

Citar como:

Otálora J, Polanco Á, Patiño F.
Impacto de las enfermedades
infecciosas sobre el neurodesarrollo.

Revisión sistemática. Revista de
Investigación (de la Universidad
Norbert Wiener). 2023; 12(1): r0006.

DOI: <https://doi.org/10.37768/unw.rinv.12.01.r0006>

Artículo recibido: 03/08/2022

Revisado por pares

Artículo aceptado: 15/04/2023

Artículo publicado: 09/05/2023

 **Julián David Otálora Pineda**^{1,*}

julian.otalora@ibero.edu.co

 **Ángela María Polanco Barreto**¹

angela.polanco@ibero.edu.co

 **Francia Patiño**¹

francia.patino@ibero.edu.co

¹Corporación Universitaria

Iberoamericana. Bogotá,

Colombia.

* Autor corresponsal

Impacto de las enfermedades infecciosas sobre el neurodesarrollo. Revisión sistemática

Impact of infectious diseases on neurodevelopment. A systematic review

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos y pueden ser transmitidas tanto de animales a personas como de personas a personas. El mayor impacto de estas se da durante la gestación, cuando se transmite la infección al feto, lo que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC) y se manifiesta con diversas anomalías anatómicas de diversas estructuras cerebrales. Dicho compromiso genera alteraciones en el neurodesarrollo infantil, que llevan a una discapacidad cognitiva y motora permanente. Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente estudio es identificar los efectos de las enfermedades infecciosas sobre el neurodesarrollo en niños nacidos vivos hijos de madres infectadas en la etapa prenatal. Para tal efecto, se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos Scopus, PubMed, Web of Science y SciELO, así como en las bibliotecas virtuales ScienceDirect, SpringerLink y BioMed Central. Se incluyeron artículos publicados entre los años 2009 y 2021 que hablan acerca del efecto de las enfermedades infecciosas sobre el neurodesarrollo en niños hijos de madres contagiadas en la etapa prenatal. La calidad metodológica de los estudios se comprobó considerando las pautas de la declaración STROBE. Como resultado, se encontró que las enfermedades infecciosas pueden generar alteraciones de tipo estructural y funcional impactando el neurodesarrollo. Por otra parte, varias de estas alteraciones no son visibles como las asociadas a la funcionalidad, especialmente la motora y la cognitiva. Como conclusiones, la revisión resalta la importancia de promover controles prenatales y detección oportuna de posibles alteraciones estructurales o funcionales, especialmente cuando se ha sido expuesto a una enfermedad infecciosa durante el embarazo o en los primeros años de vida, en aras de tratamientos oportunos que garanticen una buena calidad de vida.



© Los autores, 2023. Publicado por la
Universidad Norbert Wiener
(Lima, Perú)

Palabras clave: enfermedades infecciosas, neurodesarrollo, parechovirus, VIH, virus del Zika

ABSTRACT

Infectious diseases are those caused by microorganisms and can be transmitted from an animal to a person or from one person to another. The greatest impact of these occurs during pregnancy when the infection is transmitted to the fetus, affecting the Central Nervous System (CNS), which manifests itself with various anatomical abnormalities of various brain structures. This commitment generates alterations in childhood neurodevelopment, which lead to permanent cognitive and motor disability. In the light of the above, the objective of the present study is to identify the effects of infectious diseases on neurodevelopment in children born alive to mothers infected in the prenatal stage. For this purpose, a systematic review was carried out in the Scopus, PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO databases, as well as in the virtual libraries Science Direct, SpringerLink and BioMed Central, where articles published between the years 2009 and 2021 were included, talking about the effect of infectious diseases on neurodevelopment in children of mothers infected in the prenatal stage. The methodological quality of the studies was determined considering the standards of the STROBE statement. As results, it was found that infectious diseases can generate structural and functional alterations, impacting neurodevelopment. On the other hand, several of these alterations are not visible such as those associated with especially motor and cognitive functionality. As conclusions, the review highlights the importance of promoting prenatal controls and timely detection of possible structural and/or functional alterations, especially when they have been exposed to an infectious disease in the prenatal stage or in the first year of life, in order to of opportune treatments, to guarantee a good quality of life.

Keywords: infectious diseases, neurodevelopment, Parechovirus, HIV, Zika Virus

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades infecciosas son aquellas causadas por diversos microorganismos, como hongos, bacterias, virus o parásitos, y pueden ser transmitidas directa o indirectamente de animales a personas o de personas a personas ⁽¹⁾. La Organización Panamericana de la Salud define la infección como el ingreso, desarrollo y proliferación de un agente infeccioso, que puede

ser un microorganismo potencialmente patógeno, en los tejidos de un huésped ⁽²⁾. Este agente inicia el proceso de infección, que es la interacción de un microorganismo dentro de un huésped bajo condiciones ambientales específicas. Se puede presentar de diversas maneras según diferentes factores, como las características del microorganismo, la cantidad del inóculo y la respuesta inmunitaria del huésped ⁽³⁾.

Estas enfermedades infecciosas son frecuentes en niños y adultos, y las causan diferentes patógenos

emergentes que han aparecido en los últimos años y han encendido las alarmas entre las autoridades de salud, pues muchas de ellas generan una morbilidad que, en algunas circunstancias, es de difícil manejo y control, mientras que otras pueden causar la muerte (4). Asimismo, son impredecibles y pueden producir brotes mundiales.

Aunque son transmisibles, existe la posibilidad de desarrollar inmunidad contra la reinfección a corto plazo, según la respuesta inmunitaria innata, la cual ocurre naturalmente debido a factores genéticos o fisiológicos, o a largo plazo, cuando los mecanismos innatos son insuficientes para eliminar una infección y se moviliza la respuesta inmunitaria adaptativa del organismo (1). Además, las enfermedades infecciosas se pueden prevenir mediante vacunas con potencial de erradicación (5).

Las enfermedades infecciosas pueden causar diferentes efectos sobre la salud, ya que la interacción entre los microorganismos y los huéspedes es muy variable (3,6). A través de sus manifestaciones clínicas, se evidencian los diversos signos y síntomas que representan el impacto producido por el microorganismo y una inflamación como respuesta del huésped (3,7).

Según García *et al.* (3), en los países desarrollados, la mayoría de las infecciones tienen causas endógenas, mientras que en los países más pobres la mayoría son causadas por microorganismos exógenos presentes en el ambiente. Las vías de transmisión más frecuentes son la contaminación por contacto con heces, la oral, la aérea, el contagio transcutáneo directo y por mordeduras, las transfusiones, las relaciones sexuales y la transmisión por artrópodos o insectos vectores. Por ejemplo, según Arora (8), el virus del Zika se transmite a los humanos por la picadura de un insecto del género *Aedes*; según Wedderburn *et al.* (9), el virus del VIH se transmite principalmente por la vía sexual; y según García *et al.* (3), el virus de la neumonía se transmite por contacto de persona a persona a través de gotitas procedentes de las vías respiratorias. El conocimiento de las diferentes formas de contagio facilita el diseño de estrategias de control y prevención de las infecciones.

Por otra parte, la interacción del microorganismo infeccioso con el macroorganismo está determinada por las características del primero y la respuesta del

huésped. Una vez que ingresa el patógeno, se produce su unión a través de diferentes adhesinas que se acoplan a receptores específicos en las células del huésped; luego se produce una colonización, invasión tisular y daño celular, lo que causa cambios en la función o el daño del órgano invadido, por un efecto directo sobre las células (como el caso de algunos virus) o el crecimiento de microorganismos como hongos y bacterias (3). Por ejemplo, el zika (ZIKV) es un virus que causa infección en los adultos y en los niños; una vez que infecta al huésped, puede causar fiebre, brote en la piel y conjuntivitis no purulenta; no obstante, su sintomatología es inespecífica, por lo cual puede confundirse con otras patologías entre cuyos síntomas se encuentra la fiebre; incluso, en ocasiones, puede cursar sin síntomas (10).

El mayor impacto de la infección por este agente se produce durante la gestación, cuando se transmite la infección al feto. Se ha documentado que el ZIKV muestra predilección por los neuroblastos del sistema nervioso central (SNC), lo que compromete la formación de este y se manifiesta con diversos grados de microcefalia y anomalías anatómicas de diversas estructuras cerebrales. Dicho compromiso genera alteraciones en el neurodesarrollo infantil, que llevan a una discapacidad cognitiva y motora permanente (11,12).

Por su parte, la fiebre amarilla puede causar síntomas tempranos parecidos a la gripe: fiebre, malestar, mialgia, dolor de cabeza y vómitos. La fiebre reaparece en 24 horas y pueden presentarse cuadros de hepatitis, ictericia e insuficiencia renal. En casos severos, pueden aparecer hemorragias y *shock* (5). El virus del chikungunya puede causar fiebre alta de inicio rápido hasta por 2 semanas, poliartralgia severa, erupción cutánea maculopapular transitoria en tronco y extremidades, mientras que en lactantes y niños de alto riesgo puede causar lesiones vesiculobullosas y complicaciones neurológicas (13).

En algunas infecciones, hay producción de diversas toxinas, como las exotoxinas que inhiben la síntesis de proteínas, o endotoxinas, que provocan la liberación de mediadores inflamatorios, lo que da paso a la respuesta sistémica o sepsis. Posteriormente, se produce una proliferación a otros lugares del huésped y se puede transmitir a otros huéspedes (3).

NEURODESARROLLO

El neurodesarrollo es un proceso de alta dificultad, cuyo objetivo es promover la maduración de las estructuras nerviosas, el aprendizaje de habilidades y, finalmente, la formación del individuo como persona. Para que este proceso sea exitoso deben existir una influencia genética, una interacción ambiental adecuada y una adecuada estimulación afectiva por parte de los padres del niño, lo que influye en la mayor formación de sinapsis neuronales y facilita con ello una mayor integración de las funciones cerebrales ⁽¹⁴⁾.

Existen periodos que son muy importantes para el desarrollo normal del cerebro, y la estancia en el útero y el primer año de vida son los más críticos. El proceso del desarrollo cerebral se puede resumir en cuatro etapas: etapa de proliferación neuronal, etapa de migración, etapa de organización del cerebro y etapa de mielinización. Estas etapas no son consecutivas, se pueden sobreponer y verse afectadas al mismo tiempo si existe algún agente externo o interno presente ⁽¹⁴⁾.

En algunos estudios, se encontró que las enfermedades infecciosas pueden afectar el proceso del desarrollo del cerebro y, en general, del sistema nervioso cuando la madre se ha contagiado en la etapa prenatal ^(8, 11, 12, 13). Por ejemplo, se describió que el virus del Zika interfiere en el proceso de desarrollo normal del cerebro, lo que causa disminución del tamaño del encéfalo y el cráneo, alteraciones en el desarrollo de los ojos y desórdenes de fosa craneal posterior, y muchas veces, según la severidad de la microcefalia, habrá retraso en el desarrollo y convulsiones ⁽¹⁵⁾. Esto se debe a la atrofia cerebral que se presenta por la calcificación en la sustancia blanca de estructuras como el núcleo caudado, los lóbulos frontales, los vasos lento-estriados y el cerebelo ⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, se evidenció alteración del cuerpo calloso, como la disgenesia, asimetría de hemisferios cerebrales con agrandamiento del ventrículo unilateral, así como del vermis, con dilatación de la cisterna magna, alteraciones en la línea media, parénquima cerebral más delgado del lado dilatado, poca visualización del tálamo y del cuerpo calloso ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, en un estudio realizado por Wedderburn *et al.* ⁽¹⁸⁾, se encontró que niños expuestos al virus del VIH en su etapa prenatal presentaron mayor predisposición a la

prematuridad, disminución del perímetro cefálico y retardo en el desarrollo del lenguaje y el desarrollo motor.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo del presente estudio es identificar los efectos de las enfermedades infecciosas sobre el neurodesarrollo en niños nacidos vivos hijos de madres infectadas en la etapa prenatal.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática tiene un enfoque cualitativo y se llevó a cabo mediante una búsqueda de información en diferentes bases de datos biomédicas. Se incluyeron artículos hallados entre febrero y julio de 2021, publicados entre los años 2009 y 2021, sin límite de idioma, que hablan acerca del efecto de las enfermedades infecciosas sobre el neurodesarrollo en niños hijos de madres contagiadas en la etapa prenatal.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de información en bases de datos como Scopus, PubMed, Web of Science, SciELO, así como en bibliotecas virtuales tales como ScienceDirect, SpringerLink y BioMed Central.

Se utilizaron los motores de búsqueda [infectious AND diseases AND neurodevelopment] (Scopus), (“communicable diseases”[MeSH Terms] OR (“communicable”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “communicable diseases”[All Fields] OR (“infectious”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “infectious diseases”[All Fields]) AND “neurodevelopment”[All Fields] (PubMed), infectious diseases AND neurodevelopment AND (db: (“Web of Science”)), Enfermedades infecciosas [Todos los índices] and neurodesarrollo [Todos los índices] (SciELO), (“infectious diseases” OR “communicable diseases” AND “neurodevelopment”) (ScienceDirect), (“infectious diseases” OR “communicable diseases” AND “neurodevelopment”) (SpringerLink) y, finalmente, (“infectious”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “infectious diseases”[All Fields]) AND neurodevelopment [All Fields] (BioMed Central).

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los estudios incluidos se sometieron a un proceso de revisión de la calidad metodológica teniendo en cuenta los parámetros establecidos en la declaración STROBE, la cual fue creada para optimizar la calidad de los estudios observacionales y presenta una lista de 22 elementos que se relacionan con las secciones de título, resumen, introducción, métodos, resultados y discusión de los artículos. De estos 22 elementos, 18 se refieren a los estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales, y 4 son específicos de cada uno de los tres diseños de estudio⁽¹⁹⁾. Posteriormente, los investigadores evaluaron de manera independiente todos los artículos identificados en la búsqueda, incluyendo el análisis de sesgos con la herramienta Newcastle-Ottawa, la cual es una escala que fue desarrollada para evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados con su diseño, contenido y facilidad de uso, dirigida a la tarea de incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de los resultados metaanalíticos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la naturaleza de esta investigación, se acogieron los principios consignados en el Protocolo

de Helsinki, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005), y la legislación colombiana (Resolución 8430 de 1993, Ley 1090 de 2006), en aras de preservar la integridad científica y velar en general por el bienestar. Adicionalmente, de acuerdo con las Pautas CIOMS (2016), si bien se busca generar conocimiento, también se espera que este conocimiento adquirido aporte a la población resultados que faciliten el desarrollo de actividades y la toma de decisiones que promuevan bienestar personal y social.

RESULTADOS

Al realizar la búsqueda en las bases de datos, inicialmente se encontraron 17 818 artículos, de los que fueron seleccionados 5245 al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Tras realizar un análisis con mayor profundidad, finalmente, se incluyeron 6 estudios observacionales. La cantidad de artículos encontrados en cada base de datos y el proceso de selección se representan en la figura 1. El resumen de los artículos incluidos y el resultado de la evaluación de la calidad de los estudios con la declaración STROBE se encuentran en la tabla 1.

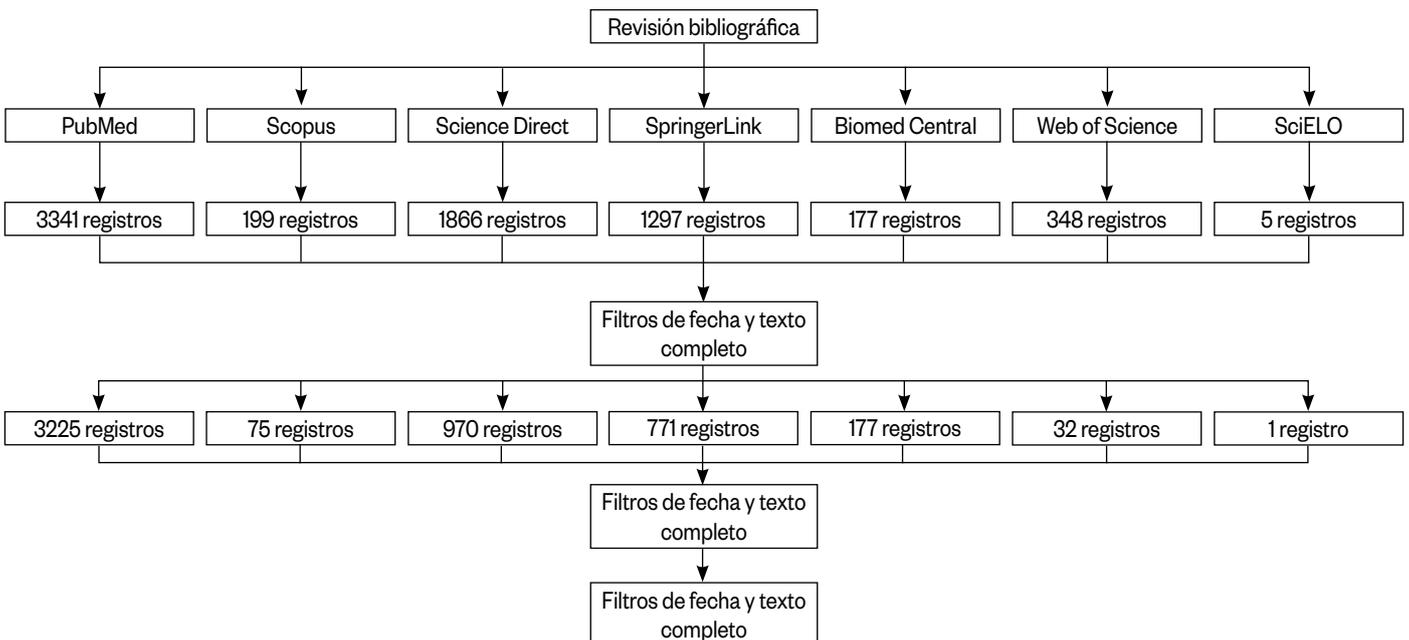


Figura 1. Diagrama de flujo.

Con relación a los estudios incluidos, 4 investigaron los efectos del virus del Zika en el neurodesarrollo (20, 21, 22, 23); 1, el citomegalovirus en niños expuestos al virus del VIH (24), y 1, la meningitis por parechovirus (25). De estos estudios, 3 evaluaron el neurodesarrollo con la escala Bayley III y 1 de ellos incluyó la lista de verificación de hitos del desarrollo (24). Los 3 estudios

restantes evaluaron el neurodesarrollo con las escalas GMFCS, la Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS) y la Denver Developmental Screening Test II. Adicionalmente, un estudio incluyó exámenes de biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta, y otro incluyó el examen del perímetro cefálico.

Tabla 1. Resumen de los artículos incluidos

Artículo	Participantes	Intervención	Resultados	Puntaje STROBE
Moraka <i>et al.</i> (2020)	n = 317	Evaluación de la seroprevalencia para citomegalovirus en niños expuestos al virus del VIH en la etapa prenatal. Se analizaron muestras de plasma infantil a los 18 meses de edad para detectar inmunoglobulina G (IgG) anti-CMV. Se evaluaron las asociaciones entre IgG anti-CMV detectable y el crecimiento (utilizando los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud) y el desarrollo neurológico (utilizando las escalas de Bayley III de Desarrollo Infantil y la Lista de Verificación de Hitos del Desarrollo) a los 24 meses.	De 317 niños, 215 (68%) tenían IgG anti-CMV detectable a los 18 meses de edad. Comparativamente, el 83% (n = 178) de los niños no infectados no expuestos al VIH (HUU) tenían serología positiva para CMV frente al 47% (n = 139) de los niños no infectados expuestos al VIH (HEU) (p < 0,01); 100% de HUU vs 10,5% de niños HEU amamantados. La infección por CMV infantil no se asoció con puntuaciones z de peso para la edad, peso para la longitud o talla para la edad a los 24 meses. En los niños HUU, la infección por CMV se asoció con una circunferencia de la cabeza más pequeña (p < 0,01). No se observaron diferencias en el estado de CMV del niño en ningún dominio del desarrollo neurológico a los 24 meses.	28/34
Nielsen <i>et al.</i> (2019)	n = 216	Evaluación del retardo del neurodesarrollo en la niñez (escala Bayley III) y las alteraciones neurosensoriales en el segundo año de vida en niños expuestos al virus del Zika.	Se observó un desarrollo neurológico por debajo del promedio y/o evaluaciones anormales de los ojos o la audición en el 31,5% de los niños de entre 7 y 32 meses de edad. Entre los niños evaluados por Bayley-III, el 12% puntuó por debajo de -2 DE (puntuación <70; (una puntuación de 100 ± 2 DE es el rango) en al menos un dominio; el 28% puntuó entre -1 y -2 DE en cualquier (puntuaciones < 85-70). La función del lenguaje se vio más afectada con un 35% de 146 niños por debajo del promedio. Se observaron mejores resultados del desarrollo neurológico en niñas, bebés a término, niños con exámenes oculares normales e infección materna más adelante en el embarazo (p = 0,01). Se observó resolución de microcefalia con neurodesarrollo normal en 2 de 8 niños; desarrollo de microcefalia secundaria en otros 2 niños y trastorno del espectro autista en 3 niños previamente sanos en el segundo año de vida.	26/34
Peçanha <i>et al.</i> (2020)	n = 84	Investigar el neurodesarrollo en niños expuestos al virus del Zika en el periodo intrauterino sin síntomas al nacer, a quienes se realizó un seguimiento con la escala Bayley III durante dos años.	La primera evaluación de Bayley III se realizó a una edad cronológica media de 9,7 ± 3,1 meses; 13 niños (15%) tuvieron un retraso en uno de los tres dominios, distribuidos de la siguiente manera: 10 (12%) en el dominio del lenguaje y 3 (3,5%) en el dominio motor. La evaluación de Bayley III más reciente se realizó a una edad media de 15,3 ± 3,1 meses; 42 niños (50%) tuvieron un retraso en uno de los tres dominios: 4 (5%) en la cognición, 31 (37%) en el lenguaje y 20 (24%) en el rendimiento motor. No hubo diferencias estadísticas en el sexo, la edad gestacional, el peso al nacer y el perímetro cefálico al nacer entre los niños con desarrollo neurológico normal y retrasado para la edad. Una proporción muy alta de niños expuestos al ZIKV durante el embarazo que estaban asintomáticos al nacer mostraron un retraso en el desarrollo neurológico, principalmente en el dominio del lenguaje, en los dos primeros años de vida.	27/34

Cavalcante <i>et al.</i> (2021)	n = 110	<p>Determinar las consecuencias del síndrome congénito del Zika (CZS) sin microcefalia al nacer. Para ello, los niños fueron evaluados por un fisioterapeuta y oftalmólogo quienes tenían la misión de evidenciar los posibles daños por el CZS por medio el grado de deterioro motor de los niños (GMFCS) y exámenes de biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta.</p>	<p>La mayoría de los bebés presentaron al menos una característica morfológica asociada al CZS, en cuanto a la trayectoria de la circunferencia de la cabeza disminuyó abruptamente a los 6 meses, pero al evaluarse de nuevo, a los 36 meses, se mostró estable. La tasa de letalidad fue del 5,5%, con lo que se llegó a la conclusión de que los niños con CZS se vieron igualmente afectados que los niños nacidos por microcefalia. La única diferencia observada fue en la medición GMFCS. Los 108 casos que se sometieron a una tomografía computarizada del cerebro presentaron una anomalía. Las anomalías más prevalentes fueron calcificaciones cerebrales (93,5%), ventriculomegalia (88,8%), parénquima cerebral reducido (85,8%) y malformaciones del desarrollo cortical (78,3%). Se identificaron hipoplasia/malformación cerebelosa o del tronco encefálico y agenesia o disgenesia del cuerpo calloso en menos del 20% de los casos. La ventriculomegalia ($p = 0,002$), la reducción del parénquima cerebral ($p < 0,001$), las malformaciones del desarrollo cortical ($p = 0,047$) y la hipoplasia o malformación del tronco encefálico ($p = 0,045$) se identificaron con mayor frecuencia entre los nacidos con microcefalia.</p> <p>Las características de la convulsión distónica faciobraquial (FBDS) se observaron en un niño que nació con microcefalia severa y presentó pérdida moderada de volumen cerebral, múltiples calcificaciones parenquimatosas y malformación del desarrollo cortical. Se observó un fenotipo más leve en otro niño nacido sin microcefalia que tenía una ligera pérdida de volumen cerebral, calcificaciones del parénquima escasa y una pequeña prominencia del hueso occipital.</p> <p>Entre las anomalías neurológicas, la espasticidad (97%) y las crisis epilépticas (90,7%) fueron las más frecuentes. En la mayoría de los casos se presentaron dificultad para dormir, irritabilidad, llanto continuo y disfagia. En el 58,8% de los casos, la edad de la primera crisis epiléptica fue < 6 meses y el 60% tenía epilepsia farmacorresistente.</p> <p>El 90% de todos los casos estaban en el nivel V de GMFCS. La epilepsia farmacorresistente ($p = 0,016$), la espasticidad ($p = 0,032$) y el llanto continuo ($p = 0,014$) fueron los más comunes entre los que presentaron microcefalia al nacer. Además, la gravedad de la discapacidad motora fue significativamente mayor en aquellos con microcefalia al nacer ($p < 0,001$).</p> <p>Se observó daño oftálmico en el 43,9% de los niños y los hallazgos más frecuentes fueron en la retina con cicatriz coriorretiniana (22,5%) y moteado pigmentario focal (24,5%). También se encontraron anomalías del nervio óptico, donde se detectó atrofia en el 19,4% e hipoplasia en el 5,1%. La mayor parte del daño a la retina y al nervio óptico fue bilateral. El daño al segmento anterior del ojo se observó con menor frecuencia (5,1%). La presencia de cualquier daño oftálmico ($p = 0,013$) y daño bilateral de la retina ($p = 0,045$). También se diagnosticaron con mayor frecuencia entre las personas con microcefalia al nacer.</p>	31/34
Van Hinsbergh <i>et al.</i> (2019)	n = 38	<p>Describir el impacto de la meningitis por parechovirus humano en el desarrollo neurológico de la motricidad gruesa de los niños. Para ello, utilizaron la escala motora infantil de Alberta (AIMS)</p>	<p>Los niños mostraron un retraso más frecuente, aunque no estadísticamente significativo, de la función motora gruesa sospechosa (puntuación Z media (desviación estándar) - 1,69 (1,05)). El grupo de referencia no cayó en el rango de retraso sospechoso de la función motora gruesa (- 0,96 (1,07)). El ajuste por edad de inicio y educación materna no alteró los resultados.</p>	32/34
Alves <i>et al.</i> (2018)	n = 24	<p>Describir el neurodesarrollo de niños con síndrome congénito de Zika durante el segundo año de vida. Se realizaron mediciones con la Denver Developmental Screening Test II, medición del perímetro cefálico y con examinación neurológica clínica.</p>	<p>Todos los niños presentan retraso en el neurodesarrollo: para una edad cronológica promedio de 19,9 meses, el lenguaje fue equivalente al de 2,1 meses; motricidad gruesa, 2,7 meses; motricidad fina/adaptativa, 3,1 meses; y personal/social, 3,4 meses. La circunferencia de la cabeza se mantuvo inferior al tercer percentil para la edad y el sexo, y la tasa de crecimiento hasta el segundo año de vida fue de 10,3 cm (crecimiento esperado de 13 cm). El tono muscular aumentó en 23 (95,5%), los reflejos músculotendinosos aumentaron en toda la muestra y el clonus estuvo presente en 18 (77,3%). Todos los niños tenían epilepsia, excepto uno.</p>	26/34

DISCUSIÓN

Las enfermedades infecciosas causan diversos efectos en el cuerpo, tal como lo evidenció Esposito en su estudio ⁽⁴⁾, el cual reunió diferentes investigaciones que mostraron complicaciones en la estructura cardíaca, en la piel e, incluso, en el sistema nervioso. Para confirmar esto, en el estudio realizado por Moraka *et al.* ⁽²⁴⁾ se evaluó la seroprevalencia para citomegalovirus en niños expuestos al virus del VIH en la etapa prenatal, y se encontró que, en los niños no infectados con CMV y no expuestos al virus del VIH (HUU), la infección por CMV se asoció con una circunferencia de la cabeza más pequeña ($p < 0,01$); sin embargo, no se observaron diferencias en el estado de CMV del niño en ningún dominio del desarrollo neurológico a los 24 meses.

Por otra parte, los niños con meningitis por parechovirus mostraron un retraso más frecuente, aunque no estadísticamente significativo, de la función motora gruesa (puntuación Z media (desviación estándar) - 1,69 (1,05)) ⁽²⁵⁾. Adicionalmente, numerosos estudios han investigado los efectos del virus del Zika en el sistema nervioso y sobre el neurodesarrollo, teniendo en cuenta los signos clínicos que han presentado los niños que adquirieron el virus en la etapa prenatal. Por ejemplo, en el trabajo realizado por Aguilar *et al.* ⁽¹⁷⁾, se encontró que el virus del Zika probablemente interrumpe el proceso de síntesis de proteínas, neuropéptidos o citocinas en las capas externas de la placenta, que son fundamentales para el desarrollo normal del cerebro, lo cual podría causar o contribuir a la disminución del tamaño del encéfalo y el cráneo, lo cual demuestra que el virus del Zika es capaz de afectar neuronas humanas y bloquear su crecimiento.

Esto se relaciona con lo hallado por Arora ⁽⁸⁾, quien describió las manifestaciones clínicas del síndrome congénito del virus del Zika, el cual produce una serie de defectos congénitos y fetales conocidos como síndrome del Zika congénito (CZS), que afecta principalmente el sistema nervioso central junto con otros sistemas. Las manifestaciones del CZS se han dividido principalmente en lesiones estructurales y funcionales, y sus manifestaciones relacionadas. Entre ellas se presentan microcefalia, cráneo colapsado, cierre

prematureo de fontanelas, suturas superpuestas y piel del cuero cabelludo redundante. Otras lesiones estructurales del CZS incluyen calcificaciones subcorticales, disminución de la mielinización, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa, restricción del crecimiento intrauterino, contracturas congénitas y trastorno de migración neuronal (agiria, paquigiria, polimicrogria, disgenesia del cuerpo calloso y lisencefalia). Varias lesiones estructurales oculares son observadas en CZS, incluidas cicatrices maculares, glaucoma, atrofia del nervio óptico, calcificaciones intraoculares, microftalmia, anoftalmia, coloboma del iris, subluxación del cristalino y cataratas. La atrofia coriorretiniana y el moteado pigmentado de la retina son muy específicos de CZS. Las lesiones funcionales y las manifestaciones de CZS comprenden convulsiones, discapacidad visual, pérdida auditiva y retraso en el desarrollo. Las lesiones piramidales y extrapiramidales se manifiestan como hipertonía, trastorno de la deglución, alteraciones del movimiento (discinesia, distonía), llanto impaciente, hiperexcitabilidad y trastornos del sueño. La mortalidad neonatal durante los primeros siete días de vida de los bebés que nacen con CZS varía del 4% al 7%.

Esto corrobora los hallazgos del estudio de Nielsen *et al.* ⁽²⁰⁾, en el cual evaluaron el retardo del neurodesarrollo en la niñez (escala Bayley III) y las alteraciones neurosensoriales a los 24 meses de vida en 216 niños expuestos al virus del Zika. Encontraron que hubo un desarrollo neurológico por debajo del promedio o resultados de evaluaciones anormales de los ojos o la audición en el 31,5% de los niños de entre 7 y 32 meses. En los niños evaluados por Bayley-III, el 12% puntuó por debajo de -2 DE (puntuación <70; (una puntuación de 100 ± 2 DE es el rango) en al menos un dominio. En cuanto a la función del lenguaje, se vio más afectada, con un 35% de 146 niños por debajo del promedio. Se observó desarrollo de microcefalia secundaria en 2 niños y trastorno del espectro autista en 3 niños previamente sanos en el segundo año de vida. En el estudio realizado por Peçanha *et al.* ⁽²¹⁾, que evaluaron el neurodesarrollo en 84 niños expuestos al virus del Zika en el periodo intrauterino sin síntomas al nacer, encontraron que una proporción muy alta de niños expuestos durante el embarazo que fueron

asintomáticos al nacer, mostraron un retraso en el desarrollo neurológico, principalmente en el dominio del lenguaje, durante los primeros 24 meses de vida.

Cavalcante *et al.* ⁽²²⁾ efectuaron un estudio en Brasil que buscaba determinar las consecuencias del síndrome congénito del Zika (CZS) sin microcefalia al nacer. Para ello, los niños fueron evaluados por un fisioterapeuta y un oftalmólogo, quienes tenían la misión de evidenciar los posibles daños por el CZS mediante el grado de deterioro motor de los niños (GMFCS) y exámenes de biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta. Como resultado, se encontró una disminución del perímetro cefálico a los 6 meses, calcificaciones cerebrales (93,5%), ventriculomegalia (88,8%, $p = 0,002$), parénquima cerebral reducido (85,8%, $p < 0,001$) y malformaciones del desarrollo cortical (78,3%, $p = 0,047$). Se identificaron hipoplasia/malformación cerebelosa o del tronco encefálico ($p = 0,045$), y agenesia o disgenesia del cuerpo calloso en menos del 20% de los casos. Las características de la convulsión distónica faciobraquial (FBDS) se observaron en un niño que nació con microcefalia severa y presentó pérdida moderada de volumen cerebral, múltiples calcificaciones parenquimatosas y malformación del desarrollo cortical. Se observó un fenotipo más leve en otro niño nacido sin microcefalia que tenía una ligera pérdida de volumen cerebral, calcificaciones del parénquima escasa y una pequeña prominencia del hueso occipital. Entre las anomalías neurológicas, la espasticidad (97%) y las crisis epilépticas (90,7%) fueron las más frecuentes. El 90% de los casos estaban en el nivel V de GMFCS. La epilepsia farmacorresistente ($p = 0,016$), la espasticidad ($p = 0,032$) y el llanto continuo ($p = 0,014$) fueron los más comunes entre los que presentaron microcefalia al nacer. Además, la gravedad de la discapacidad motora fue significativamente mayor en aquellos con microcefalia al nacer ($p < 0,001$). Se observó daño oftálmico en el 43,9% de los niños y los hallazgos más frecuentes fueron en la retina con cicatriz coriorretiniana (22,5%) y moteado pigmentario focal (24,5%). También se encontraron anomalías del nervio óptico, donde se detectó atrofia en el 19,4% e hipoplasia en el 5,1%. La mayor parte del daño a la retina y al nervio óptico fue bilateral. El daño al segmento anterior del ojo se observó con

menor frecuencia (5,1%). Asimismo, la presencia de cualquier daño oftálmico ($p = 0,013$) y daño bilateral de la retina ($p = 0,045$) se diagnosticó con mayor frecuencia entre las personas con microcefalia al nacer.

Según Alves *et al.* ⁽²³⁾, quienes describieron el neurodesarrollo de 24 niños con síndrome congénito de Zika durante el segundo año de vida, todos los infantes presentaron retraso en el neurodesarrollo: para una edad cronológica promedio de 19,9 meses, el lenguaje fue equivalente al de 2,1 meses; motricidad gruesa, 2,7 meses; motricidad fina/adaptativa, 3,1 meses; y personal/social, 3,4 meses. La circunferencia de la cabeza se mantuvo inferior al tercer percentil para la edad y el sexo, y la tasa de crecimiento hasta el segundo año de vida fue de 10,3 cm (crecimiento esperado de 13 cm). El tono muscular aumentó en 23 niños (95,5%), los reflejos musculotendinosos aumentaron en toda la muestra y el clonus estuvo presente en 18 niños (77,3%). Todos tenían epilepsia excepto uno.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de la presente revisión confirman que las enfermedades infecciosas afectan de diversas maneras al sistema nervioso central en aquellos niños que fueron contagiados en la etapa prenatal, quienes presentan diferentes manifestaciones clínicas, siendo estas deficiencias tanto estructurales como funcionales, por ejemplo, perímetros cefálicos por debajo del percentil normal, malformaciones del desarrollo de la corteza, hipoplasia o malformación del cuerpo calloso o del tronco encefálico, espasticidad, disfagia, epilepsia y daño oftálmico. Esto impacta negativamente al neurodesarrollo, que, según los hallazgos, se encuentra por debajo de los parámetros que se consideran normales, incluyendo las funciones del lenguaje y la motricidad fina/adaptativa. Asimismo, se ve afectado el sistema sensoriomotor, el cual es la base del desarrollo cognitivo que permite al individuo interactuar con el entorno por medio de procesos como la sensación y la percepción.

Una vez reconocida la magnitud del impacto de las enfermedades infecciosas en el neurodesarrollo infantil, es relevante identificar tempranamente la presencia

o sospecha de alteración del desarrollo neurológico bajo un enfoque interdisciplinario y multidisciplinario, que permita potencializar las capacidades del niño y disminuir las secuelas que afectan la calidad de vida tanto del infante como de sus familias.

LIMITACIONES

Entre las principales limitaciones de este estudio, primero, no se tuvo acceso a una gran cantidad de información en las diferentes bases de datos, debido

a que no todos los manuscritos se encontraban con libre acceso o en texto completo; por otra parte, una gran cantidad de estudios presentaron una baja calidad metodológica, según los criterios de la declaración STROBE, por lo que fueron descartados. Finalmente, muchos de los estudios plantearon investigar los efectos de las enfermedades infecciosas sobre el neurodesarrollo, pero exponían resultados acerca de otras variables que no tenían relación con el tema de este trabajo, mientras que otros estudios contaron con tamaños muestrales muy pequeños.

Contribución de los autores: Julián David Otálora Pineda, Ángela María Polanco Barreto y Francia Patiño son responsables de la redacción, revisión y aprobación de la versión final del artículo. **Potenciales conflictos de interés:** Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés. **Financiamiento:** Los autores declaran que no se recibió financiamiento de ninguna institución externa para la realización de este estudio.

Autor correspondiente: Julián David Otálora Pineda, julian.otalora@ibero.edu.co

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades infecciosas [Internet]. OMS; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/topics/infectious-diseases/es/#:~:text=Las%20enfermedades%20infecciosas%20son%20causadas,de%20una%20persona%20a%20otra>
2. Organización Panamericana de la Salud. Guía VETA: Sistemas de Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos. Anexo I. Glosario [Internet]. OPS; 2021. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10810:2015-anexo-i-glosario&Itemid=41421&lang=es
3. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine (Madr). 2010; 10(49): 3251-64. doi: [10.1016/S0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70027-5).

4. Esposito S. Infectious Diseases: Pathophysiology, Diagnostics and Prevention. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(9): 1464. doi: [10.3390/ijms17091464](https://doi.org/10.3390/ijms17091464).
5. McArthur DB. Emerging Infectious Diseases. *Nurs Clin North Am.* 2019; 54(2): 297-311. doi: [10.1016/j.cnur.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006)
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4): 1250-6.
7. Relman DA, Falkow S A. Molecular perspective of microbial pathogenicity. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
8. Arora HS. A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians. *Glob Pediatr Health.* 2020; 7: 2333794X20919595. doi: [10.1177/2333794X20919595](https://doi.org/10.1177/2333794X20919595).
9. Wedderburn CJ, Evans C, Yeung S, Gibb DM, Donald KA, Prendergast AJ. Growth and Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Children: a Conceptual Framework. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019; 16(6): 501-13. doi: [10.1007/s11904-019-00459-0](https://doi.org/10.1007/s11904-019-00459-0).
10. Instituto Nacional de Salud. Informe del Evento de Vigilancia de Defectos Congénitos, Colombia (Periodo Epidemiológico 12 de 2017) [Internet]. INS; 2017.
11. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016; 374(20): 1981-7. doi: [10.1056/NEJMsr1604338](https://doi.org/10.1056/NEJMsr1604338).
12. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol.* 2017; 308: 50-64. doi: [10.1016/j.jneuroim.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001).
13. Ramachandran VG, Das S, Roy P, Hada V, Mogha NS. Chikungunya: a reemerging infection spreading during 2010 dengue fever outbreak in National Capital Region of India. *Virusdisease.* 2016; 27(2): 183-6. doi: [10.1007/s13337-016-0314-z](https://doi.org/10.1007/s13337-016-0314-z).

14. Medina MP, Kahn IC, Muñoz P, Leyva J, Moreno J, Vega SM. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Per Med Exp Salud Pública*. 2015; 32(3): 565-73. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000300022&lng=es
15. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2321-34. doi: [10.1056/NEJMoa1602412](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412).
16. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob L. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev Méd Chile*. 2017; 145(12): 1579-87. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017001201579&lng=es
17. Aguilar SJ, Pérez D. Alteraciones en el neurodesarrollo de niños con microcefalia causado por el virus del Zika. *Signos Fónicos*. 2018; 4(2): 65-76.
18. Wedderburn CJ, Evans C, Yeung S, Gibb DM, Donald KA, Prendergast AJ. Growth and Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Children: A Conceptual Framework. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019; 16(6): 501-13. doi: [10.1007/s11904-019-00459-0](https://doi.org/10.1007/s11904-019-00459-0).
19. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg*. 2014; 12(12): 1500-24. doi: [10.1016/j.ijssu.2014.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.014).
20. Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, et al. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat Med*. 2019; 25(8): 1213-7. doi: [10.1038/s41591-019-0496-1](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0496-1).
21. Peçanha PM, Gomes Junior SC, Pone SM, et al. Neurodevelopment of children exposed intra-uterus by Zika virus: A case series. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0229434. doi: [10.1371/journal.pone.0229434](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229434).
22. Cavalcante TB, Ribeiro MRC, Sousa PDS, et al. Congenital Zika syndrome: Growth, clinical, and motor development outcomes up to 36 months of age and differences according to microcephaly at birth. *Int J Infect Dis*. 2021; 105: 399-408. doi: [10.1016/j.ijid.2021.02.072](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.072).

23. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG y Alves JG. Neurodesarrollo de 24 niños nacidos en Brasil con síndrome congénito de Zika en 2015: estudio de una serie de casos. *BMJ Open*. 2018; 8(7): e021304. doi: [10.1136/bmjopen-2017-021304](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021304)
24. Moraka NO, Moyo S, Smith C, et al. Child HIV exposure and CMV seroprevalence in Botswana: no associations with 24-month growth and neurodevelopment. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(10): ofaa373. doi: [10.1093/ofid/ofaa373](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa373).
25. Van Hinsbergh TMT, de Crom SCM, Lindeboom R, van Furth MAM, Obihara CC. Human parechovirus meningitis and gross-motor neurodevelopment in young children. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(4): 473-81. doi: [10.1007/s00431-019-03319-6](https://doi.org/10.1007/s00431-019-03319-6).