Los datos fueron colectados en conjunto por un oftalmólogo pediatra y dos retinólogos. 9

RESULTADOS

Un total de 12 infantes con microcefalia y presunta transmisión vertical del virus del Zika fueron evaluados. La edad media en el día de la examinación fue de 2 años y 1 mes.

El 58% fueron de sexo masculino y el 42% femenino. La media en la que se presentaron los síntomas sugestivos de infección por Virus del Zika en las madres fue al tercer trimestre del embarazo. Ninguna de las madres presentaron alteración oftalmológica relevante.

Se examinaron once infantes de nacionalidad dominicana y uno de descendencia haitiana nacido en República Dominicana. De los 12 pacientes, sólo 5 presentaron alteración retiniana, de los cuales, cuatro asociada al síndrome congénito de Zika y uno por Citomegalovirus. Este último fue excluido del análisis estadístico del estudio.

De los once pacientes, solo cuatro (36%) presentaron alteración retiniana relacionada a la transmisión vertical del virus del Zika, estos con un patrón retiniano bilateral. En el **Gráfico 1** se muestran los hallazgos clínicos asociados al síndrome congénito de Zika encontrados en nuestro estudio. La cicatriz corioretiniana se presentó en 3 infantes (23%) (**Figura 1**). En un paciente (8%) se observó la pigmentación focal de la retina. La excavación amplia del nervio óptico (**Figura 2**) se pudo apreciar en 2 infantes (15%). Un 54% no presento alteración oftalmológica. La edad gestacional media al nacer fue de 36.2 semanas (rango, 28-39 semanas) (**Tabla 1**).

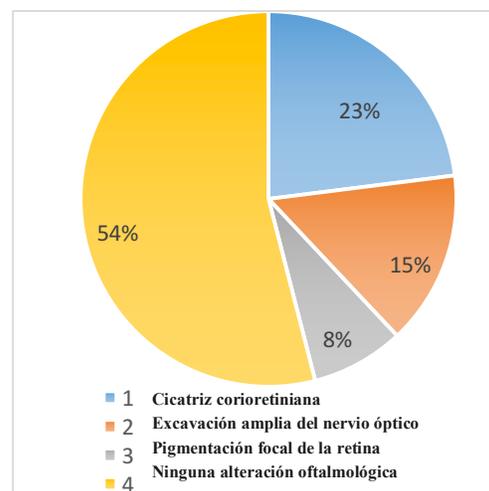


Gráfico 1. Hallazgos clínicos asociados a síndrome congénito de Zika en infantes nacidos con microcefalia en la región norte en el año 2017

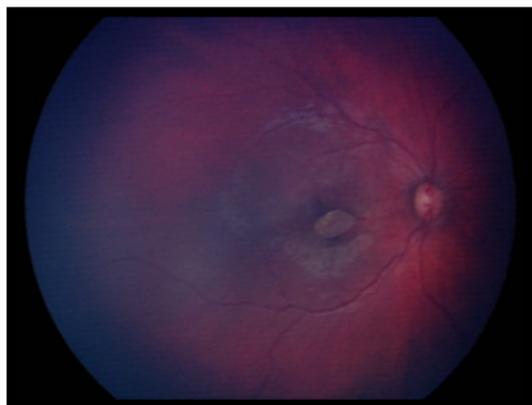


Figura 1. Cicatriz Corioretiniana. Retinografía de fondo de ojo derecho de paciente con síndrome congénito de Zika mostrando cicatriz corioretiniana

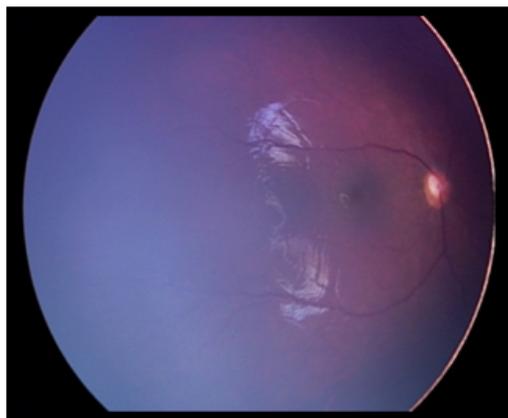


Figura 2. Excavación amplia del nervio óptico. Retinografía de fondo de ojo derecho de paciente con síndrome congénito de Zika mostrando excavación amplia del nervio óptico.

De los 22 ojos evaluados sólo nueve presentaron errores refractivos significativos luego de la refracción ciclopléjica por retinoscopía (**Tabla 2**). La hipermetropía estuvo presente en 6 ojos (27%) y la combinación de hipermetropía y astigmatismo en tres ojos (14%).

<i>Paciente</i>	Sexo	Edad Gestacional (semanas)	Hallazgos Oculares
1	M	39	No
2	M	39	No
3	F	38	No
4	M	36	Si
5	M	38	Si
6	M	28	Si
7	M	37	No
8	F	34	Si
9	F	39	No
10	F	34	No
11	M	38	No

Abreviaturas: F: femenino; M: masculino

Tabla 1. Sexo, edad gestacional y hallazgos oculares en infantes nacidos con transmisión vertical del Virus del Zika en la región norte de la República Dominicana.

<i>Paciente.</i>	Refracción Ciclopléjica	
	OD	OS
1	+2.00	+2.00
2	+2.50 -1.00 *180	+3.00
3	+1.00	Plano
4	+1.50 -0.50 *90	+2.00 -2.00 *90
5	+5.50	+5.50

Abreviaturas: OD: Ojo derecho; OS: Ojo izquierdo

Tabla 2. Refracción Ciclopléjica en infantes nacidos con transmisión vertical del Virus del Zika por retinoscopía en la región norte de la República Dominicana

Las presiones intraoculares de todos los infantes estuvieron dentro de los límites normales, por lo que, aquellos con excavaciones amplias del nervio óptico fueron manejados de forma conservadora. No se encontraron hallazgos positivos para desprendimiento de retina, xeroftalmía, epífora, fotofobia, buftalmos u opacidad corneal en ninguno de estos. Todos los

pacientes presentaron perímetro cefálico por debajo de los rangos normales, oscilando estos entre 28-31 cm al nacimiento, datos indicadores de microcefalia.

DISCUSIÓN

Existe una gran cantidad de autores que han descrito la relación entre el síndrome congénito de Zika y alteraciones neurológicas y oftalmológicas [3], [5-7]. En la República Dominicana Peña F et al [9], describieron defectos del nacimiento limitados a anomalías visibles como microcefalia, esto debido a que las madres alumbraron en hospitales públicos de recursos limitados en los que no pudo realizárseles una evaluación radiológica, oftalmológica o audiológica. Este es el primer estudio en evaluar los hallazgos oftalmológicos presentes en once infantes con transmisión vertical del virus del Zika en la región norte de la República Dominicana.

Los hallazgos de este estudio demostraron que el 36% de los infantes presentaron alteraciones oftalmológicas asociadas a la transmisión vertical del virus del Zika. Esta estuvo presente de manera bilateral en el 100% de los pacientes afectados. Un estudio reciente de De Paula-Freitas et al [7] identificó que el 70% de sus pacientes presentaron alteraciones oculares bilaterales. El estudio de Ventura L et al [5] reportó que el 50% de las madres presentaron síntomas sugestivos de Zika en el tercer trimestre del embarazo, datos similares a los nuestros.

En el estudio de Ventura CV et al [10] el hallazgo más común encontrado fue la pigmentación focal de la retina. Para nuestro estudio, la atrofia macular fue la más frecuente (23%). La pigmentación de la retina se vio en el 8% de nuestros pacientes.

El 27% de los ojos de nuestros pacientes presentaron, luego de la refracción ciclopléjica por retinoscopia, hipermetropía; la combinación de hipermetropía y

astigmatismo estuvo presente en un 14%. El resto de los ojos no presentaron error refractivo significativo como la miopía. Para el estudio de Ventura L et al⁵ el error refractivo más frecuente fue el astigmatismo (45%), seguido por la hipermetropía (41%) y en un 8% la miopía.

Estudios recientes han relacionado el síndrome congénito de Zika con glaucoma [11]. Sorprendentemente en nuestro estudio se reveló que, aunque el 15% de nuestros infantes presentaron excavaciones amplias del nervio óptico, las mismas a lo largo del estudio se mantuvieron estables. Asimismo, las presiones intraoculares de todos nuestros pacientes estuvieron dentro de los límites normales, por lo que, similar a lo descrito por Oliveira D et al [12] no se detectó ningún caso de glaucoma en nuestra muestra, aunque sí un incremento en la relación copa-disco del nervio óptico.

Los hallazgos de nuestro estudio se limitaron al polo posterior del ojo. No encontramos ninguna alteración del segmento anterior como lo hallazgos encontrados por de Paula-Freitas B et al [13], en donde la alteración más frecuentemente encontrada fue el coloboma de iris, seguido por microftalmia y catarata congénita.

Todos nuestros pacientes presentaron microcefalia asociada al síndrome congénito de Zika, al igual que lo descrito por Ventura L et al⁵ en donde la totalidad de los pacientes de su estudio fueron diagnosticados con microcefalia. El diagnóstico de infección por Zika de las madres fue realizado clínicamente por la presentación de síntomas sugestivos al mismo. Esto, junto a la poca información prenatal de la madre y la baja muestra de este estudio fueron algunas de nuestras limitantes.

CONCLUSIÓN

El 36% de los infantes con síndrome congénito de Zika junto a microcefalia presentaron hallazgos oculares. La alteración oftalmológica más frecuente fue la cicatriz

corioretiniana, seguida por excavaciones amplias del nervio óptico y pigmentación focal de la retina. No hubo glaucoma congénito ni afectación del segmento anterior del ojo en nuestra muestra.

El error refractivo encontrado más frecuente fue la hipermetropía, esto seguido por la combinación de hipermetropía y astigmatismo. Los hallazgos bilaterales de la retina fueron encontrados en los cuatro infantes que presentaron anomalías oculares relacionadas al síndrome congénito de Zika. Dichos hallazgos fueron más frecuentes en el sexo masculino.

La presencia o no de microcefalia, no debe de tomarse como criterio clínico absoluto en el diagnóstico de síndrome congénito de Zika. Esto debido a los resultados presentados por Van der Linden V et al [14] en donde ninguno de sus pacientes diagnosticados serológicamente con este síndrome presentaron microcefalia.

Recomendamos la realización de una evaluación oftalmológica completa a todos los recién nacidos con microcefalia o ante la sospecha de síndrome congénito de Zika en aquellos sin microcefalia. Esto debido a las alteraciones potencialmente dañinas de este síndrome.

Las medidas preventivas recomendadas para la población en general son el uso de repelentes contra insectos, el control del vector y el desarrollo de vacunas. Dada la reciente relación entre el síndrome congénito de Zika y el glaucoma, se considera prudente darle seguimiento a aquellos con excavaciones amplias del nervio óptico de nuestro estudio, así como, la realización de futuras investigaciones con una muestra más amplia de pacientes que relacionen dichas variables en la población dominicana. Por último, recomendamos la realización de un programa nacional que permita evaluar a éstos niños y de esta forma reportar hallazgos más pertinentes.

Agradecimientos: No se declaran agradecimientos

Conflicto de Interés: Ninguno.

REFERENCIAS

1. WHO. World Health Organization. Zika virus. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
2. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Zika virus. <https://www.cdc.gov/zika/about/overview.html>
3. Yepez JB, Murati FA, Pettito M, et al. Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(5):440-445.
4. Moreira M, Richtmann R. (2018). *Infectious Disease and Pharmacology. Congenital Zika Syndrome.* Elsevier.
5. Ventura L, Ventura C, Lawrence L, et al. Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. Elsevier. 2017;21(4):295-299.
6. Matos L, Santos L, Reyes K, et al. Síndrome congénito por zika, conceptos básicos. *Salud Quintana Roo.* 2017;10(37):33-36.
7. De Paula-Freitas B, Ventura C, Maia M, et al. Zika virus and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28:595-599.
8. De Moraes G, Pettito M, Maestre G, et al. Optic neuropathy and congenital glaucoma associated with probable Zika virus infection in Venezuelan patients. *JMM case reports.* 2018;5(8):e005161
9. Peña F, Pimentel R, Khosla S, et al. Zika Virus Epidemic in Pregnant Women, Dominican Republic, 2016-2017. *Emerging infectious Diseases.* 2019;25(2):236-244.
10. Ventura C, Maia M, Bravo-Filho V, et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with Microcephaly. *Lancet.* 2016;387(10015):228
11. De Paula-Freitas B, Ko Al, Khouri R, et

- al. Glaucoma and Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology*. 2017;124(3):407-408.
12. De Oliveira R, Ventura CV, Esporcatte BLB, et al. Glaucoma Workup in Congenital Zika Syndrome. *J Glaucoma*. 2019;28(4):313-317.
13. De Paula Freitas B, Zin A, Ko A, et al. Anterior-Segment Ocular Findings and Microphthalmia in Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1876-1878.
14. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyys W. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth- Brazil. *Weekly*. 2016;65(47):1343-1348.

