

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de medicina

Anteproyecto para optar por el título de Doctor en Medicina

Evaluación del conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical en estudiantes de medicina de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021

Realizado por:

José S. Álvarez Gutiérrez – 16-8050

29 abril 2021

Asesorado por:

Dr. Ángel Campusano - Asesor Metodológico

Dra. Kelda Rodríguez - Asesora de Contenido

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Santo Domingo, Distrito Nacional

Resumen

Introducción: El virus del Zika es un arbovirus en la familia *Flaviviridae* la cual es transmitido por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Este puede transmitirse por otros como métodos por contacto sexual y transmisión vertical. Esta investigación es dirigida a la evaluación del conocimiento teórico que poseen los estudiantes de los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado de UNIBE acerca del Zika y la transmisión vertical. En este proyecto, se busca explorar el conocimiento de los estudiantes en distintas etapas de la carrera de medicina y, de esta manera, reconocer el origen de la desinformación con el propósito de ofrecer soluciones al asunto y así promover el conocimiento del Zika y la transmisión vertical, y sus repercusiones en el feto.

Materiales y métodos: Estudio tipo observacional transversal utilizando una encuesta para investigar una muestra de 74 estudiantes. Para la recolección de datos se utilizó dicha encuesta sobre conocimiento del virus Zika y la transmisión vertical en estudiantes de los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el mes de enero de 2021, que luego fueron analizados cuantitativamente para lograr los objetivos de este proyecto.

Resultados: Los resultados obtenidos indican que el 44.6% de los participantes no conocían sobre el Zika y la transmisión vertical antes de responder la encuesta. De hecho, el 38% reporta su nivel de conocimiento como moderado, mientras que el 3% como muy pobre. Aproximadamente 45% de los participantes encuestados obtuvo entre 50%-66%, cual es considerado como conocimiento moderado de acuerdo a la curva establecida para este proyecto. Tal resultado fue el más común entre los participantes evaluados, seguido por 14% participantes que lograron responder correctamente entre 67%-100% en la evaluación del conocimiento, categorizándose como alto conocimiento. En contraste, el 41% de los participantes obtuvo una evaluación menor a 49%, cual se categoriza como conocimiento pobre según la curva establecida.

Discusión: Los resultados demuestran que los participantes tanto de ciencias básicas como de pre-internado e internado reconocen las características básicas del Zika y sus complicaciones. Sin embargo, un análisis minucioso demuestra la falta de conocimiento más profundo respecto a los temas sobre el Zika y la transmisión vertical, las manifestaciones y complicaciones que pueden causar en el feto tanto como el periodo posparto. Tal conocimiento debe ser reforzado con el propósito de reconocer y tratar en etapa temprana a todo paciente en riesgo de la infección.

Palabras clave: República Dominicana, Zika, transmisión vertical

Abstract

Introduction: The Zika virus is an arbovirus in the Flaviviridae family which is transmitted by the bite of the *Aedes aegypti* mosquito. This can be transmitted by other methods such as sexual contact and vertical transmission. This research is aimed at evaluating the theoretical knowledge that students of the basic sciences, pre-internship and internship of UNIBE possess about Zika and vertical transmission. This project seeks to explore the knowledge of students at different stages of the medical career and, in this way, recognize the origin of the misinformation in order to offer solutions to the issue and thus promote knowledge of Zika and transmission vertical, and its repercussions on the fetus.

Methods and material: Cross-sectional observational study using a survey to investigate a sample of 74 students. For data collection, this survey was used on knowledge of the Zika virus and vertical transmission in students of the basic science, pre-internship and internship cycles of the Universidad Iberoamericana during the month of January 2021, which were then quantitatively analyzed to achieve the objectives of this project.

Results: The results obtained indicate that 44.6% of the participants did not know about Zika and vertical transmission before answering the survey. In fact, 38% report their level of knowledge as moderate, while 3% as very poor. Approximately 45% of the surveyed participants obtained between 50% -66%, which is considered moderate knowledge according to the curve established for this project. This result was the most common among the evaluated participants, followed by 14% participants who managed to answer correctly between 67% -100% in the knowledge evaluation, categorizing it as high knowledge. In contrast, 41% of the participants obtained an evaluation lower than 49%, which is categorized as poor knowledge according to the established curve.

Discussion: The results show that participants in both basic sciences and pre-boarding and boarding schools recognize the basic characteristics of Zika and its complications. However, a careful analysis shows the lack of deeper knowledge regarding the issues of Zika and vertical transmission, the manifestations and complications that it can cause in the fetus as well as in the postpartum period. Such knowledge must be strengthened in order to recognize and treat at an early stage all patients at risk of infection.

Key words: Dominican Republic, Zika, vertical transmission

Agradecimientos

Mi título de Doctor en Medicina va dedicado a mi esposa e hijo, Leira y Diego, quiénes perdonaron mi ausencia y aun así, cuando debía llegar a mi destino, me esperaron en mis tardanzas. Para ellos son todos mis logros.

No puedo dejar pasar la oportunidad de agradecerle a mi madre, Ivonne, quién junto a mi familia, me ha apoyado incondicionalmente, desde acudir a mis llamados de auxilio, así como no perder la ocasión para recordarme cuál es el motivo y la meta de mis esfuerzos. Gracias por tu presencia continua, además de tus palabras de apoyo en los momentos de fatiga.

Este proyecto relacionado al virus Zika va dirigido a todas las familias que de alguna forma han sido afectado por él. Fue triste aprender de las secuelas que este virus puede dejar en los seres que han sido infectado por él. Más lamentable aún es observar a la gran cantidad de habitantes que son expuestos a este virus, junto al Dengue y el Chikungunya. Tomo este espacio para agradecer y dar un abrazo cálido a mis hermanos y colegas, Hernando J. Marín y Juan Carlos Rivera, quiénes en momentos de desesperación siempre encontraron un motivo para sonreír.

Gracias a mi profesor Robert Paulino por la oportunidad de aprender sobre los virus y sus manifestaciones durante mi carrera de medicina. Fue en su clase donde tomé la idea para realizar este proyecto. Agradezco al Dra. Kelda Rodríguez por aceptar ser mi asesora aún en tiempos de COVID-19 y a la Dr. Ángel Campusano por su guía en el proceso de redacción de este proyecto.

Tabla de contenido

Resumen.....	ii
Abstract.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Introducción.....	8
1. Capítulo 1: El Problema.....	9
1.1 Planteamiento del problema.....	10
1.2 Preguntas de investigación.....	11
1.3 Objetivos de la investigación.....	12
1.3.1 Objetivo general.....	12
1.3.2 Objetivos específicos.....	12
1.4 Justificación.....	14
1.5 Limitaciones.....	15
2. Capítulo 2: Marco teórico.....	16
2.1 Antecedentes y Referencias	17
2.1.1 Conocimiento del Zika en ciudad de Nueva York.....	17
2.1.2 Evasión del sistema inmune.....	18
2.1.3 Zika y efectos adversos fetal/neonatal.....	19
2.1.4 Restricción de crecimiento intra-uterino.....	19
2.1.5 Estudio de campo en Puerto Plata, República Dominicana.....	20
2.1.6 Estudio piloto de campo en zonas rurales en República Dominicana...21	
2.1.7 Síndrome Congénito de Zika en infantes nacidos de madres infectadas en Brazil.....	22
2.2 Marco conceptual.....	23
2.2.1 Descubrimiento del virus Zika.....	23
2.2.2 Llegada del virus a Las Américas.....	23

2.2.3	Métodos de transmisión del virus.....	24
2.2.4	Comienzo de investigaciones.....	25
2.2.5	Definición del virus Zika.....	25
2.2.6	Composición viral.....	27
2.2.7	Signos y síntomas de infección por Zika.....	28
2.2.8	Infección en el feto: Mecanismo de replicación y transmisión.....	29
2.2.9	Placenta: Función reguladora de transporte.....	30
2.2.10	Receptores neonatales y maternos.....	31
2.2.11	Circulación de inmunoglobulinas materno-fetales.....	31
2.2.12	2.2.12 Manifestaciones relacionadas al tiempo de gestación expuestos al Zika.....	33
2.2.13	Células Hofbauer.....	34
2.2.14	Transmisión por células maternas.....	35
2.2.15	Neuropatologías asociadas	36
2.3	Contextualización.....	38
3.	Capítulo 3: Diseño metodológico.....	40
3.1	Tipo de investigación.....	41
3.2	Variables y su operacionalización	41
3.3	Métodos y técnicas de investigación.....	42
3.4	Instrumentos de recolección de datos.....	47
3.5	Selección de población y muestra.....	47
3.5.1	Población.....	48
3.5.2	Muestra.....	48
3.6	Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos.....	48
3.7	Consideraciones éticas.....	49
4.	Capítulo 4. Resultados.....	50
5.	Capítulo 5. Discusión y conclusión.....	66
6.	Capítulo 6. Recomendaciones.....	75
7.	Referencias.....	78
8.	Capítulo 7: Apéndices.....	84
8.1	Fuentes de las gráficas en la sección de resultados	

8.2 Encuesta: Evaluación del conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical en estudiantes de medicina de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021

8.3 Consentimiento informado: Evaluación del conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical en estudiantes de medicina de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021

Introducción:

Durante muchos años, arbovirus han estado creando inestabilidad en la salud de los humanos, sin embargo, la epidemia la cual amenazó Las Américas y el Caribe en el año 2015 ha llevado a realizar investigaciones más a fondo en base a qué es el virus del Zika y su comportamiento. El virus del Zika es un virus de la familia *Flavivirus* el cual puede ser transmitido a los humanos mayormente mediante la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Este fue identificado en Uganda en 1947 en monos, donde luego fue identificado en humanos unos años más tarde (1954). Se dice que mayormente es transmitido por picadura de mosquito ya que puede ser transmitido por contacto sexual, sea de hombre a mujer (más frecuente), hombre a hombre y de mujer a hombre. Además, también se puede contraer mediante transmisión vertical de madre a feto, transfusiones de sangre y trasplantes de órganos.

En los años recientes ha sobresalido una literatura muy abundante respecto a investigaciones relacionadas a complicaciones que tienen una correlación a infección por el Zika, tanto en adultos, jóvenes, infantes y neonatos. En 2015, el virus del Zika causó una epidemia masiva en Brazil el cual creó consciencia de lo necesario de llevar a cabo investigación en este virus tan versátil, con capacidad de penetrar barreras sanguíneas en el cuerpo humano, afectando tanto sistema nervioso como motor. De estas complicaciones podemos incluir a las neurológicas en adultos y niños, tales como Síndrome Guillain-Barré, neuropatía y mielitis. Para complicaciones intrauterinas, la infección puede causar microcefalia, deficiencia intelectual y malformaciones estructurales congénitas. Asimismo, se asocia a complicaciones del embarazo, como el parto prematuro, el aborto espontáneo y la muerte intrauterina.

Capítulo 1: El Problema

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ante la propagación del virus Zika a los países de Américas del Sur y Las Antillas desde el 2015, creando este, epidemias que llevan a complicaciones severas en la salud de los pacientes adultos, jóvenes e infantes, siendo las más afectadas las embarazadas. La República Dominicana no está exenta de la infección del virus, aunque se han tomado medidas para combatirlo, en muchas ocasiones no se toman los manejos correctos. Tanto la historia clínica enfocada en la sintomatología y/o examen físico, y laboratorios serológicos, pueden ser obviados, hasta confundidos con otros virus endémicos en la región. Diagnósticos distintos con sintomatología similar pueden pasar desapercibidos debido a falta de información relacionada a los hallazgos.

El virus del Zika es tedioso pues puede ser transmitido de varias maneras tales como por picadura del mosquito *Aedes aegypti*, contacto sexual, transfusiones de sangre, trasplante de órganos y transmisión vertical de madre al feto, debido a que el virus puede atravesar la placenta e infectar al feto. La mayoría de las personas infectadas no tienen síntomas de la infección. Los síntomas, generalmente leves de 2 a 7 días de duración, consisten en fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, dolores articulares y musculares, malestar y cefaleas. No obstante, este virus puede desarrollar secuelas la cual pueden causar repercusiones permanentes y graves en los pacientes. La infección puede dar paso a complicaciones neurológicas en adultos y niños, tales como Síndrome Guillain-Barré, neuropatía y mielitis. Durante el embarazo, la infección puede causar microcefalia, deficiencia intelectual y malformaciones estructurales congénitas. Asimismo, se asocia a complicaciones del embarazo, como el parto prematuro, el aborto espontáneo y la muerte intrauterina.

A un año de detectada la circulación del virus del Zika en República Dominicana (2016), se habían notificado 5,241 casos de Zika en todo el territorio nacional según el Ministerio de Salud Pública ¹, de los que 18% fueron embarazadas que presentaron síntomas de la enfermedad en las primeras 24 semanas de gestación. Además, fueron identificados 285 casos de Síndrome Guillain-Barré con antecedentes de síntomas de Zika. De acuerdo con el reporte epidemiológico del Ministerio de Salud en conjunto con la Agencia para el Desarrollo Internacional (USAID, siglas en inglés, (2019)), en República Dominicana nacieron sobre 85 niños con microcefalia en el contexto de la epidemia del 2016.

1.2 Preguntas de investigación

- . 1) ¿Qué porcentaje de estudiantes de medicina evaluados conoce sobre el Zika y la transmisión vertical?
- . 2) ¿Cuál es el nivel de conocimiento sobre el Zika y las complicaciones en un feto entre los estudiantes de los distintos ciclos de la carrera de medicina?
- . 3) ¿Qué información tienen los estudiantes de ciencias básicas, pre-internado e internado en cuanto a la situación epidemiológica del Zika en República Dominicana?
- . 4) ¿Qué datos y/o conceptos pertinentes sobre el Zika y la transmisión vertical, así mismo como

¹ Batista L. Ministerio de salud pública y la usaid apoyan a 100 familias afectadas por el zika [internet] Diario Libre. 2019 [cited 2 Dec 2019].

las complicaciones posparto, necesitan ser reforzados en los estudiantes de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana en República Dominicana?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

1) Evaluación del conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical en estudiantes de medicina de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Comparar el porcentaje de estudiantes encuestados separándolos por sexo.
2. Ubicar los participantes por edad.
3. Separar a los estudiantes por ciclo académico que cursan al momento de la encuesta.
4. Determinar año académico que en el cual los estudiantes tuvieron noción sobre el Zika por primera vez.
5. Evaluar la aptitud de los estudiantes de ciencias básicas, pre-internado e internado en cuanto a la situación epidemiológica del Zika en República Dominicana.
6. Comparar el nivel de conocimiento por autoevaluación de cada estudiante de medicina de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana
7. Determinar Método de transmisión principal por el cual un organismo es infectado por

el Zika.

8. Determinar que vía utiliza el virus por el cual coloniza otros tejidos del cuerpo.
9. Reconocer los síntomas que puede presentar un paciente infectado por Zika.
10. Detallar si todo paciente infectado por Zika presenta síntomas de infección.
11. Identificar modos alternos por el cual una persona pudiera ser infectada por Zika.
12. Detallar las células/ estructuras que son alteradas en un feto infectado con Zika.
13. Reseñar las posibles manifestaciones o complicaciones que se pueden desarrollar en un feto infectado por Zika.
14. Reconocer en qué trimestre de gestación se pudieran desarrollar las manifestaciones con mayor severidad.
15. Reconocer qué manifestaciones pueden ocurrir en el segundo y tercer trimestre de gestación de un feto infectado por Zika
16. Distinguir entre las diferentes enfermedades cuyas similitudes en manifestaciones clínicas pudieran llevar a un diagnóstico clínico erróneo.
17. Identificar la manifestación neurológica más común en adultos infectados por Zika
18. Averiguar sobre si los estudiantes tenían conocimiento sobre el Zika y las complicaciones que pudieran ocurrir en un feto durante el embarazo antes de haber participado de la encuesta.

19. Identificar las estrategias que pueden ser utilizadas para evitar la picadura de mosquito.

20. Determinar la frecuencia en que se utilizan las estrategias mencionadas para evitar la picadura de mosquito.

21. Reconocer los datos sobre el Zika y la transmisión vertical que deben ser reforzados en los estudiantes de ciencias básicas, pre- internado e internado de la Universidad Iberoamericana en República Dominicana

1.4 Justificación:

Debido a los brotes ocurridos en los años 2016 – 2017, en el cual ha impactado a tantas personas tanto jóvenes como adultos, llevando a estas a tener complicaciones severas, es justo decir que es necesario crear conciencia sobre la preparación y el manejo que debemos aplicar al presentarnos ante un brote del virus Zika para futuras ocasiones. Muchos ciudadanos dominicanos han contraído la infección donde nunca fueron diagnosticados hasta ya conllevar complicaciones avanzadas. Neonatos nacidos de madres infectadas con el virus presentan complicaciones tanto estructurales como neurológicas, adultos infectados presentan complicaciones neurológicas. Además de los manejos, es importante tomar iniciativa en hacer pruebas compulsorias ante la sospecha de infección por un virus. Al igual que el dengue donde se pueden realizar pruebas de inmunoglobulinas para detectar la presencia del virus, corroborar la detección del Zika mediante técnicas diagnósticas debería ser implementado en todas las instituciones relacionadas con la salud.

Debido a estas preocupaciones respecto al Zika tanto en conocimiento como en relación a la rama de Salud Pública del país, destaco que es necesario en un estudio que compare el conocimiento de los estudiantes de la Universidad Iberoamericana en relación a su nivel del ciclo

de la escuela de medicina, así como poder reconocer los signos y síntomas clínicos al presentarse un paciente con dicha infección. Aun así, capacitar a nuestra comunidad universitaria para poder esparcir este conocimiento a otras comunidades necesitadas.

1.5 Limitaciones

Esta investigación enfrentó una inmensa dificultad debido a la crisis, incertidumbre y desorganización social como consecuencia de la pandemia por el COVID-19. Fue necesario modificar el enfoque de la investigación incluyendo la institución donde se llevaría a cabo. La recopilación de datos igualmente fue modificada para que de manera virtual esta investigación pudiera ser realizada.

Capítulo 2: Marco Teórico

Capítulo 2: Marco Teórico

2.1 Antecedentes y Referencias

De enero 2015 a septiembre 2017, un total de 220,693 casos fueron confirmados de ser infectados con Zika y 579,700 fueron sospechados de haber contraído el virus en las Américas y el Caribe, según la Organización Mundial de la Salud. Varios proyectos se han realizado para analizar cuán informado estas los habitantes del país acerca del virus, desde qué es a cómo se transmite y/o evitarlo.

2.1.1 Conocimiento del Zika en ciudad de Nueva York:

Teich y sus colegas², en su estudio de conocimiento en relación al Zika en una zona suburbana de la ciudad de Nueva York, llevaron a cabo una investigación para saber cuán informados estaban estos habitantes. De una muestra de 147 participantes, 134 (91%) estaban conscientes de que el Zika es transmitido por picadura del mosquito, 116 (79%) sabían la posibilidad de transmisión de mujer embarazada al feto, y 89 (61%) tenían conocimiento de que este puede ser transmitido vía contacto sexual.

² Teich A, Lowenfels AB, Solomon L, Wormser GP. Gender disparities in Zika virus knowledge in a potentially at-risk population from suburban New York City. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 [cited 28 Nov 2019]. 92(4): 315–318.

2.1.2 Evasión del sistema inmune

En su estudio sobre estrategias usadas por el Zika para evadir el sistema inmune de la mujer, Nelson y colegas³ se enfocaron en determinar cómo el virus logra evadir las defensas del sistema inmune de la mujer para poder infectar al feto y así crear anomalías tanto cerebrales y de circunferencia craneal como de retina. El cerebro fetal es vulnerable al virus del Zika, particularmente durante el primer trimestre, cuando comienza un proceso dinámico, llevado a cabo por células neuroprogenitoras, para la formación de regiones complejas y especializadas como el sistema nervioso central y sus conexiones neuronales. Basado en daños en el perfil de humanos y primates no-humanos, el virus del Zika tuvo entrada al cerebro fetal mediante la barrera de sangre/fluido cerebroespinal en los plexos del coroides y la barrera sangre/cerebro. Además, se encontró que el virus puede entrar al ojo mediante la barrera sangre/retina. Esto es debido a que, al igual que otros virus de la familia *Flavivirus*, evade la respuesta del sistema innato del huésped mediante el uso de proteínas virales para permitir su expansión en la placenta.

En su estudio sistemático, Counotte y colegas⁴ identificaron 2,412 publicaciones del cual reunieron 1,699 expedientes relacionados con el tema de estudio. Ellos confirmaron evidencia de

³ Nelson BR, Roby JA, Dobyys WB, et al. (2019). Immune Evasion Strategies Used by Zika Virus to Infect the Fetal Eye and Brain. *Viral Immunol.* 2019 [cited 28 Nov 2019]. 33(1):22-37.

⁴ Counotte MJ, Egli-Gany D, Riesen M *et al.* Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: From systematic review to living systematic review [version 1; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2018 [cited 30 Nov 2019]. 7:196

una asociación entre el virus del Zika y los efectos congénitos adversos, y entre el virus y el Síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, en su búsqueda por evidencia del virus con relación a la Purpura Trombocitopénica Idiopática, no hubo suficiente información significativa para correlacionarlos.

2.1.3 Zika y efectos adversos fetal/neonatal

Pomar⁵, junto a sus colegas en 2018, llevaron a cabo un estudio de población base en Guiana Francesa para estimar la razón materno-fetal de la transmisión del Zika, efectos adversos fetal/neonatal y razones asintomáticas/sintomáticas de infección congénita del Zika hasta la primera semana de vida. En sus resultados, se documentó en un 26% (76/291) transmisión materno-fetal del virus. Dentro de los fetos/neonatos positivos al Zika (76), 45% no tuvieron signos/complicaciones al nacimiento, 20% tuvieron signos moderados potencialmente relacionados al Síndrome Congénito de Zika, 21% presentaron complicaciones severas compatibles con el Síndrome Congénito de Zika, y un 14% resultaron en pérdida de fetal. En este estudio de comparación podemos observar que los fetos/neonatos con resultados negativos (215/291) de Zika fueron menos probables de evidenciar complicaciones severas o pérdida fetal. En el estudio realizado, para la fracción atribuible de la población confirmó que al Zika se le atribuye un 47% de los efectos adversos y un 61% de los efectos adversos severos observados.

⁵ Pomar L, Vouga M, Lambert V, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ*. 2018 [cited 30 Nov 2018] 363

2.1.4 Restricción de crecimiento intra-uterino

Por otro lado, en un estudio donde se evaluó la talla de los neonatos, realizado por Cooper y colegas⁶ en la Ciudad de Nueva York, se enfocó en evaluar si la infección por el Zika antenatal estaba asociado al riesgo de tener una talla baja (Small-for-gestational-age (SGA, por sus siglas en ingles)) en el neonato, y riesgo de embarazo pre-término. De 116,034 partos en la ciudad de Nueva York, 251 mujeres estuvieron infectadas por Zika antenatal. Un porcentaje significativo de mujeres infectadas por el Zika dieron a luz a neonatos SGA comparados con esos de madres no infectadas (11.2% vs. 5.8%). No obstante, para el elemento de embarazos pre-términos no se demostró evidencia con datos significativos.

2.1.5 Estudio de campo en Puerto Plata, República Dominicana

Según Nelson y sus colegas⁷, en su estudio de campo en Puerto Plata, República Dominicana, se le realizó un cuestionario de 155 preguntas a los participantes voluntarios del área para tener una perspectiva del conocimiento acerca del virus. En este, hubo 75 participantes del cual 64% eran mujeres y 36% hombres entre las edades de 18 a 84 años. Notablemente, un tercio de los participantes no sabían quién pudiera estar infectado por Zika, y 40% no supo cómo se

⁶ Cooper HJ, Iwamoto M, Lash M, et al. Maternal Zika Virus Infection: Association With Small-for-Gestational-Age Neonates and Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* Decemeber 2019 [cited 3 Dec 2019]. 134(6): 1197-1204. doi: 10.1097/AOG.0000000000003577.

⁷ Nelson EJ, Luetke MC, Kianersi S, et al. Knowledge and perceptions of Zika virus transmission in the community of Puerto Plata, Dominican Republic. *BMC infectious diseases.* 2017 [cited 29 Nov 2019]. 19(1): 339

contrae el Zika. Sólo un 40% de los participantes pudo identificar la picadura de mosquito o transmisión sexual como rutas de contraer la infección.

Otro hallazgo importante en el estudio de Nelson y sus colegas fue el conocimiento sobre la prevención del Zika el cual tuvo un desempeño bajo. La mayoría (88%) pensaban que el Zika podía o “tal vez” podía ser prevenido. De todos modos, un 31% de los participantes no sabía cómo prevenir el Zika. Los métodos reportados más comunes para prevenir el Zika fueron la limpieza del hogar (33%), uso de mallas para mosquitos (28%) y uso de repelentes (13%). Sobre un 55% de los participantes no habían tomado acciones para prevenir el Zika, aunque reportaban haber escuchado el virus. De los 34 participantes que habían reportado estar tomando acción para la prevención, los métodos más recurridos son los mosquiteros (47%), uso de repelentes (35%) y uso de agua limpia para beber (27%).

2.1.6 Estudio piloto de campo en zonas rurales en República Dominicana

En su estudio piloto sobre el conocimiento sobre el Zika en República Dominicana, Shaw y sus colegas⁸ visitaron cuatro comunidades rurales en el país proveyendo servicios de salud donde un total de 90 mujeres y hombres participaron en un cuestionario de 12 preguntas. De los participantes, un 55% no estaban seguros de que el Zika se pudiera transmitir por contacto sexual, 75% de los participantes no estaban seguros o no sabían la posibilidad de Zika en sus comunidades. La manera más común de recibir información en las comunidades acerca de la salud pública es vía Charlas (discusiones informales con líderes comunitarios en el área de salud). La prevalencia del

⁸ Shaw R, Baker E, Jie C, et al. Zika virus knowledge, contraception use, and lessons learned from a Dominican Republic pilot study. *Int J Gynecol Obstet.* 2019. [cited 29 Nov 2019]. 147(3): 313–318.

uso de contraceptivo fue de 26.6% para el uso hormonal y 1.1% para el uso de contraceptivos de larga duración. 30.0% reportaron no usar algún tipo de anticonceptivos.

De acuerdo a Peña y sus colegas⁹, en su estudio de análisis de cruce-seccional se identificaron más de 5,000 casos en 28/31 provincias del país el cual el Ministerio de Salud declaró un estado de vigilancia (Zika virus RD). En sus hallazgos, el ministerio encontró 1,282 mujeres embarazadas con sospechas de contraer el virus el cual un porcentaje significativo se encontraba durante el primer trimestre de embarazo.

2.1.7 Síndrome Congénito de Zika en infantes nacidos de madres infectadas en Brazil

En la búsqueda de aún más complicaciones además de la microcefalia y bajo peso en neonatos, un estudio llevado a cabo por Silva y colegas¹⁰ en Brazil, evaluaron a 13 infantes con diagnostico confirmado de Síndrome Congénito de Zika, nacidos de madres infectadas por el virus durante su embarazo, y segundo, evaluaron el desarrollo dental durante un período de 36 meses. En sus resultados, todos los niños tenían botones dentales a la radiografía dental en su primer trimestre. Al transcurso del estudio, los individuos presentaban deformidades dentales. Al final del estudio, muchos de los niños presentaban con dentición decidua incompleta. Este dato nos muestra una posibilidad del virus Zika jugando un papel importante en el proceso de odontogénesis.

⁹ Peña F, Pimentel R, Khosla S, et al. Zika Virus Epidemic in Pregnant Women, Dominican Republic, 2016-2017. *Emerging infectious diseases*. 2019 [cited 30 Nov 2019]. 25(2): 247–255. doi:10.3201/eid2502.181054

¹⁰ Silva MC, Amaud MA, Lyra MCA, et al. Dental development in children born to Zikv-infected mothers: a case-based study. *Archives of Oral Biology*. 16 Nov 2019. [cited 2 Dec 2019]. 110: 104658

2.2 Marco conceptual:

2.2.1 Descubrimiento del virus Zika

El virus del Zika fue descubierto en 1947 en monos rhesus en el Yellow Fever Research Institute, Uganda. Luego fue identificado en humanos en 1954 en Nigeria (Imperato P. J.)¹¹. Este es un arbovirus en la familia *Flaviviridae* la cual es transmitido por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Brotes del virus se han reportado en África, Las Américas, Asia y el Pacífico. Durante las décadas de los 60's a los 80's, se habían reportado casos esporádicos de infecciones a humanos en África y Asia acompañado de malestar leve (WHO). Luego, en el 2007 se reportó el primer brote de gran magnitud tomando lugar en Yap, una Isla Micronesiana (Duffy et al., 2009)¹². Más tarde, en 2013 -2014 fueron reportados casos en Indonesia Francesa y, recientemente América Central y Suramérica.

2.2.2 Llegada del virus a Las Américas

Para el 2015, se reportaron los primeros casos de Zika en América (Brasil principalmente), en el cual se informó haber aproximadamente 800,000 casos entre los países y territorios de Américas para enero 2018 (Ximenes et al., 2019)¹³. Para marzo 2017, de acuerdo con la OMS en

¹¹ Imperato PJ. The convergence of a virus, mosquitoes, and human travel in globalizing the Zika epidemic. *J. Community Health*. 2016 [cited 10 June 2020] 41: 674-679

¹² Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*. 2009. [cited 1 Dec 2019]. 360(24): 2536–2543.

¹³ Ximenes R, Ramsay LC, Miranda RN, et al. Health outcomes associated with Zika virus infection in humans: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Journals*. Nov 2019. [cited 3 Dec 2019]. 9(11):

el reporte de la situación global respecto al Zika, 84 países, territorios o áreas sub-nacionales han evidenciado transmisión del virus (World Health Organization, 2017)¹⁴. De acuerdo al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), hasta mayo 2019, se había reportado 89 áreas el cual estaban en actual proceso de transmisión o habían pasado por este, sin embargo, actualmente no se ha reportado un brote de Zika.

2.2.3 Métodos de transmisión del virus

Es transmitido mayormente por picadura de mosquito *Aedes aegypti*. Este puede transmitirse por otros métodos, así como por contacto sexual, transfusiones de sangre, transmisión vertical de madre a feto, y trasplante de órganos. El virus puede atravesar la placenta donde este puede infectar al feto y causar complicaciones tanto intrauterina como postparto.

Usualmente las personas infectadas con Zika no presentan síntomas, logrando hacer que el virus pase desapercibido. Incluso muchos pacientes no se percatan de que están infectados ya que no sienten malestar. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de cada cinco pacientes presentará síntomas que pueden incluir erupción de la piel, dolor en las articulaciones, dolor muscular, fiebre y conjuntivitis. Generalmente, los síntomas son de intensidad leve a moderado el cual pudieran comenzar a presentarse de dos a siete días luego de ser infectados.

¹⁴ World Health Organization. Situation report zika virus microcephaly guillain-barré syndrome 10 march 2017 data as of 9 March, 2017. [internet]

2.2.4 Comienzo de investigaciones

Durante los años, el conocimiento respecto al Zika y sus complicaciones clínicas ha ido desarrollándose. Antes de encontrar patologías en los humanos y entender su mecanismo, daños a nivel celular fueron aparentes en estudios con animales en los años 1950's (Dick GWA., 1952)¹⁵. El primer estudio en humanos el cual sugirió una asociación entre el Zika y enfermedades humanas fue un estudio caso-control durante el brote de Polinesia Francesa entre 2013 y 2014, sugiriendo una asociación con el Síndrome de Guillain-Barré (Cao-Lormeau et al., 2016)¹⁶. Sin embargo, no fue hasta el año 2015-2016 en el cual hubo un brote en Suramérica que se encontró una asociación entre el Zika en mujeres embarazadas e infantes con microcefalia (de Araújo TVB et al., 2016). Debido a la expansión del Zika a regiones nuevas en el mundo, los brotes en Las Américas y el Caribe, ha habido un aumento en las investigaciones y literaturas publicadas en los años recientes convocando tomar consciencia y medidas para combatir brotes y evitar epidemias.

2.2.5 Definición del virus Zika

El virus del Zika es un virus que pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Flavivirus*. Otros virus en el género *Flavivirus* incluyen al Virus de Fiebre Amarilla, Virus del Nilo Oeste (West Nile Virus) y Virus de Encefalitis Japonesa. Los virus del género *Flavivirus* pertenecen a

¹⁵ Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties, *TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*. 1952. [cited 29 Nov 2019]. 46(5): 521–534

¹⁶ Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2016 [cited 2 Dec 2019]. 387(10027): 1531–1539.

un grupo de virus llamados “arbovirus”, el cual es un término descriptivo al que se le refiere a varios virus de RNA que utilizan y dependen de un vector, mejor conocido como artrópodos tales como los mosquitos y venados para realizar su replicación y propagación. A través de la historia de la humanidad, los arbovirus han causado muchas enfermedades devastadoras alrededor del mundo debido a que su propagación es fácil y rápida. Las familias de arbovirus RNA que podemos mencionar incluyen a Bunyaviridae, Flaviviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae y Togaviridae. Esta clase de virus son adquiridos por los vectores al consumir alimentos infectados con sangre del vertebrado/invertebrado que los ocupaba. De este modo, los virus no son patológicos a los vectores, sin embargo, deben de poder sobrevivir de alguna forma dentro del vector el cual luego es transmitido mediante la saliva u otros fluidos al nuevo huésped vertebrado. El ciclo del virus es importante recordarlo debido a que los detalles de cómo el virus sobrevive en el vector, y si es que se replica, cuáles son las células que se infectan en el vector y si ocurren cambios celulares (glicosilación, metilación), todo lo importante relacionado a la habilidad del vector para transmitir la infección incluyendo el virus Zika.

Evidencia sobre recombinación del virus ha sido documentada potencialmente a ocurrir mediante transmisión en diferentes especies de mosquitos. El virus Zika está relacionado con el virus *Spondweni*, el cual es un arbovirus, de la familia Flaviviridae y endémico al suroeste de África. Es parte del serogrupo Spondweni que consiste del virus Spondweni y el Zika. Spondweni fue documentado por primera vez en 1952 en Nigeria en 6 humanos infectados con el virus. Existen un total de 7 grupos de mosquitos relacionados a los flavivirus según el Comité Internacional de la Taxonomía de Viruses (ICTV, siglas en inglés). Estos grupos están categorizados basados en consideraciones antigénicas y genéticas. El género Flavivirus consisten en 39 mosquitos portadores de virus distintos.

2.2.6 Composición viral

El virus Zika se compone de una hebra sencilla de sentido positivo de RNA (+ssRNA). Es un virus icosaedral, envuelto el cual es un miembro del clado Spondweni. El virus Zika es virus de RNA con una polaridad positiva, el cual obtiene un peso genómico de aproximadamente 11kb. El único marco de secuencia del RNA genómico que contiene, codifica para una poliproteína que constituye a la arquitectura estructural del virus. Esta poliproteína contiene 3 componentes donde incluye una cápside (105 aa), porción de membrana y pre-membrana (187 aa) determinadas C, M y P, respectivamente. Además, hay una proteína envuelta (E, 505 aa) y 7 componentes adicionales que son no-estructurales (NE). Estas 7 proteínas están designadas como NS1 (352 aa), NS2a (217 aa), NS2b (139 aa), NS3 (619 aa), NS4a (127 aa), NS4b (255 aa) y NS5 (904 aa). La proteína envuelta es el lugar antigénico primario del flavivirus y decide a el lugar que el virión va a adjuntarse y penetrar a la célula huésped. La envoltura de la proteína E es controlada por la proteína pre-membrana, el cual es cortada por furina para formar la proteína membrana antes de que el virión maduro sea liberado. Algunas de las funciones de las proteínas no-estructurales aún no son entendidas, sin embargo, pueden tener funciones esenciales en el ciclo de replicación. Por ejemplo, NS5, la proteína más conservada de las no-estructurales del flavivirus funciona cómo una polimerasa RNA dependiente de RNA. Además, ayuda la supervivencia y evasión del sistema inmune

El montaje del virión se lleva a cabo en el retículo endoplásmico formando partículas inmaduras, no-infecciosas con heterodímeros prM en sus envolturas. Son transportados por la ruta exocítica de la célula hasta llegar a la red Golgi-Trans (rGT). Aquí, el pH ácido provoca cambios conformacionales que llevan a la reorganización de las proteínas envueltas y la escisión de la prM en premembrana y Membrana por la proteasa furina, donde luego son liberados como virus

maduro. La entrada del virus ocurre mediante endocitosis mediado por receptores y la proteína E ha sido implicada en fijación celular y fusión de membrana endosomal.

2.2.7 Signos y síntomas de infección por Zika

De todos los casos de infección por virus Zika, 80% son asintomáticas. Los signos y síntomas de pacientes afectados por el Zika son similares al virus de Dengue y otros virus relacionados con la familia Flavivirus. Los pacientes pueden presentar fiebre, dolores corporales, dolores articulares, fatiga, malestar general y conjuntivitis. Al igual que otras enfermedades, erupción maculopapular puede ocurrir. Según Jamil y sus colegas en un estudio realizado en el 2016¹⁷, el total de la duración puede durar hasta un 5 – 7 días. Los síntomas pueden ser observados en individuos después de 5.8 días y en 95% luego de 11.2 días seguido de la exposición¹⁸. De todos modos, la mayoría de los casos de infección llevan a cabo un proceso benigno y no suelen resultar en complicaciones. En la mayoría de los casos, los síntomas de los individuos sintomáticos se desaparecen luego de un período de 2 semanas. Erupciones maculopapular de 4 a 5 días de duración son las reclamaciones más comunes de la enfermedad con un 90% de los casos. Aunque en algunos casos, las erupciones pueden producir picor y evolucionar de manera centrífuga, en ocasiones son precedido por síntomas de fatiga y fiebre baja ¹⁹. Edema periferal en las

¹⁷ Jamil Z, Waheed Y, Durrani TZ. (2016). Zika virus, a pathway to new challenges. *Asian Pac. J. Trop. Med.* [cited 2 June 2020]. 9: 626–629

¹⁸ Lessler JT, Ott CT, Carcelen AC, Konikoff JM, Williamson J, Bi Q, et al. (2016). Times to key events in the course of Zika infection and their implications: a systematic review and pooled analysis. *Bull. World Health Organ.* [cited 2 June 2020]. 94: 841–849

¹⁹ Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *N. Engl. J. Med.* 2009. [cited 6 June 2020]. 2536–2543

articulaciones es frecuentemente observado y causa síntomas similares a artralgia el cual comúnmente desaparece dentro de una semana. Asociado con al menos la mitad de los casos, infección de la conjuntiva sin pus puede ocurrir en el período temprano de la infección. Casos de linfadenopatía fueron encontrados en mujeres brasileñas embarazadas hasta un 40%. Mallet y sus colegas, en un estudio en el 2015²⁰, postularon que mialgia y dolores de cabeza también era común en estos individuos infectados con Zika.

2.2.8 Infección en el feto: Mecanismo de replicación y transmisión

En orden de poder infectar un tejido, todos los virus deben de seguir los mismos pasos básicos para establecer la infección: el virus debe de sobrepasar las defensas del tejido o célula huésped en el lugar de la infección (respuestas de defensa de barreras como inmunológica), infectar una célula que es tanto susceptible como permisiva a la producción virión infeccioso y la célula infectada debe de ser capaz de liberar suficientes partículas infecciosas que puedan viajar a los tejidos infectando las células susceptibles nuevamente. Analizando la información que ha sido recopilada sobre el virus Zika, se puede establecer mecanismos posibles por el cual el Zika puede causar anomalías fetales después de la infección materna.

Hay muchas hipótesis relacionadas a como ocurre el proceso de neuropatogénesis inducido por el virus Zika²¹. Generalmente, estas recaen en dos categorías: Infección de tejido fetal por virus Zika

²⁰ Mallet HP, Vial AL, Musso D. (2015). Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013-2014. BISES. 2015. [cited 6 June 2020]. 13: 1–5

²¹ Chamberlin TC. The Method of Multiple Working Hypotheses: With this method the dangers of parental affection for a favorite theory can be circumvented. Science. 1965. [cited 7 June 2020]. 148(3671): 754–9

o trancitosis de otros factores que causan síndrome congénito por Zika. Infección del tejido fetal pudiera relacionarse al proceso de trancitosis de virus desde la madre a través de la placenta o infección de la propia placenta. Cualquiera de las opciones llevaría a la diseminación del virus en el feto, para luego infectar el cerebro en desarrollo.

2.2.9 Placenta: Función reguladora de transporte

La placenta representa una barrera fundamental contra las infecciones fetales. Este órgano ha evolucionado caminos para regular el transporte de nutrientes, metabolitos, oxígeno y electrolitos al igual que efectores inmunológicos del sistema innato y adaptivo (en particular inmunoglobulina maternas) entre la madre y el feto. Factores solubles, oxígeno, y células pueden intercambiarse selectivamente. A pesar de lo común que son las infecciones por virus en mujeres embarazadas, el paso trasplacental del virus e infecciones fetales intrauterinas son raras. Este alto grado de selectividad es mayormente dado a la capa placentaria externa especializada: la capa sincitotroblástica, un cuerpo multicelular formado por la fusión de múltiples células a un sincito durante el segundo trimestre del desarrollo fetal²².

Esta fusión a una célula gigante única evita los problemas de mantener uniones intercelulares, el cual son suficientemente estrechas para prevenir el movimiento no regulado de moléculas grandes (y patógenos). En orden del virus para llegar al feto, el virus debe de pasar la barrera del sincitotroblasto o debe de infectar directamente, así como ha sido observado en los

²² Enders AC. Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *The American journal of anatomy*. 1989. [cited 8 June 2020]. 186 (1): 85–98.

demás patógenos virales TORCHES. Un método posible del paso del Zika por la placenta es a través del mecanismo que facilita la transmisión unidireccional de anticuerpos maternos al fluido amniótico y el embrio²³.

2.2.10 Receptores neonatales y maternos

El receptor Fc neonatal (FcRn ó FCGR2B) es propuesto a ser involucrado en el reconocimiento de IgG materno y en la recaptación de los anticuerpos por las células intestinales del infante. En adición, moléculas del receptor gamma Fc neonatal Iib2 expresadas en endotelio humano veloso (entre el compartimiento de FCGR2B2) participa activamente en transcitosis endotelial de IgG materno²⁴, RAB3D, miembro de la familia Rab relacionada con la proteína RAS, parece tener un rol en la regulación de la actividad de organelo FCGR2B2, por ende, puede influenciar en el transporte de tanto anticuerpos autoinmune o anticuerpos cubiertos por virus Zika.

2.2.11 Circulación de inmunoglobulinas materno-fetales

Distribución del Zika por transcitosis de viriones cubiertos por anticuerpos no aparenta ser compatible con el trimestre de mayor riesgo de teratogénesis: primer trimestre del embarazo. El

²³ Porterfield JS. Antibody-dependent enhancement of viral infectivity. *Advances in virus research*. January 1986. [cited 9 June 2020]. 31: 335–55. Epub 1986/01/01

²⁴ Lyden TW, Robinson JM, Tridandapani S, Teillaud JL, Garber SA, Osborne JM, et al. The Fc receptor for IgG expressed in the villus endothelium of human placenta is Fc gamma RIIb2. *J Immunol*. 2001 [cited 9 June 2020].166 (6): 3882–9

transporte de IgG maternal a través de la placenta comienza en la semana 16²⁵, los niveles de IgG en la circulación fetal a las semanas 17 – 22 son relativamente bajas (5 – 10% de niveles maternos) y continúan aumentando, alcanzando niveles de 50% de 28 a 32 semanas, seguido por un aumento exponencial en las últimas 4 semanas antes de labor de parto²⁶. De acuerdo al estudio de Klase y colegas, varias madres de niños con microcefalia fueron infectadas por Zika antes de la semana 10 de gestación, donde probablemente hayan eliminado el virus antes de la semana 16. Relevante a esta observación, niveles de fluido cerebroespinal fetal de IgG son mayores de los examinado en recién nacidos y adultos²⁷. Esto sugiere que hay una posibilidad de que haya una malformación placentaria, tal cómo una barrera sangre-cerebro fetal incompletamente formada el cual permitiría el acceso de IgG al sistema nervioso central del feto en desarrollo. Esta observación pudiera explicar algunas de las especificidades de como el virus infecta al cerebro fetal contrario a otros tejidos. Mejoras mediadas por anticuerpo pudiera jugar un papel en la infección del cerebro en desarrollo, secundario al virus superando la barrera placentaria. Esta teoría encaja bien con las observaciones de que la barrera sangre-cerebro fetal activamente excluye IgG en el tercer trimestre, un período donde infección materno-fetal tiene una asociación con neuropatogénesis fatal mínima.

²⁵ Gitlin D. Development and metabolism of the immunoglobulins. Kagan B, Stiehm E, editors. *Immunologic Incompetence*. 1971. [cited 9 June 2020]. 3–13

²⁶ Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996 [cited 11 June 2020]. 36(5): 248–55

²⁷ Seller MM. Levels of albumin, alpha-fetoprotein, and IgG in human fetal cerebrospinal fluid. *Arch Dis Child*. 1975 [cited 11 June 2020]. 50 (6): 484–5

2.2.12 Manifestaciones relacionadas al tiempo de gestación expuestos al Zika

El tiempo de infección por Zika relativo al resultado neonatal puede iluminar el mecanismo de infección fetal. Un reporte reciente preliminar describe aspectos neuropatológicos del desarrollo fetal en un estudio de grupo (cohorte) de mujeres infectadas por el virus²⁸. Algo llamativo, ultrasonografía fetal reveló anomalías en 12 mujeres de 42 quienes fueron infectadas por el Zika durante el embarazo, comparado con resultados de fetos de 16 grupos de mujeres negativas al virus los cuales resultaron sin anomalías. Aunque el tamaño de cohorte estudiado en el reporte es pequeño, los investigadores abarcaron desde el período del inicio de la infección con el virus de 8 semanas de gestación a 35 semanas. Las observaciones de microcefalia y patologías cerebrales severas aparecieron mayormente cuando la madre se infectó durante la semana 12 o antes durante el embarazo. Infección de la madre durante el segundo o tercer trimestre fue reportado con restricciones de crecimiento intrauterino o, en dos ocasiones, muerte fetal. Este patrón de tiempo apoya la hipótesis de cómo las infecciones en el primer trimestre resultan en una transmisión directa del virus al cerebro fetal seguido por replicación viral, donde luego la infección puede incluir activación de respuestas inflamatorias placentarias. Infección con el virus Zika de organoides cerebrales humano actúa (al menos en parte) vía TLR-3 (Toll-like receptor 3) provocando una reducción de células neuronales, el cual es suprimido parcialmente por inhibición

²⁸ Brasil P, Pereira JP Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro: Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016. [cited 13 June 2020].

de TLR-3. Activación de TLR-3 por el Zika resultó en alteraciones de múltiples genes asociados a desarrollo neuronal, sugiriendo un mecanismo de conexión que interrumpe la neurogénesis²⁹.

2.2.13 Células Hofbauer

El retraso total del crecimiento observado después de la exposición en el segundo y tercer trimestre al virus Zika sugiere que el virus pudiera estar ejerciendo un efecto teratogénico indirecto mediante infección de la placenta en vez de otros tejidos fetales durante el período. En un estudio diferente ha identificado virus infeccioso en la placenta del feto y detectado viremia materna continua del virus³⁰ y esto puede incluir infección de células Hofbauer (células ovaladas encontradas en la placenta dentro de la luz de las vellosidades coriónicas) placentarias y/o activación^{31 32}. Esto, en acorde con estudios publicados anteriormente, muestran que la placenta

²⁹ Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. 2016. [cited 14 June 2020]. 19: 1–8.

³⁰ Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jaaskelainen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016. [cited 15 June 2020]. 374 (22): 2142–51

³¹ Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O'Neal JT, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe*. 2016 [cited 20 June 2020]. 20 (1): 83–90

³² Noronha L, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016. [cited June 29 [2020]. 111 (5): 287–93

puede inducir resistencia viral en células cercanas³³. De lo contrario, un estudio de virología bien diseñado ha demostrado que células placentarias de embarazos a término completo son resistentes al virus del Zika³⁴. Sin embargo, no hay datos actualmente que evidencien susceptibilidad de las células placentarias tempranas a infección por Zika.

2.2.14 Transmisión por células maternas

Otra manera posible de infección fetal es por transmisión de células maternas infectadas por Zika a través de la placenta en cualquier etapa del embarazo. Si una célula motil (célula dendrítica o Hofbauer) es infectada y luego cruza la placenta o es capaz de transitar en los vasos sanguíneos materno-placentarios, pudiera llevar el virus al feto³⁵. Una situación similar se realizó utilizando a ratones como modelo, en el cual células dendríticas podían transportar patógenos

³³ Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, Chu T, Bayer A, Ouyang Y, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 [cited July 1 2020]. 110 (29): 12048–53

³⁴ Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, Bramley JC, Morosky S, Marques ET, et al. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe*. 2016 [cited July 4 2020]. 19 (5): 705–12

³⁵ Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O'Neal JT, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe*. 2016. [cited July 6 2020]. 20 (1): 83–90

intracelulares a través de la placenta³⁶. Hay una evidencia limitada para la presencia de células maternas en los nodos linfáticos de los fetos durante el segundo trimestre, no obstante, este mecanismo en el que ocurre esta migración no está bien definido³⁷. Células maternas migratorias infectadas pueden contribuir a la neuropatología fetal vía liberación de citoquinas proinflamatorias. Células Hofbauer placentarias han demostrado ser activadas por caminos mediados por TLR-3 y TLR-4, donde el virus del Zika ha demostrado activar respuestas de células neuronales mediante caminos mediados por TLR-3³⁸.

2.2.15 Neuropatologías asociadas

Teratogenicidad y neuropatología asociada con infección de patógeno TORCH de la placenta está bien documentado en el estudio realizado por Adams-Waldorf y McAdams³⁹, y en

³⁶ Collantes-Fernandez E, Arrighi RB, Alvarez-Garcia G, Weidner JM, Regidor-Cerrillo J, Boothroyd JC, et al. Infected dendritic cells facilitate systemic dissemination and transplacental passage of the obligate intracellular parasite *Neospora caninum* in mice. *PLoS ONE*. 2012, [cited July 6 2020]. 7 (3): e32123

³⁷ Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, Muench MO, Beckerman KP, Busch MP, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008 [cited July 10 2020]. 322(5907):1562–5

³⁸ Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. 2016 [cited July 12 2020]. 19: 1–8

³⁹ Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013 [cited July 12 2020]. 146 (5): 151–62

otro estudio donde Adibi y sus colegas (2016)⁴⁰, muestran cómo el virus Zika puede interferir con el desarrollo fetal por esta ruta. Una elevación, en diversas citoquinas inflamatorias, pudieran promover la activación de microglías con daño adicional a las células a su alrededor, incluyendo neutrófilos. Sin embargo, usualmente es asociado con daños a un rango mayor de órganos y tejidos fetales⁴¹. El espectro de enfermedades asociados a corioamnionitis se superpone con muchas características del síndrome congénito del Zika e incluye leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral y retinopatía de la prematuridad^{42 43 44} Mientras el virus puede causar una patología similar mediante infección placentaria directa, la selectividad y consistencia del daño del sistema nervioso central observada, en combinación con los daños severos inusuales en el cerebro en desarrollo y la presencia de secuencias del virus en el fluido amniótico y tejido

⁴⁰ Adibi JJ, Marques ET Jr., Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Lancet*. 2016 [cited July 14 2020]. 387 (10027):1587–90

⁴¹ Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipoor S, Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002 [cited July 14 2020]. 109 (5): 534–9

⁴² Woo SJ, Park KH, Jung HJ, Kim S, Choe G, Ahn J, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012. [cited July 17 2020]. 250 (6): 915–23

⁴³ Ahn HM, Park EA, Cho SJ, Kim YJ, Park HS. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology*. 2012 [cited July 17 2020]. 102 (4): 259–64

⁴⁴ McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int*. 2012. [cited July 20 2020]. 2012: 561494

cerebral, sugiere una contribución de infección del virus directa al sistema nervioso central fetal en la mayoría de los casos.

2.3 Contextualización

Esta investigación se realizó en la Universidad Iberoamericana (UNIBE), localizada en la Avenida Francia, sector Gazcue en Santo Domingo, República Dominicana. Esta prestigiosa institución fue fundada en 1082 como resultado de la iniciativa del Instituto de Cooperación Iberoamericana junto a otros comités gestores del país. El objetivo de esta institución, brindar una educación que pudiera satisfacer las necesidades del país, siendo ésta una institución de alta calidad académica y formación profesional distintiva. UNIBE, a través de los años, ha ampliado su oferta en diversas áreas del conocimiento, llegando a ofrecer 17 carreras de grado y 45 programas de postgrado en la actualidad, con una matrícula que sobrepasa los 5,000 estudiantes y 19,000 egresados, siendo de estos estudiantes, estudiantes internacionales. En la actualidad UNIBE es reconocida por ofrecer una educación de excelencia nivel internacional.

Misión

UNIBE es una comunidad universitaria dedicada a impulsar una experiencia educativa reformada con objetivo de llevar a sus estudiantes conocimiento relevante a través de un modelo de excelencia académica por medio de innovación y originalidad, fomentando liderazgo que impacta a sociedades tanto locales como internacionales.

Visión

Poder llegar a ser una institución que brinde educación de excelencia e innovadora, de constante desarrollo, que se anteponga y actúe ante frentes cambiantes, adaptándose a las

necesidades educativas y proveer un impacto positivo en las sociedades que componen esta institución.

Valores

Actitud emprendedora, compromiso social, excelencia, inclusión y diversidad, integridad, liderazgo, servicio excepcional, sostenibilidad ambiental.

Capítulo 3: Diseño Metodológico

3.1 Contexto

Al igual que en la mayoría de los otros países, actualmente no hay brote ni epidemia en relación al zika, el cual no representa una amenaza nacional para la salud pública ni los habitantes de éste. Sin embargo, de llegar a haber alguna situación que pudiera escalar rápido a niveles catastróficos, donde los centros de salud pudieran saturarse de manera inmediata, sería importante que los empleados de la salud tanto como la población en general puedan reconocer los signos y síntomas, además de poder distinguir y diferenciar a este virus de otros virus endémico, tales como el dengue y el chikungunya. Muchas veces el zika es mal diagnosticado debido a que se presenta de manera muy similar a otros virus endémicos, donde estos errores puede que representen efectos adversos al paciente. Actualmente, no hay un medicamento de primera línea para el zika. Es por esto que es imperativo que se tome acción inmediata en el cual si el paciente presenta síntomas de deterioro pueda ser llevado a una unidad de atención primaria donde se le pueda proveer tratamiento de soporte, tanto fluidos intravenoso como medicamentos para manejar los dolores.

3.2 Modalidad de trabajo

Este proyecto se categoriza como uno de investigación, que mediante un proceso metodológico evalúa el conocimiento de los estudiantes de la Universidad Iberoamericana basándose en las respuestas obtenidas en una encuesta, buscando cuan abarcador es el entendimiento de estudiantes del ciclo de ciencias básicas, pre-internado e internado.

3.3 Tipo de Proyecto

Este trabajo de investigación es de tipo observacional, descriptivo, de corte prospectivo, basándose en la recopilación de respuestas de los estudiantes de la Universidad Iberoamericana durante el periodo de enero 2021.

3.2 Variables y su Operacionalización

Variable	Tipo y subtipo	Definición	Indicador
Sexo	Cualitativa nominal	Condición orgánica, de los animales y las plantas	<ul style="list-style-type: none">• Masculino• Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona tomando en consideración el tiempo de vida transcurrido desde su nacimiento	Mayor de 18 años de edad
Ciclo académico	Cualitativa ordinal	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en una institución académica	<ul style="list-style-type: none">• Ciencias básicas• Pre-interno• Interno
Año académico que escuchó sobre el Zika	Cualitativa ordinal	Año académico que escuchó por primera vez sobre el Zika	<ul style="list-style-type: none">• Primer año• Segundo año• Tercer año• Cuarto año
Nivel de conocimiento por autoevaluación del estudiante	Cualitativa ordinal	Medida del nivel de conocimiento de los estudiantes participantes	<ul style="list-style-type: none">• Muy bajo• Bajo• Moderado• Bueno

			<ul style="list-style-type: none"> • Muy bueno
Importancia al control de la propagación del Zika	Cualitativa nominal	Medida del nivel de importancia de los participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna • Baja • Mucha
Curva de conocimiento	Cualitativa ordinal	Escala para ordenar participante mediante su evaluación del conocimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo (<6 respuestas correctas) • Moderado (6-8 respuestas correctas) • Alto (9-12 respuestas correctas) •
Vía de transmisión principal	Cualitativa nominal	Método de transmisión principal por el cual un organismo es infectado por el Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Picadura de mosquito • Consumo de carne/agua contaminada • Infección cutánea por larvae • Respiratoria • Roedores
Diseminación del virus	Cualitativa nominal	Vía por el cual el Zika coloniza otros tejidos del cuerpo	<ul style="list-style-type: none"> • Vía hematogena • Vía linfática • Vía cutánea
Sintomatología	Cualitativa nominal	Todo aquel síntoma que puede presentar un paciente infectado por Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Dolor articular • Fiebre • Ictericia • Edema periferal

			<ul style="list-style-type: none"> • Conjuntivitis • Fatiga
Presentación de síntomas	Cualitativa nominal	Todo paciente presenta síntomas de infección	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Métodos alternos de transmisión	Cualitativa nominal	Modos alternos que pudiera llevar a una infección por Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión de sangre • Trasplante de órganos • De madre a feto • Vía contacto sexual • Contaminación por aire
Células/ estructuras	Cualitativa nominal	Células/ estructuras que son alteradas en un feto infectado con Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Células neuroprogenitoras • Células epiteliales • Meninges • Ventrículos • Hemisferios cerebrales
Manifestaciones en un feto	Cualitativa nominal	Manifestaciones o complicaciones que se pueden desarrollar en un feto infectado por Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia • Deficiencia intelectual • Malformaciones estructurales congénitas • Calcificaciones • Abortos espontáneos • Cataratas • Bajo peso

Trimestre de gestación con mayor severidad	Cualitativa nominal	Trimestre de gestación en que se pudieran desarrollar las manifestaciones de mayor severidad	<ul style="list-style-type: none"> • Primer trimestre • Segundo trimestre • Tercer trimestre • Todos conllevan igual riesgo de complicaciones
Manifestaciones en Segundo/Tercer trimestre de gestación	Cualitativa nominal	Manifestaciones que pueden ocurrir en Segundo y Tercer trimestre de gestación de un feto infectado por Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Aborto espontáneo • Bajo peso • Restricción intrauterina • Microcefalia • A y B • B y C
Enfermedades similares	Cualitativa nominal	Enfermedades con manifestaciones clínicas que pudieran llevar a un diagnóstico clínico erróneo	<ul style="list-style-type: none"> • Dengue • Malaria • Chikungunya • Sífilis • Adenovirus • Toxoplasmosis • Citomegalovirus
Manifestación neurológica	Cualitativa nominal	Manifestación neurológica más común en adultos infectados por Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Guillain-Barré • Esclerosis Múltiple • Polio • Esclerosis Lateral Amiotrófica • Estenosis Espinal •
Infección en un feto durante el primer trimestre de gestación	Cualitativa nominal	Causa de infección en un feto durante las	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia placentaria

		semanas 1-16 de gestación	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en IgG maternal a través de la placenta • Barrera sangre-cerebro fetal incompleta •
Conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical antes de la encuesta	Cualitativa nominal	Conocimiento sobre el Zika y las complicaciones que pudieran ocurrir en un feto durante el embarazo antes de haber participado de la encuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Estrategias para evitar la picadura de mosquito	Cualitativa nominal	Estrategias utilizadas para evitar la picadura de mosquito	<ul style="list-style-type: none"> • Redes para mosquito (Mosquitero) • Uso de repelente para mosquitos • Limpieza de estanques de agua • Uso de pantalones largos y camisa con mangas largas • Ponerle repelente a la ropa, como permetrina • Cerrar puertas y ventanas para evitar la entrada de mosquitos •
Uso de las estrategias	Cualitativa nominal	Frecuencia en que se utilizan las estrategias	<ul style="list-style-type: none"> • Siempre • Con frecuencia • De vez en cuando

		mencionadas para evitar la picadura de mosquito	<ul style="list-style-type: none"> • Pocas veces • Nunca
--	--	---	--

3.4 Métodos y técnicas de investigación

Para esta investigación usaré el método de observación y descripción, en el cual tomaré en consideración la recopilación de las respuestas obtenidas mediante la encuesta repartida a los estudiantes de la Universidad Iberoamericana sobre el zika y la transmisión vertical, para describir qué relación hay entre los elementos que estoy estudiando y llevar a cabo un esquema de análisis con el fin de realizar las comparaciones necesarias entre cada uno.

3.5 Instrumentos de recolección de datos

La extracción de datos será obtenida mediante una encuesta proveída a los estudiantes de pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana, donde 6 preguntas serán para el uso de recopilación de datos generales del participante y 15 preguntas que constarán de contenido teórico, aptitud y práctica específicas del Zika, el cual se encuentra adjunta en la sección de apéndices. Una posible limitación sería la falta de participantes donde se pudiera obtener una muestra menor a la esperada debido a la situación actual relacionada a la pandemia del COVID-19. Ponerlo en limitación (arriba).

3.5 Población y muestra

Para llevar a cabo este trabajo de investigación, la población a ser estudiada serán los estudiantes que participarán de la encuesta y la muestra será las respuestas que se recopilarán de los estudiantes que participarán en la encuesta durante el periodo de enero 2021 de los ciclos de

ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana. De este modo, poder determinar el dominio y aplicación del conocimiento del zika en relación a su nivel de escolaridad en la universidad.

3.5.1 Criterios de Inclusión

- Estudiantes de la Universidad Iberoamericana del programa de medicina que estén cursando en los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado durante el periodo enero 2021.
- Estudiantes de 18 años o mayores

3.5.2 Criterios de exclusión

- Estudiantes de la Universidad Iberoamericana que no pertenezcan al programa de medicina y/o que no estén en los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado durante el periodo de enero 2021.
- Menores de 18 años.

3.6 Procesamiento y análisis de datos

Para el procesamiento de datos de manera organizada se utiliza Microsoft Word como herramienta. Tal programa permite el desarrollo de tablas y gráficos que permiten un análisis apropiado de las observaciones realizadas y resultados obtenidos. Además, Microsoft Excel se utilizará para la tabulación de datos.

3.7 Consideraciones éticas

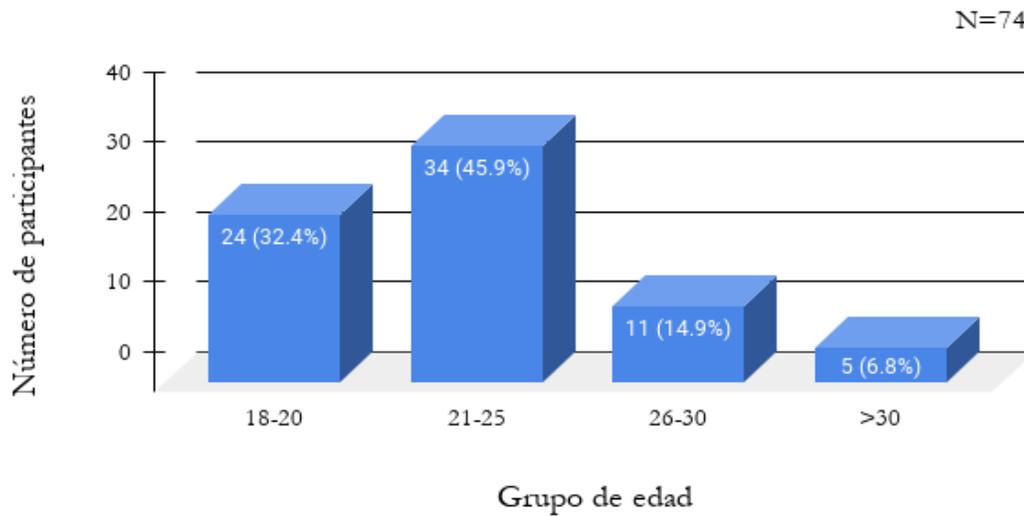
La aprobación por parte del Comité de Ética de la Universidad Iberoamericana en Santo Domingo confirma que la investigación cumple con los más altos estándares éticos y que vela por la protección de los derechos de la población a ser explorada. Las consideraciones éticas que se estarán evaluando en este trabajo de investigación se basa en no manipular la información recopilada debido a que es un trabajo completamente observacional. De este modo se respetará la confidencialidad respecto a los nombres y respuestas de los estudiantes participantes.

Capítulo 4: Resultados

Resultados

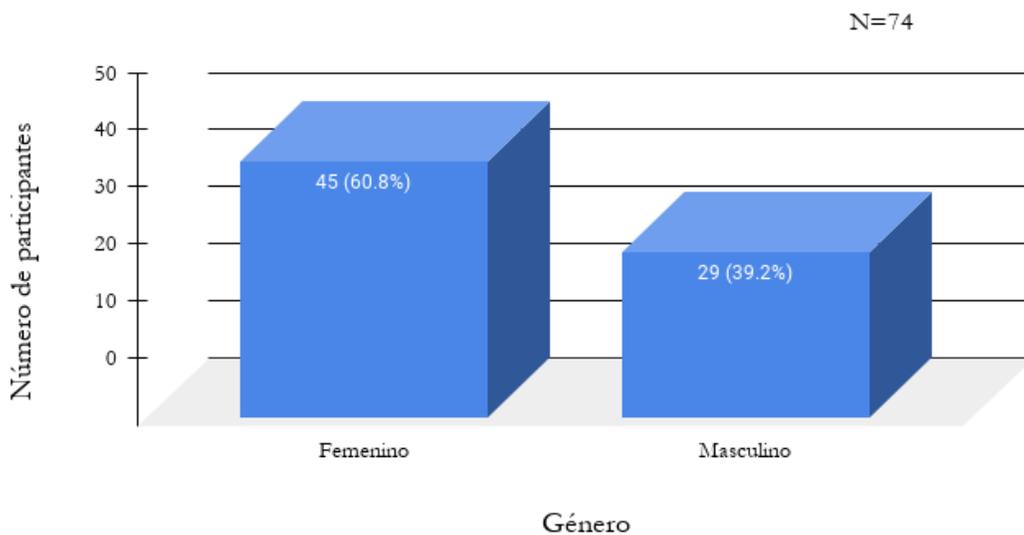
4.1 Datos generales de la población participante

Gráfica 1: Edad de estudiantes participantes en la encuesta



Gráfica 1: Edad de los participantes de la encuesta. Fuente en la Tabla 1 en la sección de Anexos.

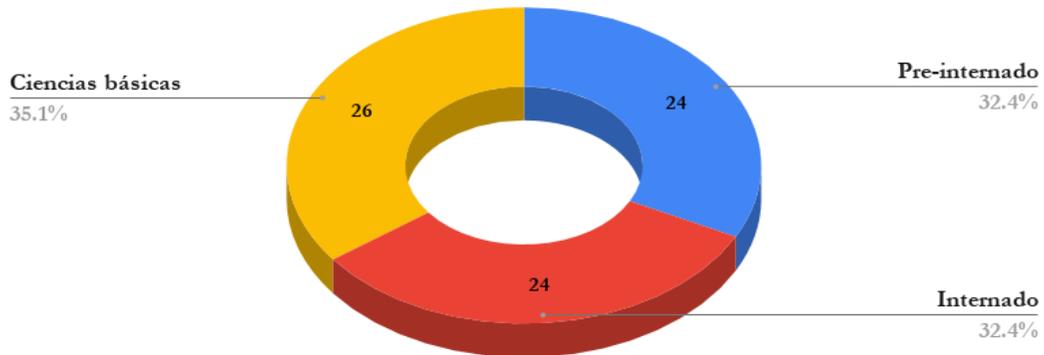
Gráfica 2: Género de la población participantes de la encuesta



Gráfica 2: Distribución de género de los participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical. Fuente en la Tabla 2 en la sección de Anexos.

Gráfica 3: Ciclo de medicina correspondiente a los estudiantes participantes en la encuesta

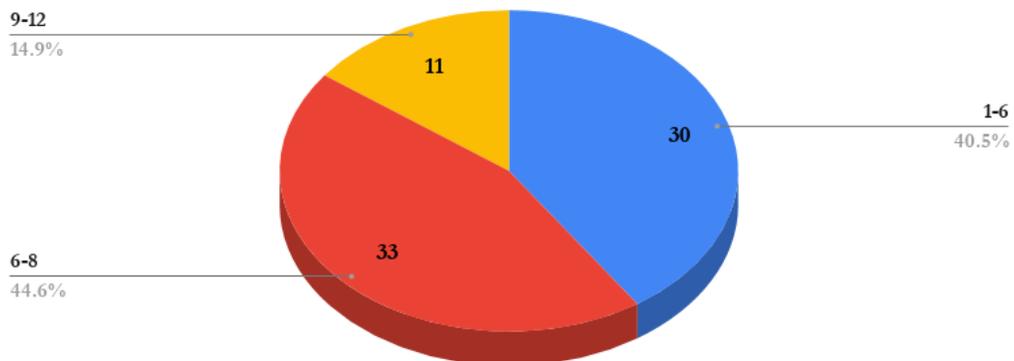
N=74



Gráfica 3: Ciclo de medicina correspondiente a los estudiantes participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical. Fuente en la Tabla 3 en la sección de Anexos.

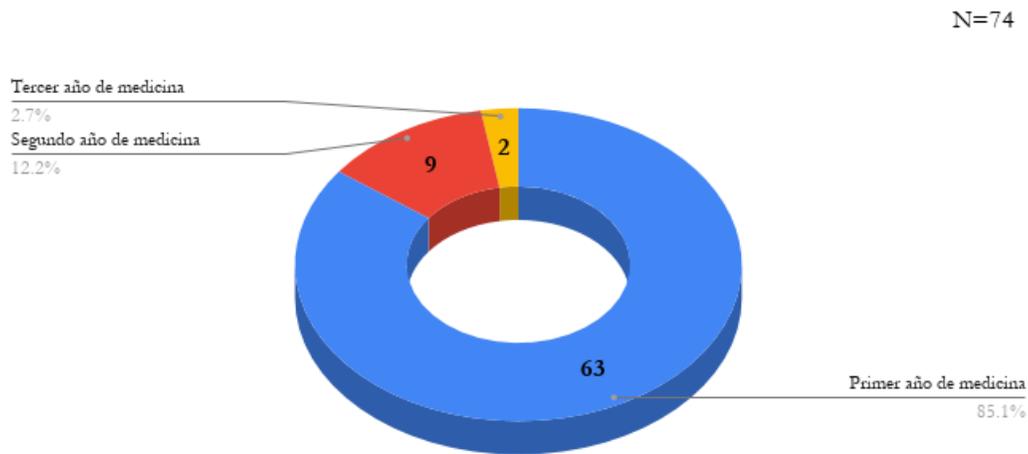
Gráfica 4: Contestaciones correctas obtenidas por los participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical

N=74



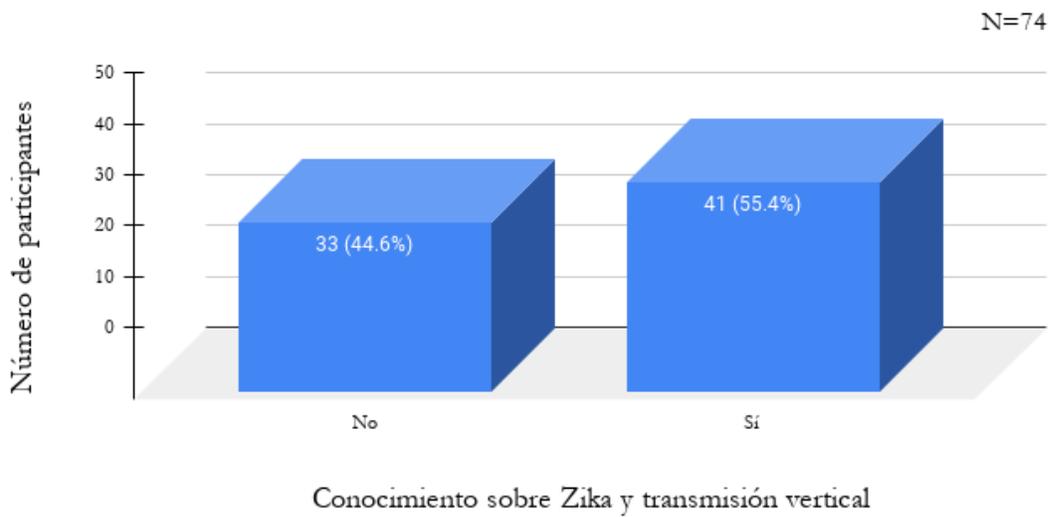
Gráfica 4: Calificación obtenida por los participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical. Fuente en la Tabla 4 en la sección de Anexos.

Gráfica 5: Año académico que el participante aprendió sobre el Zika por primera vez



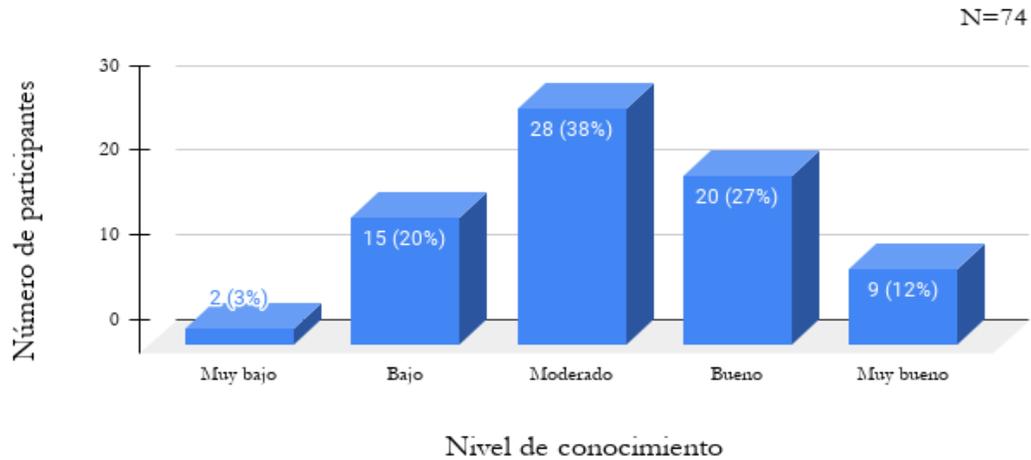
Gráfica 5: Año en la carrera de medicina en el que los participantes de la encuesta aprendieron por primera vez sobre el Zika y la transmisión vertical. Fuente en la Tabla 5 en la sección de Anexos.

Gráfica 6: Conocimiento en los participantes sobre el Zika y la transmisión vertical antes de llenar la encuesta



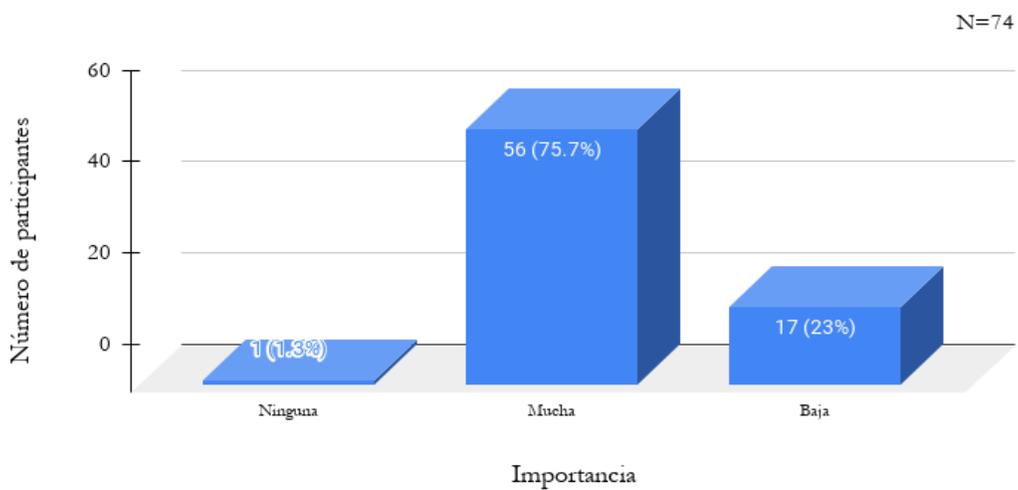
Gráfica 6: Conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical en los participantes antes de llenar la encuesta. Fuente en la Tabla 6 en la sección de Anexos.

Gráfica 7: Conocimiento de los participantes sobre el Zika y la transmisión vertical



Gráfica 7: Nivel de conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical de acuerdo a los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 7 en la sección de Anexos.

Gráfica 8: Importancia atribuida por la población participante al control de la propagación del Zika en República Dominicana

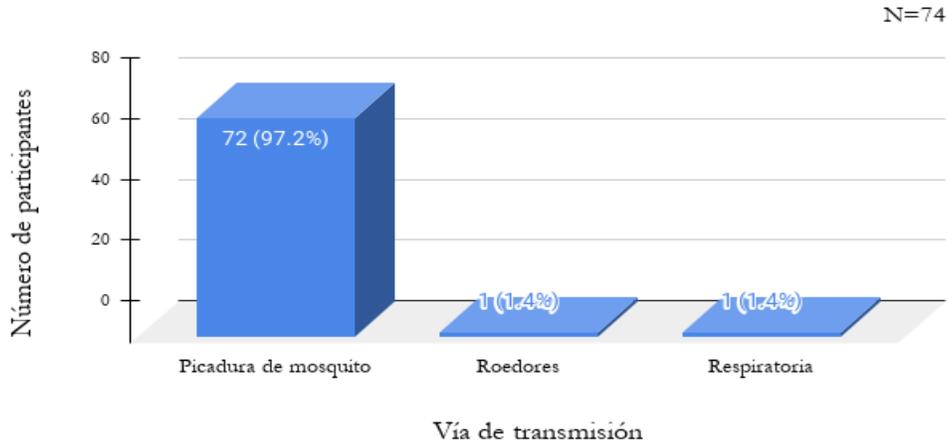


Gráfica 8: Importancia que le atribuye la población participante al control de la propagación del

Zika en República Dominicana. Fuente en la Tabla 8 en la sección de Anexos.

4.2 Conocimiento teórico de los estudiantes participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical

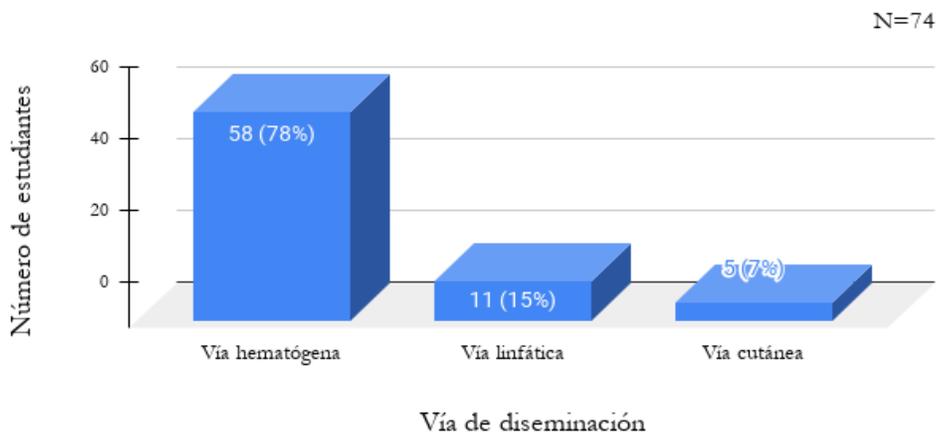
Gráfica 9: Vía de transmisión principal del Zika



Gráfica 9: Vía de transmisión principal del Zika de acuerdo a los participantes de la encuesta.

Fuente en la Tabla 8 en la sección de Anexos.

Gráfica 10: Vía de diseminación que utiliza el Zika para invadir otros tejidos



Gráfica 10: Vía de diseminación utilizada por el Zika según los participantes en la encuesta.

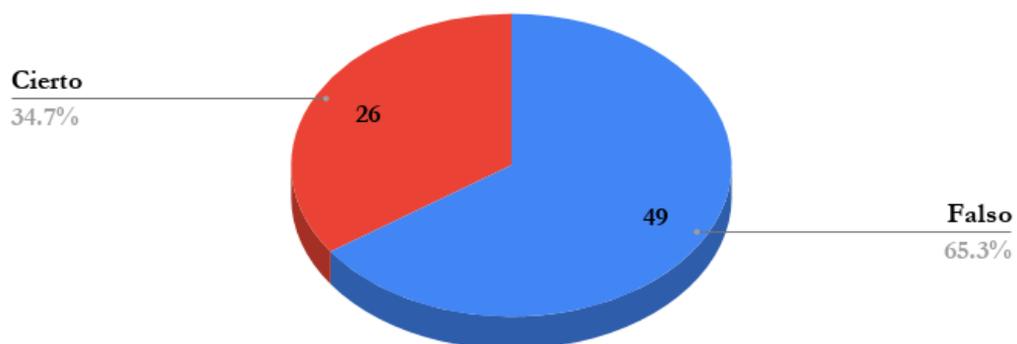
Fuente en la Tabla 10 en la sección de Anexos.

Tabla 18: Síntomas presentes en una persona infectada por el Zika según los participantes en la encuesta.	
Síntomas presentes	Porcentaje (%) seleccionado por la población participante
Cefalea	74.7%
Dolor articular	84%
Fiebre	96%
Ictericia	6.7%
Edema periferal	20%
Conjuntivitis	29.3%
Fatiga	85.3%

Tabla 17: Síntomas relacionados al Zika según la población participante en la encuesta

Gráfica 11: Presentación de síntomas en todos los pacientes según los participantes en la encuesta

N=74



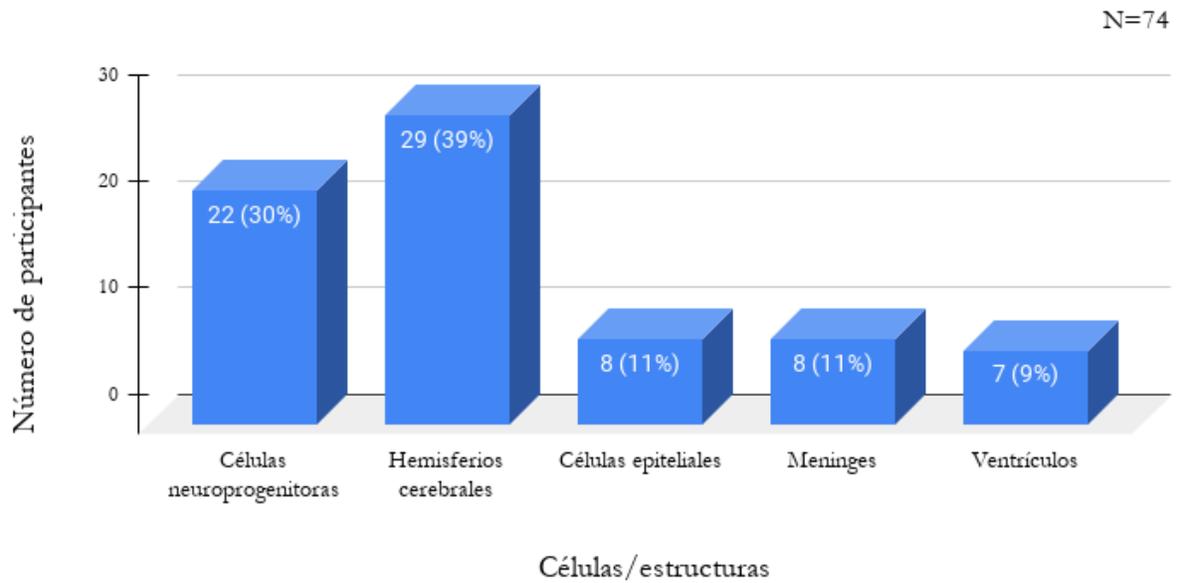
Gráfica 11: Presentación de síntomas en todos los pacientes infectados por Zika según los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 11 en la sección de Anexos.

Tabla 19: Métodos alternos de transmisión por el cual una persona pudiera ser infectado por Zika según la población participante

Métodos alternos de transmisión	Por ciento (%) seleccionado por la población participante
Transfusión de sangre	77.3%
Trasplante de órganos	30.7%
De madre a feto	86.7%
Vía contacto sexual	29.3%
Contaminación por aire	8%

Tabla 18: Métodos alternos que el Zika pudiera utilizar para infectar a una persona según los participantes de la encuesta.

Gráfica 12: Células o estructuras alteradas en un feto infectado por Zika según los participantes en la encuesta



Gráfica 12: Células o estructuras alteradas en un feto infectado por Zika según los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 12 en la sección de Anexos.

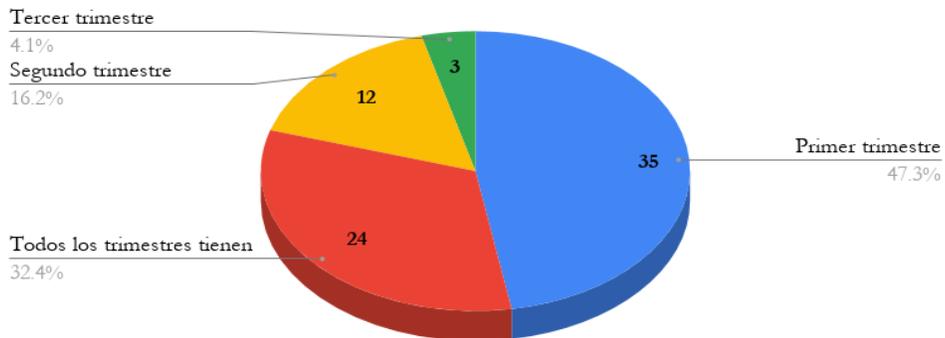
Tabla 20: Complicaciones que pudieran llevarse a cabo en un feto infectado por Zika según los participantes

Complicaciones	Porcentaje (%) seleccionado por la población participante
Microcefalia	83.6%
Deficiencia Intelectual	63%
Malformaciones estructurales congénitas	63%
Calcificaciones	15.1%
Cataratas	12.3%
Bajo peso	41.1%

Tabla 20: Complicaciones que pudieran llevarse a cabo en un feto infectado por Zika según los participantes en la encuesta

Gráfica 13: Trimestre donde se desarrollarán las manifestaciones más severas según los participantes

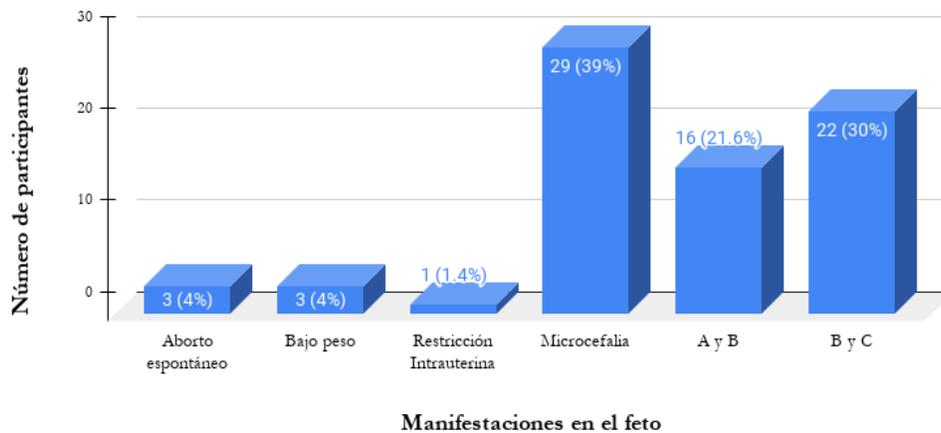
N=74



Gráfica 13: Trimestre donde se desarrollarán las manifestaciones más severas según los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 13 en la sección de Anexos.

Gráfica 14: Manifestación más común en un feto infectado por Zika durante el Segundo/ Tercer trimestre de gestación

N=74



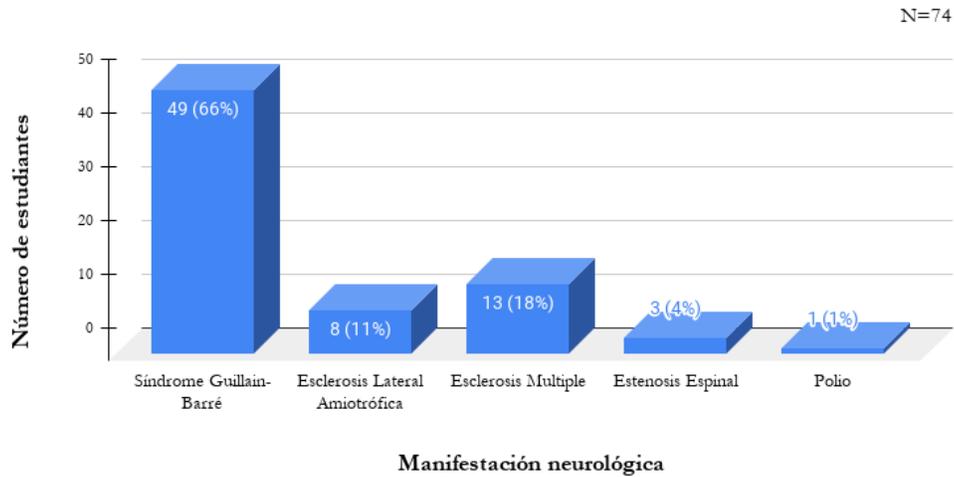
Gráfica 14: Manifestación más común en un feto infectado por Zika durante el Segundo/ Tercer trimestre de gestación según los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 14 en la sección de Anexos.

Tabla 21: Enfermedades con manifestaciones clínicas que pudieran llevar a un diagnóstico clínico erróneo en un niño/ adulto según los participantes

Enfermedades	Por ciento (%) seleccionado por la población participante
Dengue	89%
Malaria	31.5%
Chikungunya	82%
Sífilis	0%
Adenovirus	8.2%
Toxoplasmosis	8.2%
Citomegalovirus	12.3%

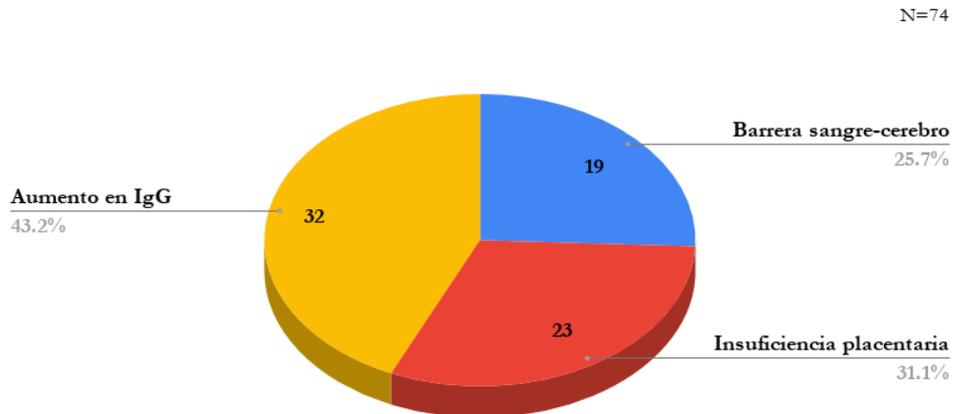
Tabla 20: Enfermedades con manifestaciones clínicas que pudieran llevar a un diagnóstico clínico erróneo niño/ adulto según los participantes en la encuesta.

Gráfica 15: Manifestación neurológica más común en adultos infectado por Zika



Gráfica 15: Manifestación neurológica más común en adultos infectado por Zika según los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 15 en la sección de Anexos.

Gráfica 16: Causa de infección en las semanas 1-16 en un feto infectado por Zika durante el primer trimestre según los participantes



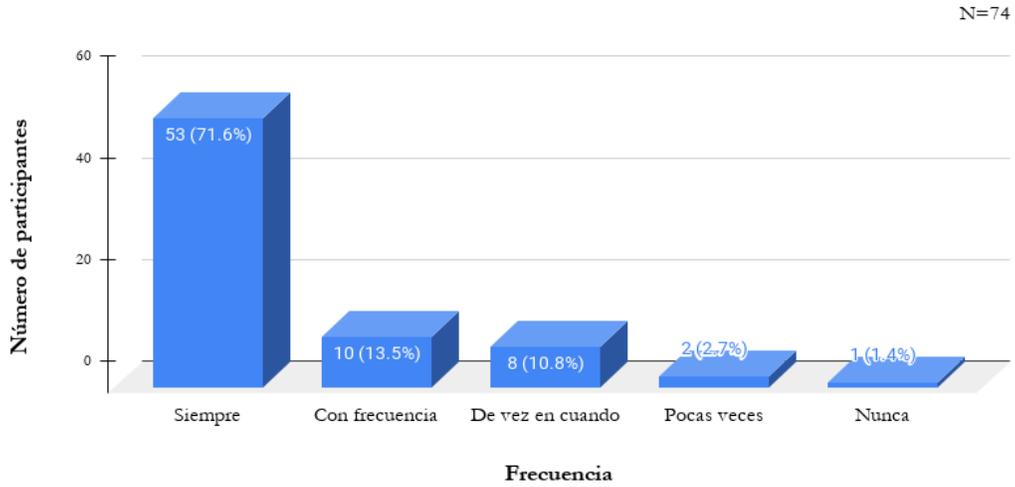
Gráfica 16: Causa de infección en las semanas 1-16 en un feto infectado por Zika durante el primer trimestre según los participantes en la encuesta. Fuente en la Tabla 16 en la sección de Anexos.

Tabla 22: Estrategias para evitar infectarse con Zika por picadura de mosquito

Estrategias	Porcentaje (%) seleccionado por la población participante
Redes para mosquito (Mosquitero)	74 (100%)
Uso de repelente para mosquitos	74 (100%)
Limpieza de estaques de agua	70 (95%)
Uso de pantalones largos y camisa de mangas largas	66 (89%)
Ponerle repelente a la ropa, como permetrina	12 (16%)
Cerrar puertas y ventanas para evitar la entrada de mosquitos	69 (94%)

Tabla 22: Estrategias para evitar infectarse con Zika por picadura de mosquito según los participantes en la encuesta.

Gráfica 17: Frecuencia con la que los participantes utilizan las estrategias mencionadas para evitar picadura por mosquitos



Gráfica 17: Frecuencia con la que los participantes utilizan las estrategias mencionadas para evitar picadura por mosquitos según la encuesta. Fuente en la Tabla 17 en la sección de Anexos.

Capítulo 5: Discusión y Conclusión

5.1 Discusión

Durante la investigación, 74 encuestas fueron recopiladas de los participantes en el cual estos fueron estudiantes de medicina de la Universidad Iberoamericana donde estos cursaban entre los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado al momento de realizar este proyecto. La división de ciclos tuvo los siguientes valores: ciencias básicas tuvo 26 participantes, en los ciclos de pre-internado e internado, hubo 24 participantes en ambos ciclos. Durante la investigación relacionada al conocimiento sobre la infección por del Zika y la transmisión vertical, los datos recopilados en la encuesta indican que un 45.9% de la población consta de participantes entre 21-25 años de edad y un 60.8% de los participantes eran femeninas (ver gráfica 1 y 2 respectivamente). De los resultados obtenidos, un 44.6% de los participantes no conocían de las complicaciones en el feto debido a la infección por el Zika (ver gráfica 6). Al dividir las respuestas respecto al “conocimiento sobre las complicaciones del Zika antes de llenar la encuesta” (gráfica 6) entre los diferentes ciclos, obtenemos los siguientes resultados: un 65% de los participantes de ciencias básicas no conocían sobre las posibles complicaciones que pudiera ocasionar el Zika en un feto que ha sido infectando por el virus antes de haber llenado la encuesta. En el ciclo de pre-internado, un 38% de los participantes de este ciclo señalaron que no tenían conocimiento sobre las complicaciones. Además, un 33% de los participantes del ciclo de internado reconocen no saber sobre las posibles complicaciones del virus en el feto. Aunque un porcentaje mayor (59.4%) sí conocían de las complicaciones que pueden ocurrir en el feto, este dato muestra que existe una población significativa que no conoce sobre las repercusiones que pudieran ocurrir al feto de haber sido expuesto al virus. Asimilando este dato con los obtenidos en la gráfica 7, 28 participantes (38%) reportaron su nivel de conocimiento como moderado, así como 20 participantes (27%) reportaron tener un conocimiento bueno, y 9 participantes (12%) reportaron tener un muy buen

conocimiento. De las respuestas obtenidas, un porcentaje representativo (ver gráfica 5) indicó que había escuchado o aprendido sobre el Zika durante su primer año de universidad (85.1%), ya sea, que estos habían escuchado de éste antes de su primer semestre de ciclo básico o durante el primer año de ciencias básicas.

Aunque los resultados nos demuestran que hay una deficiencia de conocimiento relacionada a las complicaciones fetales relacionadas al Zika (44.6%), un valor importante (75.7%) considera de mucha importancia el control de la propagación de este virus (ver gráfica 8). Esta actitud positiva de parte de todo personal médico y comunitario es la necesaria para poder esparcir y reforzar el conocimiento sobre las medidas y manejos a tomar relacionados a la propagación del virus ante las comunidades vulnerables y poblaciones con poca información acerca de esta infección, más aún cuando es una infección principalmente transmitida por picadura de mosquito (97.3% de los participantes (ver gráfica 9)), además de transfusión de sangre y transmisión de madre a feto (77 y 86.5%, respectivamente por participantes (ver tabla 19)) siendo otros posibles métodos de infección. Para examinar aún más el conocimiento y capacidad de los participantes, se le solicitó que marcará las estrategias que se pueden utilizar para evitar una infección por picadura de mosquito (ver tabla 22). Como dato significativo, todas las opciones, que son posibles estrategias a usar, fueron reconocidas como estrategias útiles para evitar la picadura de mosquito, a excepción del uso de repelente en la ropa que fue seleccionado por 16% (12 participantes). De la misma manera, indagando sobre el uso de las estrategias seleccionadas por cada participante (ver gráfica 17), observamos un valor representativo al notar que 53 de los participantes encuestados (71.6%) admitieron utilizar las estrategias mencionadas siempre. Así mismo, 10 participantes (13.5%) aceptaron que las utilizan con frecuencia. A todo esto, 8 participantes reconocieron usar las estrategias de vez en cuando (10.8%), 2 participantes (2.7%) eligieron pocas

veces cómo su frecuencia del uso de las estrategias y un 1.4% (1 participante) reconoció que nunca las utiliza.

Describiendo brevemente la encuesta (ver cuestionario en Anexos), un total de 12 preguntas teóricas, estas se realizaron de manera que 10 preguntas fueron dirigidas para examinar conocimiento del material relacionado al Zika y la transmisión vertical, 3 preguntas sobre aptitud del participante encuestado y una pregunta de práctica. Utilizando una curva establecida para este proyecto, se obtuvieron los siguientes resultados (ver gráfica 4); 33 participante (aproximadamente un 45%) respondieron entre 6-8 preguntas correctamente, de esta forma, obteniendo un valor entre 50%-66% correctamente en la evaluación del conocimiento respecto al Zika y la transmisión vertical, el cual es categorizado como moderado según la curva establecida para este proyecto investigativo. Del mismo modo, estos datos son seguidos por la categoría de bajo conocimiento con un 41% (30 participantes, <6 respuestas correctas) observando que hay una deficiencia de conocimiento respecto al Zika y sus repercusiones en el feto. El 14% restante (11 participantes) obtuvieron de 9-12 respuestas correctas categorizándolos como nivel de conocimiento alto. Esto nos indica que los participantes de este proyecto, tanto de los de ciencias básicas como los de pre-internado e internado, reconocen los conceptos básicos del Zika, no obstante, muchos carecen de conocimiento más profundo sobre el tema de Zika y sus posibles complicaciones en el feto.

Por ejemplo, al examinar la tabla 20, podemos encontrar que un 83.3% (60 participantes) identificaron la microcefalia como una posible complicación al feto. Así mismo, un 62.5% y 63.9% reconocieron la deficiencia intelectual y malformaciones estructurales congénitas como otras posibles complicaciones, respectivamente. De igual modo, la mayoría de los participantes (78%) reconocen que su vía de diseminación es hematogena (ver gráfica 10). De igual manera, los participantes escogieron a la fiebre, dolor articular, cefalea y fatiga, como los síntomas más

comunes de la infección (un 96%, 84%, 74.7% y 85.3%, respectivamente). Además, como complicación neurológica en el adulto, un 66% de los participantes reconocieron al Síndrome de Guillain-Barré como la manifestación neurológica más común en adultos (gráfica 15), así apoyado por la investigación de Counotte et al. 2018 en su estudio sistemático sobre el virus Zika y sus manifestaciones neurológicas.

Ahora, dirigiéndonos hacia el contexto dedicado a conocimiento profundo respecto al virus, hubo una discrepancia en lo que son las células o estructuras afectadas en el feto, y cómo se pudieran obtener estas alteraciones. Dicho dato relacionado a las células o estructuras afectadas, lo podemos observar en las respuestas sobre “cuáles son las células o estructuras afectadas en un feto el cual fue infectado por Zika” (gráfica 12). Un 60.4% de los participantes (52 estudiantes en total) seleccionaron entre las células epiteliales, meninges, ventrículos y hemisferios cerebrales (11%, 11%, 9, 39%, respectivamente) como las entidades afectadas. Estas respuestas no concuerdan con la literatura en cuanto al tema, en el cual Nelson BR et al. 2019 nos indica mediante su estudio sobre la evasión del sistema inmunitario por el Zika que las células neuroprogenitoras (30% de las respuestas) son las células afectadas durante el proceso debido a que el virus Zika tiene entrada al cerebro fetal mediante la barrera de sangre/fluido cerebroespinal en los plexos del coroides y la barrera sangre/cerebro.

Siguiendo la tendencia en relación al contenido profundo de los estudiantes sobre el Zika y la transmisión vertical, podemos destacar una observación significativa entre las gráficas 13 y 16. Un 47.3% de los participantes seleccionaron el primer trimestre como el trimestre donde ocurren las manifestaciones con mayor severidad (gráfica 13), siendo éste, un valor a resaltar pues es durante este trimestre donde ocurren los desarrollos y adaptaciones neurológicas tanto como órganos viscerales. Este dato concuerda con la literatura donde Seller (1975), en su estudio sobre

los niveles de albumina, alfa-fetoproteína, e IgG en el fluido cerebroespinal en el feto humano sugiriendo una posibilidad de que haya una malformación placentaria, tal como una barrera sangre-cerebro fetal incompletamente formada el cual permitiría el acceso de IgG al sistema nervioso central del feto en desarrollo. Ahora, si comparamos esta información con la obtenida en la gráfica 16, donde se les indica a los participantes que seleccionen la situación que pudiera llevar a la infección de un feto, sólo un 26.4% de los participantes seleccionaron una barrera sangre-cerebro incompleta como una posible causa de infección, siendo esta la única alternativa relacionada a causas en el primer trimestre. Insuficiencia placentaria y aumento en IgG maternal a través de la placenta (30.6% y 43.1%, respectivamente) son causas que pudieran suceder en los segundos y tercer trimestre. Una insuficiencia placentaria pudiera ocasionar, por ejemplo, ruptura de placenta prematura o aborto (si es ante de las 20 semanas). Según Gitlin (1971) en su estudio sobre “Desarrollo y metabolismo de inmunoglobulinas”, se enfatiza que durante la semana 16 comienza el transporte de inmunoglobulinas maternas (no entre las semanas 1-16). Durante las semanas 17-22, se observa una circulación de IgG en el feto relativamente bajas (5-10% de niveles maternos), alcanzando niveles de 50% de 28 a 32 semanas. El aumento en IgG maternal a través de la placenta ocurre durante el tercer trimestre, siendo esta etapa donde notamos un aumento exponencial en las últimas 4 semanas antes de labor de parto.

5.2 Conclusión

Al observar los resultados obtenidos, notamos que un 44.6% de los participantes no conocían sobre el Zika y sus complicaciones en el feto antes de llenar la encuesta. Es decir, muchos de los estudiantes reconocen su falta de conocimiento a un nivel más allá de las características básicas. Como mencionamos anteriormente, un 85.1% de los participantes (gráfica 5) indicó que había escuchado del Zika durante su primer año de universidad. Es entendible que muchos

estudiantes de medicina han de haberse instruido sobre el Zika durante el primer año debido a que en el semestre 7 (tercer trimestre del primer año escolar), una de las clases requeridas es microbiología en el cual se ofrecen los temas de bacteriología y virología. Cuando comparamos estos datos obtenidos con la gráfica 3, notamos que un 35.2% de los participantes (26) son de ciencias básicas, seguido por los de pre-internado con 24 participantes (32.4%) e internado con 24 participantes de igual modo (32.4%).

Al relacionar “el año escolar en medicina que tuvieron noción del Zika por primera vez” (gráfica 5) con “conocimiento sobre complicaciones en un feto infectado por Zika antes de llenar la encuesta” (gráfica 6), aislando cada respuesta por el ciclo que cursan al momento de realizar la encuesta, notamos un dato revelador debido al momento de cursar el primer año de ciencias básicas donde se estudian los virus y bacterias. Al analizar las respuestas obtenidas del ciclo de ciencias básicas, observamos que un 96% mencionó haber tenido noción del Zika durante el primer año de medicina, sin embargo, un 65 % reportó no saber sobre las complicaciones que éste pudiera desarrollar en el feto. Del ciclo de pre-internado, 83% seleccionaron el primer año como el año en que escucharon por primera vez del Zika con un 38% reportando que no tenían noción de las posibles complicaciones que éste pudiera tener en el feto. Para el ciclo de internado, un 79% de estos escogieron el primer año de medicina como la primera vez que escucharon sobre el Zika, el cual un 33% de los estudiantes cursando el ciclo de internado admitieron no saber sobre las posibles complicaciones que pudieran en el feto debido a infección por Zika. Es alarmante el hecho de que los estudiantes cursando en los ciclos de pre-internado e internado (48 participantes, suma de ambos ciclos), que están en su tercer y cuarto año escolar de medicina, respectivamente, aún no hayan relacionado el Zika con manifestaciones congénitas en un feto que pudiera infectarse con el virus. Esto levanta sospecha respecto a la carencia de conocimiento en los estudiantes, donde

probablemente esta falla se origina en el entrenamiento teórico el cual se ofrece durante los años de ciencias básicas de la carrera, siendo en estos años de la carrera nuestra mejor oportunidad para poder reforzar y enfatizar la enseñanza del Zika y los temas relacionados a las complicaciones que éste pudiera causar en el feto.

Apoyando nuestra sospecha relacionada a la falta de conocimiento profundo en nuestros estudiantes sobre el Zika y sus secuelas, podemos realizar una observación significativa al comparar los datos obtenidos en las gráficas 21 y 18. Al preguntar a los participantes “con cuál virus se pudiera realizar un diagnóstico clínico erróneo en niños o adultos debido a su similitud de manifestaciones clínicas” (ver tabla 21), un 88.9% de estos escogió el Dengue y un 81.9% escogió al Chikungunya el cual es una aseveración correcta. Aunque los virus son diferentes, los tres tienen un mismo vector, el mosquito *Aedes Aegypti*. El Dengue, el Chikungunya y el Zika son enfermedades virales que son transmitidas por la picadura de un mosquito o puede ser provocado por un vector infectado por un virus. El Dengue y el Zika provienen de la misma familia, Flavivirus, no obstante, el Chikungunya viene de la familia Togavirus. Siendo esto así, las tres enfermedades presentan con síntomas en común, tales como dolor de cabeza, mialgia, dolor en las articulaciones, fiebre y malestar general. Ahora, pese a que tienen síntomas constitucionales similares, cada enfermedad tiene signos distintos que nos pueden llevarnos a un diagnóstico correcto. Por ejemplo, en el Dengue debido a la baja en plaquetas notaremos petequias en el paciente o manchas púrpuras a rosazias en la piel, edema abdominal y dolor retro-ocular. El Chikungunya presenta con dolor articular severo, fiebre bifásica (dura varios días, cede para luego volver), náuseas y salpullido. En el Zika, se presenta el salpullido y la conjuntivitis (3-12 días luego de la picadura), y he aquí la distinción a afirmar. Anteriormente habíamos mencionado que una población significativa había seleccionado a la cefalea, dolor articular, fiebre y fatiga como

las aseveraciones más comunes en una infección por Zika en niños o adultos. No obstante, un 29.7% de los participantes (22) seleccionaron la conjuntivitis como un síntoma del Zika, siendo ésta un signo clave para poder destacar al Zika como diagnóstico correcto sobre los otros diferenciales (ver tabla 18).

A pesar de la falta de conocimiento sobre el Zika y sus posibles complicaciones en un feto por parte de nuestros estudiantes, los resultados demuestran que la mayoría de los participantes (75.7%) están dispuestos a controlar la propagación del Zika de surgir un brote de éste en República Dominicana. Esta actitud es necesaria por parte de nuestros futuros profesionales de la salud que nos pueden ayudar a reforzar y esparcir el conocimiento del Zika tanto en la comunidad médica como en la población general. La comunidad de médicos en formación tomada como muestra está consciente de que el reconocimiento temprano de la Zika asegura un mejor pronóstico a los pacientes. Más importante aún, se observa que los mismos están dispuestos a aplicar su conocimiento en el futuro cercano con el propósito de enfrentar la situación epidemiológica de la Zika en República Dominicana de surgir otro brote como el de 2015.

Capítulo 6: Recomendaciones

Recomendaciones

Al tomar por finalizada la investigación y haber llevado a cabo un análisis metódico de los resultados obtenidos, se proponen las siguientes recomendaciones:

1) Para futuros estudios en relación al Zika, tomar en cuenta una muestra más amplia en donde se incluyan estudiantes de la carrera médica de UNIBE junto a otras universidades del país, al igual que explorar el conocimiento de médicos residentes. Una muestra más mayor de estudiantes promovería la precisión y apoyaría la validez de los resultados obtenidos. Igualmente, añadir estudiantes de otras universidades también ayudaría a evaluar la posibilidad de que la falta de conocimiento que hemos evaluado en esta investigación se deba a alguna deficiencia de una institución universitaria en específico. Por otro lado, al incluir médicos residentes al proyecto entonces podemos tener una idea sobre el nivel de conocimiento de profesionales que están ejerciendo medicina en República Dominicana.

2) Los resultados de este proyecto crea sospecha sobre la necesidad de reforzar el conocimiento sobre el Zika y sus complicaciones en el feto durante el ciclo de ciencias básicas. Por tal razón, sería válido evaluar el conocimiento sobre éste en estudiantes cursando los años de ciencias básicas con el propósito de confirmar o rechazar la posibilidad de que sea o no un factor significativo en la falta de conocimiento.

3) Continuar realizando investigaciones sobre el Zika para así poder lograr un entendimiento completo e íntegro en nuestros profesionales médicos y de la salud en la República Dominicana. Esta forma es una de las mejores maneras de compartir conocimiento y actualizar a los profesionales de la salud sobre este asunto. De igual modo, es de suma importancia ya que futuros investigadores sobre el Zika en República Dominicana (y de manera global) tendrían la

facilidad de encontrar más referencias académicas sobre el tema.

4) Promover el conocimiento sobre el Zika y sus complicaciones en los hospitales del país con el objetivo de orientar a la población general. La educación a la comunidad sobre Zika y las complicaciones que conllevan tanto en adultos como en el feto ayudaría a evitar la diseminación y, a su vez, la incidencia de esta enfermedad.

Capitulo 7: Referencias

Referencias:

1. Batista, L. Ministerio de salud pública y la usaid apoyan a 100 familias afectadas por el zika [internet] Diario Libre. 2019 [cited 2 december 2019].
2. Teich A, Lowenfels AB, Solomon L, & Wormser, G. P. Gender disparities in Zika virus knowledge in a potentially at-risk population from suburban New York City. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 [cited 28 nov 2019]. 92(4): 315–318.
3. Nelson BR, Roby JA, Dobyns WB, et al. (2019). Immune Evasion Strategies Used by Zika Virus to Infect the Fetal Eye and Brain. *Viral Immunol*. 2019 [cited 28 nov 2019]. 33(1):22-37.
4. Counotte MJ, Egli-Gany D, Riesen M et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: From systematic review to living systematic review [version 1; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2018 [cited 30 nov 2019]. 7:196
5. Pomar L, Vouga M, Lambert V, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ*. 2018 [cited 30 nov 2018] 363
6. Cooper HJ, Iwamoto M, Lash M, et al. Maternal Zika Virus Infection: Association With Small-for-Gestational-Age Neonates and Preterm Birth. *Obstet Gynecol*. Decemeber 2019 [cited 3 december 2019]. 134(6): 1197-1204
7. Nelson EJ, Luetke MC, Kianersi S, et al. Knowledge and perceptions of Zika virus transmission in the community of Puerto Plata, Dominican Republic. *BMC infectious diseases*. 2017 [cited 29 nov 2019]. 19(1): 339.
8. Shaw R, Baker E, Jie C, et al. Zika virus knowledge, contraception use, and lessons learned from a Dominican Republic pilot study. *Int J Gynecol Obstet*. 2019. [cited 29 nov 2019]. 147(3): 313–318.
9. Peña F, Pimentel R, Khosla S, et al. Zika Virus Epidemic in Pregnant Women, Dominican Republic, 2016-2017. *Emerging infectious diseases*. 2019 [cited30 nov 2019]. 25(2): 247–255.

10. Silva MC, Amaud MA, Lyra MCA, et al. Dental development in children born to Zikv-infected mothers: a case-based study. *Archives of Oral Biology*. 16 Nov 2019. [cited 2 dec 2019]. 110
11. Imperato PJ. The convergence of a virus, mosquitoes, and human travel in globalizing the Zika epidemic. *J. Community Health*. 2016 [cited 10 June 2020] 41: 674-679
12. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*. 2009. [cited 1 Dec 2019]. 360(24): 2536–2543.
13. ¹ Ximenes R, Ramsay LC, Miranda RN, et al. Health outcomes associated with Zika virus infection in humans: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Journals*. Nov 2019. [cited 3 Dec 2019]. 9(11): e032275.
14. World Health Organization. Situation report zika virus microcephaly guillain-barré syndrome 10 march 2017 data as of 9 march, 2017. [internet]
15. Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties, *TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*. 1952. [cited 29 Nov 2019]. 46(5): 521–534
16. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* (London, England). 2016 [cited 2 Dec 2019]. 387(10027): 1531–1539.
17. Jamil Z, Waheed Y, Durrani TZ. (2016). Zika virus, a pathway to new challenges. *Asian Pac. J. Trop. Med.* [cited 2 June 2020]. 9: 626–629
18. Lessler JT, Ott CT, Carcelen AC, Konikoff JM, Williamson J, Bi Q, et al. (2016). Times to key events in the course of Zika infection and their implications: a systematic review and pooled analysis. *Bull. World Health Organ.* [cited 2 June 2020]. 94: 841–849
19. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *N. Engl. J. Med.* 2009. [cited 6 June 2020]. 2536–2543

20. Mallet HP, Vial AL, Musso D. (2015). Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013-2014. BISES. 2015. [cited 6 June 2020]. 13: 1–5
21. Chamberlin TC. The Method of Multiple Working Hypotheses: With this method the dangers of parental affection for a favorite theory can be circumvented. *Science*. 1965. [cited 7 June 2020]. 148(3671): 754–9
22. Enders AC. Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *The American journal of anatomy*. 1989. [cited 8 June 2020]. 186 (1): 85–98.
23. Porterfield JS. Antibody-dependent enhancement of viral infectivity. *Advances in virus research*. January 1986. [cited 9 June 2020]. 31: 335–55.
24. Lyden TW, Robinson JM, Tridandapani S, Teillaud JL, Garber SA, Osborne JM, et al. The Fc receptor for IgG expressed in the villus endothelium of human placenta is Fc gamma RIIb2. *J Immunol*. 2001 [cited 9 June 2020]. 166 (6): 3882–9
25. Gitlin D. Development and metabolism of the immunoglobulins. Kagan B, Stiehm E, editors. *Immunologic Incompetence*. 1971. [cited 9 June 2020]. 3–13
26. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996 [cited 11 June 2020]. 36(5): 248–55
27. Saller MM. Levels of albumin, alpha-fetoprotein, and IgG in human fetal cerebrospinal fluid. *Arch Dis Child*. 1975 [cited 11 June 2020]. 50 (6): 484–5
28. Brasil P, Pereira JP Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro: Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016. [cited 13 June 2020]. 10.1056/NEJMoa1602412)

29. Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. 2016. [cited 14 June 2020]. 19: 1–8.
30. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jaaskelainen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016. [cited 15 June 2020]. 374 (22): 2142–51
31. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O'Neal JT, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe*. 2016 [cited 20 June 2020]. 20 (1): 83–90
32. Noronha L, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016. [cited June 29 [2020]. 111 (5): 287–93
33. Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, Chu T, Bayer A, Ouyang Y, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 [cited July 1 2020]. 110 (29): 12048–53
34. Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, Bramley JC, Morosky S, Marques ET, et al. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe*. 2016 [cited July 4 2020]. 19 (5): 705–12
35. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O'Neal JT, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe*. 2016 [cited July 6 2020]. 20 (1): 83–90
36. Collantes-Fernandez E, Arrighi RB, Alvarez-Garcia G, Weidner JM, Regidor-Cerrillo J, Boothroyd JC, et al. Infected dendritic cells facilitate systemic dissemination and transplacental passage of the obligate intracellular parasite *Neospora caninum* in mice. *PLoS ONE*. 2012, [cited July 6 2020]. 7 (3): e32123

37. Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, Muench MO, Beckerman KP, Busch MP, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008 [cited July 10 2020]. 322(5907):1562–5
38. Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. 2016 [cited July 12 2020]. 19: 1–8
39. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013 [cited July 12 2020]. 146 (5): 151–62
40. Adibi JJ, Marques ET Jr., Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Lancet*. 2016 [cited July 14 2020]. 387 (10027):1587–90
41. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipoor S, Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002 [cited July 14 2020]. 109 (5): 534–9
42. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, Kim S, Choe G, Ahn J, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012. [cited July 17 2020]. 250 (6): 915–23
43. Ahn HM, Park EA, Cho SJ, Kim YJ, Park HS. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology*. 2012 [cited July 17 2020]. 102 (4): 259–64
44. McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int*. 2012. [cited July 20 2020]. 2012: 561494

C pítulo 8: Apéndices

- **Fuentes de las gráficas en la sección de resultados**

Tabla 1: Edad de los estudiantes participantes en la encuesta	
Edad de los estudiantes	Cantidad y porcentaje de cada grupo
18-20	24 (32.4%)
21-25	34 (45.9%)
26-30	11 (14.9%)
>30	5 (6.8%)

Tabla 1: Edad de los participantes de la encuesta.

Tabla 2: Género de la población participante en la encuesta	
Género de la población	Cantidad y porcentaje por género
Femenino	45 (60.8%)
Masculino	29 (39.2%)

Tabla 2: Distribución de género de los participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical

Tabla 3: Ciclo de medicina correspondiente a los estudiantes en la encuesta

Ciclo de medicina	Cantidad y porcentaje de cada ciclo de medicina
Ciencias básicas	26 (35.1%)
Pre-internado	24 (32.4%)
Internado	24 (32.4%)

Tabla 3: Ciclo de medicina correspondiente a los estudiantes participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical

Tabla 4: Contestaciones correctas obtenidas por los participantes en la encuesta

Contestaciones correctas	Cantidad y porcentaje en cada grupo de contestaciones correctas por los participantes
1-6	11 (14.9%)
6-8	33 (44.6%)
9-12	11 (14.9%)

Tabla 4: Calificación obtenida por los participantes en la encuesta sobre el Zika y la transmisión vertical

Tabla 5: Año académico que el participante aprendió sobre el Zika por primera vez

Año académico	Cantidad y porcentaje de cada año académico
Primer año de medicina	63 (85.1%)
Segundo año de medicina	9 (12.2%)
Tercer año de medicina	2 (2.7%)
Cuarto año de medicina	-----

Tabla 5: Año en la carrera de medicina en el que los participantes de la encuesta aprendieron por primera vez sobre el Zika y la transmisión vertical

Tabla 6: Conocimiento en los participantes sobre el Zika y la transmisión vertical antes de llenar la encuesta

Conocimiento en los participantes antes de llenar la encuesta	Cantidad y porcentaje
No	33 (44.6%)
Sí	41 (55.4)

Tabla 6: Conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical en los participantes antes de llenar la encuesta

Tabla 7: Autoevaluación del conocimiento de los participantes sobre el Zika y la transmisión vertical

Autoevaluación del conocimiento	Cantidad y porcentaje de cada nivel de conocimiento
Muy bajo	2 (3%)
Bajo	15 (20%)
Moderado	28 (38%)
Bueno	20 (38%)
Muy bueno	9 (12%)

Tabla 7: Nivel de conocimiento sobre el Zika y la transmisión vertical de acuerdo a los participantes en la encuesta

Tabla 8: Importancia atribuida por la población participante al control de la propagación del Zika en República Dominicana

Importancia atribuida	Cantidad y porcentaje de cada nivel de importancia
Ninguna	1 (1.3%)
Baja	17 (23%)
Mucha	56 (75.7%)

Tabla 8: Importancia que le atribuye la población participante al control de la propagación del Zika en República Dominicana

Tabla 9: Vía de transmisión principal del Zika

Vía de transmisión principal	Cantidad y porcentaje de cada vía de transmisión
Picadura de mosquito	72 (97.2%)
Consumo de carne/agua contaminada	-----
Infección cutánea por larvae	-----
Respiratoria	1 (1.4%)
Roedores	1 (1.4%)

Tabla 9: Vía de transmisión principal del Zika de acuerdo a los participantes de la encuesta.**Tabla 10: Vía de diseminación que utiliza el Zika para invadir otros tejidos**

Vía de diseminación	Cantidad y porcentaje de cada vía de diseminación
Vía hematológica	58 (78%)
Vía linfática	11 (15%)
Vía cutánea	5 (7%)

Tabla 10: Vía de diseminación utilizada por el Zika según los participantes en la encuesta.

Tabla 11: Presentación de síntomas en todos los pacientes según los participantes en la encuesta

Presentación de síntomas	Cantidad y porcentaje de cada respuesta respecto a la presentación de síntomas
Cierto	26 (34.7%)
Falso	49 (65.3%)

Tabla 11: Presentación de síntomas en todos los pacientes infectados por Zika según los participantes en la encuesta.

Tabla 12: Células o estructuras alteradas en un feto infectado por Zika según los participantes en la encuesta

Células o estructuras alteradas	Cantidad y porcentaje de cada célula o estructura afectada
Células neuroprogenitoras	22 (30%)
Hemisferios cerebrales	29 (39%)
Células epiteliales	8 (11%)
Meninges	8 (11%)
Ventrículos	7 (9%)

Tabla 12: Células o estructuras alteradas en un feto infectado por Zika según los participantes en la encuesta

Tabla 13: Trimestre dónde se desarrollarán las manifestaciones más severas según los participantes

Trimestre	Cantidad y porcentaje respecto a cada trimestre
Primer trimestre	35 (47.3%)
Segundo trimestre	12 (16.2%)
Tercer trimestre	3 (4.1%)
Todos los trimestres tienen igual posibilidad de complicaciones	24 (32.4%)

Tabla 13: Trimestre donde se desarrollarán las manifestaciones más severas según los participantes en la encuesta

Tabla 14: Manifestación más común en un feto infectado por Zika durante el Segundo/ Tercer trimestre de gestación

Manifestación	Cantidad y porciento respecto a cada trimestre
Aborto espontáneo	3 (4%)
Bajo peso	3 (4%)
Restricción intrauterine	1 (1.4%)
Microcefalia	29 (39%)
A y B	16 (21.6%)
B y C	22 (30%)

Tabla 14: Manifestación más común en un feto infectado por Zika durante el Segundo/ Tercer trimestre de gestación según los participantes en la encuesta

Tabla 15: Manifestación neurológica más común en adultos infectados por Zika

Manifestación neurológica	Cantidad y porcentaje de cada manifestación neurológica
Síndrome Guillain-Barré	49 (66%)
Esclerosis Múltiple	8 (11%)
Polio	13 (18%)
Esclerosis Lateral Amiotrópica	3 (4%)
Estenosis Espinal	1 (1%)

Tabla 15: Manifestación neurológica más común en adultos infectado por Zika según los participantes en la encuesta.

Tabla 16: Causa de infección en las semanas 1-16 en un feto infectado por Zika durante el primer trimestre según los participantes

Causa de infección	Cantidad y porcentaje de cada causa de infección
Insuficiencia placentaria	23 (31.1%)
Aumento en IgG maternal a través de la placenta	32 (43.2%)
Barrera sangre-cerebro fetal incompleta	19 (25.7%)

Tabla 16: Causa de infección en las semanas 1-16 en un feto infectado por Zika durante el primer trimestre según los participantes en la encuesta.

Tabla 17: Frecuencia con la que los participantes utilizan las estrategias mencionadas para evitar picadura por mosquitos

Frecuencia	Cantidad y porcentaje de cada frecuencia
Siempre	53 (71.6%)
Con frecuencia	10 (13.5%)
De vez en cuando	8 (10.8%)
Pocas veces	2 (2.7%)
Nunca	1 (1.4%)

Tabla 17: Frecuencia con la que los participantes utilizan las estrategias mencionadas para evitar picadura por mosquitos según la encuesta.

Encuesta: Evaluación del conocimiento sobre la transmisión vertical del Zika en estudiantes de medicina en los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021

1. ¿A qué grupo de edad usted pertenece?

- 18-20
- 21-25
- 26-30
- >30

2. ¿Cuál es su género?

- Femenino
- Masculino
- Otro

3. ¿En qué ciclo de su carrera de medicina se encuentra al momento?

- Ciencias básicas
- Pre-internado
- Internado

4. ¿Cómo denominaría usted su conocimiento sobre el Zika y sus complicaciones?

- Muy Bueno
- Bueno
- Moderado
- Bajo
- Muy bajo

5. ¿En qué período de su carrera escuchó por primera vez del Zika?

- Primer año de medicina
- Segundo año de medicina
- Tercer año de medicina
- Cuarto año de medicina

6. ¿Qué valor de importancia le daría al control de la propagación del Zika en República Dominicana?
- Ninguna
 - Baja
 - Mucha
7. Vía de transmisión principal del Zika
- Picadura de mosquito
 - Consumo de carne/agua contaminada
 - Infección cutánea por larvae
 - Respiratoria
 - Roedores
8. Indique cuál es la vía que utiliza el Zika para colonizar otras áreas del cuerpo
- Vía hematológica
 - Vía linfática
 - Vía cutánea
9. Indique cuál de las aseveraciones respecto al Zika son comunes
- Cefalea
 - Dolor articular
 - Fiebre
 - Ictericia
 - Edema periferal
 - Conjuntivitis
 - Fatiga
10. Todas las personas infectadas con Zika presentan síntomas
- Falso
 - Cierto

11. Señale que otros métodos de transmisión pudieran llevar a cabo la infección

- Transfusión de sangre
- Trasplante de órganos
- De madre a feto
- Vía contacto sexual
- Contaminación por aire

12. ¿Qué células/ estructuras son alteradas en el feto infectado con Zika?

- Células neuroprogenitoras
- Células epiteliales
- Meninges
- Ventrículos
- Hemisferios Cerebrales

13. Señale que complicaciones puede traer la infección por Zika en el feto tanto como en la madre

- Microcefalia
- Deficiencia intelectual
- Malformaciones estructurales congénitas
- Calcificaciones
- Abortos espontáneos
- Cataras
- Bajo peso

14. ¿En qué trimestre se desarrollarían las manifestaciones con mayor severidad?

- Primer trimestre
- Segundo trimestre
- Tercer trimestre
- Todos los trimestres tienen igual posibilidad de complicaciones

15. ¿Cuál es la manifestación más común de un feto infectado por Zika durante el Segundo/ Tercer trimestre?

- Aborto espontáneo
- Bajo peso
- Restricción Intrauterina
- Microcefalia
- A y B
- B y C

16. Debido a la similitud en manifestaciones clínicas, ¿con qué otro virus se pudiera realizar un diagnóstico clínico erróneo basándose en los signos y síntomas que el/la paciente presenta?

- Dengue
- Malaria
- Chikungunya
- Sífilis
- Adenovirus
- Toxoplasmosis
- Citomegalovirus

17. Mencione cuál es la manifestación neurológica más común en adultos

- Síndrome Guillain-Barré
- Esclerosis Múltiple
- Polio
- Esclerosis Lateral Amiotrófica
- Estenosis Espinal

18. Debido a que la circulación de IgG materna en las semanas 17-22 son relativamente bajas, ¿qué lo llevaría a pensar que un feto fue infectado por Zika durante el primer trimestre del embarazo (Semanas 1-16)?

- Insuficiencia placentaria
- Aumento en IgG materna a través de la placenta
- Barrera sangre-cerebro fetal incompleta

19. Antes de esta encuesta, ¿sabía usted de las diversas complicaciones que el Zika pudiera repercutir sobre el feto durante su desarrollo?

- Sí
- No

20. Indique cuales de las siguientes estrategias utiliza para evitar la picadura de mosquito:

- Redes para mosquito (Mosquitero)
- Uso de repelente para mosquitos
- Limpieza de estanques de agua
- Uso de pantalones largos y camisa con mangas largas
- Ponerle repelente a la ropa, como permetrina
- Cerrar puertas y ventanas para evitar la entrada de mosquitos

21. ¿Con qué frecuencia usted utiliza las estrategias para evitar la picadura de mosquito mencionadas en la pregunta 20?

- Siempre
- Con frecuencia
- De vez en cuando
- Pocas veces
- Nunca

Evaluación del conocimiento sobre la transmisión vertical del Zika en estudiantes de medicina en los ciclos de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021

Por José S. Álvarez Gutiérrez/

Santo Domingo, República Dominicana

Estoy realizando una investigación que tiene como objetivo la evaluación del conocimiento sobre la transmisión vertical del Zika en estudiantes de medicina de ciencias básicas, pre-internado e internado de la Universidad Iberoamericana durante el periodo enero 2021, el cual será realizado para la ejecución del trabajo final de grado para optar por el título de doctor en medicina por la Universidad Iberoamericana. Estoy solicitando su participación en el estudio para lo cual me gustaría que responda las preguntas y me permita su autorización para el uso en este estudio.

Para proteger su identidad el cuestionario es anónimo. Los resultados obtenidos serán identificados bajo una codificación de números. El informe final del estudio será presentado en la Escuela de Medicina de UNIBE como requisito parcial de la titulación. Además, los resultados obtenidos podrán ser divulgados en congresos, seminarios, u otros eventos científicos. Cualquier duda o aclaración respecto al estudio usted puede contactar al investigador José S. Álvarez Gutiérrez al correo electrónico jsalvarez0231@gmail.com ó al Comité de Ética de Investigación llamando al (809) – 689 – 4111, ext. 1198.

Por la participación de este estudio no se dará ninguna remuneración económica. Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en un cuestionario. Esto tomará aproximadamente 10 minutos de su tiempo. Si alguna de las preguntas del cuestionario le parece incómodas, usted tiene el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas. Si en algún momento desea ser excluido del estudio está en la completa libertad de solicitarlo a la persona antes referida.

Reconozco que la información que se provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado/ informada de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. Acepto participar voluntariamente en esta investigación.

De acuerdo

No de acuerdo