

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

HALLAZGOS EN TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE CRANEO DE  
PACIENTES CON ANTECEDENTE DE MICROCEFALIA EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA  
DOMINICANA, ENERO-JUNIO 2017.



Tesis de posgrado para optar por el título de:

**MASTER EN RADIOLOGIA**

Sustentante:

**Dra. Meriely Garrido**

Asesores:

**Dra. Ana Rocío Martínez (Clínico)**

**Dr. William Duke (Metodológico)**

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de las sustentantes del mismo.

**Distrito Nacional: 2017**

## CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Antecedentes.....	1
I.2. Justificación.....	2
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
III. OBJETIVOS.....	7
III.1. General.....	7
III.2. Específicos.....	7
IV. MARCO TEÓRICO.....	8
IV.1. Tomografía Axial Computarizada.....	8
IV.1.1. Historia.....	8
IV.1.2. Principios Básicos.....	9
IV.1.3. Técnica de exploración.....	9
IV.2. Anatomía normal del cerebro del recién nacido.....	10
IV.2.1 Sustancia Blanca.....	11
IV.3. Microcefalia.....	12
IV.3.1 Agentes Infecciosos.....	14
IV.3.1.1 Citomegalovirus.....	14
IV.3.1.2 Toxoplasmosis.....	17
IV.3.1.3 Rubéola.....	18
IV.3.1.4 Herpes.....	20
IV.3.1.5 Virus Zika.....	22
IV.3.2 Fisiopatología.....	23
IV.3.3 Diagnostico.....	23
IV.3.3.1 Pruebas de Laboratorios.....	23
IV.3.3.2 Pruebas de Imágenes.....	25
V. HIPÓTESIS.....	33

VI. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES . . . . .	34
VII. MATERIAL Y MÉTODOS. . . . .	36
VII.1 Tipo de Estudio. . . . .	36
VII.2 Área de Estudio. . . . .	36
VII.3 Universo. . . . .	37
VII.4 Población . . . . .	37
VII.5 Muestra. . . . .	37
VII.6 Criterios . . . . .	37
VII.6.1 Inclusión. . . . .	37
VII.6.2 Exclusión. . . . .	37
VII.7 Aspectos Éticos. . . . .	38
VIII. RESULTADOS. . . . .	39
IX. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN. . . . .	46
X. CONCLUSIONES. . . . .	52
XI. RECOMENDACIONES. . . . .	54
XII. REFERENCIAS . . . . .	55
XIII. ANEXOS. . . . .	60
XIII.1 Cronograma. . . . .	60
XIII.2 Instrumento recolección de datos. . . . .	61
XIII.3 Costos y Recursos . . . . .	62
XIV. EVALUACION. . . . .	63

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por ser el centro y guía de mi vida, permitiendo poder finalizar con éxito cada etapa de esta investigación.

A mi familia, mi padre, madre, hermana y tías por alentarme a seguir adelante y motivarme a hacer siempre mi trabajo con ética y cariño por mis pacientes.

Al doctor William Duke, epidemiólogo, por confiar en mí y animarme a superarme constantemente, brindando su tiempo desinteresadamente para la revisión y corrección del presente trabajo de investigación así como sus sugerencias para las bases metodológicas

A la doctora Ana Rocío Martínez, radióloga, por su motivación y apoyo así como corrección de bases teóricas.

A la doctora Maria de Fátima Vasco Aragão, radióloga de Brasil, por el préstamo de sus artículos de investigación publicados en revistas de alto prestigio internacional.

Al personal técnico y secretarial del departamento de Radiología del Hospital Infantil Robert Reid Cabral por su ayuda en la captación de pacientes y recolección de datos.

## **RESUMEN**

La microcefalia es una anomalía congénita caracterizada por el tamaño anormalmente pequeño de la cabeza con relación al resto del cuerpo y por subdesarrollo del cerebro que conduce a cierto grado de retraso mental. Los principales factores asociados a la microcefalia en el recién nacido son los procesos infecciosos del embarazo que afectan el desarrollo del sistema nervioso central. Dada la heterogeneidad de la microcefalia, el pronóstico depende de las anomalías asociadas en cada paciente en particular. Con el objetivo de valorar los hallazgos en tomografía computarizada de cráneo de pacientes con antecedente de microcefalia en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana, en el periodo enero-junio 2017, se realizó un estudio prospectivo de cohorte, observacional. La población estudiada corresponde a 47 tomografías de cráneo sin medio de contraste de pacientes con antecedente clínico de microcefalia del Departamento de Tomografía del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. El cien por ciento de los pacientes presentó calcificaciones intracraneales, 87% presentó ventriculomegalia y 74% alteraciones corticales, de predominio frontal. Los casos más severos presentaron alteraciones de fosa posterior, como atrofia del tallo cerebral, mega cisterna magna e hipoplasia cerebelosa.

**Palabras clave: Microcefalia, Tomografía Computarizada, Calcificaciones intracraneales, Ventriculomegalia.**

## **ABSTRACT**

Microcephaly is a congenital anomaly characterized by the abnormally small size of the head in relation to the rest of the body and by underdevelopment of the brain that leads to a certain degree of mental retardation. The main factors associated with microcephaly in the newborn are the infectious diseases during pregnancy that affect the development of the central nervous system. Given the heterogeneity of microcephaly, the prognosis depends on the associated anomalies in each particular patient. An observational prospective cohort study was carried out in order to evaluate the findings in computerized tomography of the skull of patients with a history of microcephaly at the Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, Santo Domingo, Dominican Republic, in the January-June 2017 period. One hundred percent of the patients presented intracranial calcifications, 87% had ventriculomegaly and 74% cortical alterations, predominantly in the frontal lobes. The most severe cases presented posterior fossa alterations, such as brain stem atrophy, enlargement of the cisterna magna and cerebellar hypoplasia.

**Key words: Microcephaly, Computerized Tomography, Intracranial Calcifications, Ventriculomegaly.**

# I. INTRODUCCIÓN

## I.1 Antecedentes

La microcefalia es una anomalía congénita caracterizada por el tamaño anormalmente pequeño de la cabeza con relación al resto del cuerpo y por subdesarrollo del cerebro que conduce a cierto grado de retraso mental. La cabeza se encuentra más de dos desviaciones estándar por debajo del tamaño (circunferencia) medido para la edad, sexo, raza, y el periodo de gestación. Los pacientes presentan una frente estrecha e inclinada hacia atrás, un occipucio aplanado y un vertex puntiagudo. Las características faciales son en general normales. No existe tratamiento y solo pueden ofrecerse soporte y docencia para que los padres tengan un adecuado cuidado del niño afectado con daño cerebral<sup>1</sup>.

Dada la heterogeneidad de la microcefalia, el pronóstico depende de las anomalías asociadas en cada paciente en particular. En el caso de ausencia de anomalías asociadas, el paciente afectado tiene altas probabilidades de desarrollar déficits mentales y físicos significativos<sup>2</sup>.

El trastorno puede tener su origen en un desorden autonómico recesivo, una anomalía cromosómica, un estímulo tóxico, como irradiación, agentes químicos o infección materna durante el desarrollo prenatal o un traumatismo, especialmente durante el tercer trimestre de embarazo o la primera infancia<sup>1</sup>.

Anteriormente se ha considerado que los principales factores asociados a la microcefalia en el recién nacido son los procesos infecciosos del embarazo que afectan el desarrollo del sistema nervioso central. Los microorganismos clásicamente incluidos son *Toxoplasma gondii*, virus de la Rubéola, Citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) y otros agentes (en orden alfabético: enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanozoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela-zoster). Estos conforman el conocido acrónimo de complejo TORCHS por sus siglas<sup>3</sup>.

En Octubre del 2015 se reportó un incremento en el número de casos niños nacidos con diagnóstico de microcefalia en Pernambuco, Brasil, un estado con aproximadamente nueve millones de habitantes<sup>4</sup>. Es en ese momento cuando surge la posible asociación entre el incremento de casos de microcefalia y el nuevo brote de virus de Zika que afectó a mujeres durante el embarazo<sup>5</sup>.

Dicha asociación ha sido demostrada por evidencia científica en estudios epidemiológicos así como de laboratorios<sup>4</sup>. Estos incluyen la identificación del genoma del virus de Zika en muestras de líquido amniótico utilizando transcripción reversa en reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR por sus siglas en inglés) en dos mujeres embarazadas con fetos diagnosticados con microcefalia<sup>6,7,8</sup>; la demostración de que el virus Zika puede causar muerte neuronal<sup>9</sup>; la presencia de mayor frecuencia de anomalías detectadas por sonografía en mujeres embarazadas con infección de virus Zika en comparación con las no infectadas<sup>7</sup>.

En la República Dominicana se presentó un brote de Virus Zika en el año 2016 donde fueron confirmados diez casos con pruebas de laboratorio en enero del mismo año<sup>10</sup>.

Sin importar la causa de la microcefalia, la detección temprana permite establecer un adecuado tratamiento y seguimiento. Los estudios de imágenes proveen de información vital respecto al grado de severidad de la microcefalia según sus características morfológicas y permiten un abordaje a tiempo y específico según la severidad.

El diagnóstico de microcefalia se puede determinar antes del nacimiento con la utilización de la ecografía obstétrica donde se valora el desarrollo de la circunferencia cefálica durante el embarazo, siendo más precisa la medición luego de las 22 semanas<sup>2</sup>. La tomografía axial computarizada es el método diagnóstico de elección luego del nacimiento para valorar los distintos hallazgos intracraneales asociados a esta condición.



El ministerio de Salud de Brasil ha establecido que la tomografía axial computarizada de cráneo sin medio de contraste es el método diagnóstico obligatorio en todos los pacientes con diagnóstico clínico de microcefalia luego del aumento en el número de casos en el 2015 por ser un método de fácil acceso y alto valor diagnóstico de calcificaciones intracraneales, el principal hallazgo radiológico en estos pacientes<sup>4</sup>.

## 1.2. Justificación

Esta investigación surge tras observar en la práctica diaria un incremento significativo de estudios de tomografía de cráneo indicados a pacientes con diagnóstico clínico de microcefalia, una patología habitualmente poco frecuente<sup>11</sup>. Dichos estudios presentaban datos sugestivos de infección intracraneal concomitante, que tras la declaración de estado de emergencia global en las Américas y el Caribe en febrero del 2016 por la Organización Mundial de la Salud<sup>10</sup> luego del brote de virus de Zika en América Latina y el Caribe ese mismo año, llama la atención de la autora poder determinar los hallazgos en las tomografías de cráneo de pacientes con diagnóstico clínico de microcefalia.

El Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral es el principal centro hospitalario pediátrico de la República Dominicana y cuenta con servicio de tomografía computarizada. Este método diagnóstico es de fácil acceso a todos los pacientes que acuden a este centro.

Según el protocolo de atención del gobierno Brasileño la tomografía computarizada de cráneo sin medio de contraste es obligatoria en todos los pacientes con diagnóstico clínico de microcefalia. Es de gran valor para la detección de calcificaciones intracraneales, el principal hallazgo en los pacientes con microcefalia, además de valorar un gran número de alteraciones intracraneales asociadas a esta patología. La resonancia magnética es de gran valor diagnóstico ya que valora de mejor manera las características del desarrollo cortical, sin embargo no es parte del protocolo ya que es menos

asequible, tiene un alto costo y amerita de sedación de los pacientes, pero debe ser realizada si está disponible y si el paciente tiene indicación clínica para la misma<sup>4</sup>.

En nuestro medio, raras veces es posible contar con modernos métodos diagnósticos, por lo que la utilización de métodos a nuestro alcance en forma precoz, reviste la mayor importancia para definir el grado de severidad de la microcefalia así como el inicio de la terapia. Dentro de estos métodos, la tomografía cerebral simple de cerebro (TC) es el más fácil y rápido de realizar, el cual puede ser también el más útil si se conocen los hallazgos imagenológicos característicos de dicha enfermedad.

En la República Dominicana no existen en la actualidad estudios que determinen las características imagenológicas en tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia. Tomando en cuenta que los estudios de imágenes tienen un importante valor diagnóstico ante esta patología se considera de interés establecer cuáles son los hallazgos tomográficos propios de esta enfermedad y cuales características deben ser siempre evaluadas por los radiólogos al momento de reportar estos estudios, además de las calcificaciones intracraneales, ya conocidas como importante característica.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones maternas que afectan al feto en gestación ya son ampliamente conocidas como causantes de microcefalia. Estos procesos infecciosos tienen hallazgos tomográficos intracraneales descritos en la literatura tales como las calcificaciones intracraneales y las dilataciones del sistema ventricular siendo el hallazgo más frecuente primordialmente en las infecciones por Citomegalovirus<sup>12</sup>. ¿Cuáles serán los hallazgos tomográficos propios de pacientes con microcefalia que asisten al Hospital Infantil Robert Reid Cabral?

En el artículo « *Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study* » publicado por la neuroradióloga Dra. María de Fátima Vasco Aragão en el British Medical Journal en el año 2016, se ha encontrado que en los pacientes con infección de virus Zika existe afección predominantemente a nivel de los lóbulos frontales, hallazgo que no existe en ninguna de las otras infecciones del complejo TORCHS así como presencia de calcificaciones predominantemente en la región subcortical<sup>4</sup> ¿Tendrán los pacientes del Hospital Infantil Robert Reid Cabral estos mismo hallazgos?

Si como se postula en la investigación realizada por Vasco Aragão y colaboradores sobre las características tomográficas en pacientes con microcefalia al nacimiento, existen diversos grados de severidad de microcefalia<sup>4</sup>, es de gran interés determinar ¿Qué grado de severidad presentan los pacientes con microcefalias del Hospital Infantil Robert Reid Cabral y cuáles son las características propias de cada categoría? Es por ende de vital importancia que sean descritas de manera uniforme entre todos los radiólogos las características propias de microcefalia o la ausencia de características de vital importancia para determinar el grado de severidad de esta patología.

Desde el año 2016 se percibe en el departamento de Tomografía del Hospital Infantil Robert Reid Cabral un marcado incremento en el número de tomografías de cráneo indicadas a recién nacidos con diagnóstico clínico de microcefalia por lo que este estudio pretende caracterizar cuales son los hallazgos tomográficos de estos pacientes en el periodo enero-junio 2017, procurando ofrecer un esquema detallado de características tomográficas comunes.

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1 General**

Determinar los hallazgos radiológicos en tomografía computada de pacientes diagnosticados clínicamente con microcefalia que asisten al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero - junio 2017.

#### **III.2 Específicos**

1. Determinar la edad más frecuente de los pacientes al momento de realizarse el estudio haciendo énfasis en el rango de fechas de nacimiento de dichos pacientes.
2. Definir la distribución por sexo de tomografías de cráneo en pacientes con microcefalia.
3. Examinar la frecuencia mensual de tomografías de pacientes con microcefalia.
4. Analizar la distribución de hallazgos radiológicos en las tomografías de cráneo dentro de los cuales se valora la presencia de calcificaciones, desproporción cráneo facial, ampliación de surcos y cisuras, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa y alteraciones de fosa posterior.
5. Especificar la frecuencia de alteraciones morfológicas según rango de edad de los pacientes.
6. Analizar la distribución de hallazgos tomográficos según el sexo.
7. Examinar la presencia de calcificaciones intracraneales y describir su ubicación anatómica específica indicando el lóbulo del cerebro en el cual predominan las así como las características morfológicas de las calcificaciones intracraneales
8. Definir las alteraciones anatómicas de la fosa posterior incluyendo la disminución del volumen del cerebelo, del tallo cerebral y la presencia de mega cisterna magna.
9. Establecer si existen alteraciones morfológicas a nivel del cuerpo calloso tales como hipoplasia o agenesia.
10. Valorar el grado de severidad de la microcefalia

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1 Tomografía Axial Computarizada

#### IV.1.1 Historia

La TC se basa en el trabajo desarrollado por Johann Radon en 1917 quien demostró que era posible reconstruir una imagen a partir de múltiples proyecciones de estas a diferentes ángulos, esta operación matemática usada en la TC es conocida como Transformada de Radon<sup>13</sup>.

El tubo de rayos X que gira alrededor del objeto a escanear, captura diferentes tomas en su rotación, y del número de estas depende en gran parte la calidad la resolución del escaneo, el otro factor de *hardware* que afecta este ítem es el número de detectores (píxeles). Al tiempo que el tubo y el detector giran respecto al paciente, se mueven longitudinalmente para cubrir la superficie a estudiar y las imágenes pueden ser más gruesas (mayores de 5 mm) o delgadas (menores de 5 mm), es decir, con más resolución, según el número de líneas de detectores, que en los equipos más modernos pueden ser superiores a ciento veinte y ocho.

Las múltiples proyecciones obtenidas son almacenadas en una única matriz llamada sinograma, a la cual se le aplica un algoritmo de reconstrucción llamado retroproyección filtrada que igualmente está basado en la transformada de Radón.

Para aplicarlo a la medicina hubo que esperar al desarrollo de la computación y del equipo adecuado que mezclase la capacidad de obtener múltiples imágenes axiales separadas por pequeñas distancias, almacenar electrónicamente los resultados y tratarlos. Todo esto lo hizo posible el británico G. H. Hounsfield en los años setenta<sup>14</sup>.

### IV.1.2 Principios básicos

El aparato de TC emite un haz colimado de rayos X que incide sobre el objeto que se estudia. La radiación que no ha sido absorbida por el objeto es recogida por los detectores. Luego el emisor del haz, que tenía una orientación determinada (por ejemplo, estrictamente vertical a 90°) cambia su orientación (por ejemplo, haz oblicuo a 95°). Este espectro también es recogido por los detectores. El ordenador suma las imágenes, promediándolas. Nuevamente, el emisor cambia su orientación. Los detectores recogen este nuevo espectro, lo suman a los anteriores y promedian los datos. Esto se repite hasta que el tubo de rayos y los detectores han dado una vuelta completa, momento en el que se dispone de una imagen tomográfica definitiva y fiable<sup>15</sup>.

Una vez que ha sido reconstruido el primer corte, la mesa donde el objeto reposa avanza (o retrocede) una unidad de medida (hasta menos de un milímetro) y el ciclo vuelve a empezar. Así se obtiene un segundo corte que corresponde a un plano situado a una unidad de medida del corte anterior<sup>13</sup>.

A partir de todas esas imágenes transversales (axiales) un computador reconstruye una imagen bidimensional que permite ver secciones del objeto de estudio desde cualquier ángulo<sup>15</sup>.

### IV.1.3 Técnica de exploración

La TC craneal axial se realiza tradicionalmente con la angulación del *gantry* (Coraza que aloja el tubo de rayos X, los colimadores y los detectores de una máquina de TAC o de radioterapia, con una abertura grande en donde se introduce al paciente) paralela a la línea orbitomeatal, definida como la línea que pasa a través del canto lateral y la mitad del conducto auditivo externo. Para evitar la irradiación ocular cuando se realiza una TC craneal axial, se aconseja angular el *gantry* 15-20 grados respecto de la línea cantomeatal. En los estudios de rutina se usan cortes de 8 a 10 mm de grosor, pero para la evaluación de las órbitas, la hipófisis, las regiones supraselar y paraselar se necesitan grosores de corte más finos, de 1,5 a 3 mm. En estas situaciones

también resultan útiles los estudios de TC en los planos sagital y coronal. Sin embargo, tras la llegada de la RM, la TC craneal se limita principalmente a la detección de hemorragias en el ictus agudo, traumatismos agudos, calcificación y enfermedades óseas<sup>16</sup>.

#### IV.2 Anatomía normal del cerebro del recién nacido

El contenido de agua cerebral es de aproximadamente 88% al nacimiento, disminuyendo a 82% a los 6 meses. El contenido de agua en sustancia blanca cerebral ha sido reportado de manera variable entre 88-97% en neonatos desde 27 semanas de gestación hasta término<sup>17</sup>.

En infantes prematuros con peso menor de 1500 g la sustancia gris es una delgada capa de tejido cerebral delimitando giros relativamente planos, surcos poco profundos y una cisura de Silvio amplia. El cavum del septum pellucidum suele estar presente. La sustancia gris suele ser extensa y los ganglios basales tienen una vascularidad profusa.

Sin embargo, en recién nacidos a término la cisura de Silvio está cerrada y los giros y surcos están mejor formados y la proporción de sustancia blanca respecto a la sustancia gris está reducida<sup>18</sup>.

Los valores de atenuación relativa de sustancia blanca en tomografía de infantes entre 23 y 29 semanas de gestación es de 7-19 Unidades Hounsfield (UH), la sustancia gris en pacientes de la misma edad muestra una atenuación entre 14-27 UH. La región de la cabeza del núcleo caudado es de 21-39 UH. Es por ende difícil determinar la normalidad en recién nacidos pre término ya que el alto contenido de agua y bajos niveles de UH bien podrían ser secundarios a la inmadurez cerebral como a daño anóxico con incremento de agua intra y extracelular<sup>17</sup>.



#### IV.2.1 Sustancia blanca

La sustancia blanca normal del adulto tiene un coeficiente de atenuación de rayos X de un 0,5% a un 0,8% menor que la sustancia gris normal de la corteza cerebral. A partir de estudios clínicos se han derivado unos valores promedio de 35-40 unidades Hounsfield (UH) para la sustancia gris del adulto y de 29-33 UH para la sustancia blanca. Estas cifras concuerdan con los estudios in vitro realizados en encéfalos de humanos y primates. Esta pequeña diferencia de los coeficientes de atenuación (5-7 UH) es detectable en la TC como una radio transparencia relativa de la sustancia blanca, en comparación con la sustancia gris. La causa de la menor atenuación de la sustancia blanca es su contenido mielínico. La mielina es responsable del aspecto blanquecino, el alto contenido lipídico y el contenido de agua relativamente bajo de la sustancia blanca en comparación con la sustancia gris (72% frente al 82%). Aunque está menos vascularizada que la sustancia gris, el bajo contenido de sangre de la sustancia blanca sólo es responsable de una pequeña parte de la diferencia de atenuación. La infusión de contraste aumenta sólo ligeramente las diferencias de densidad. Esta diferencia probablemente esté causada por el mayor volumen sanguíneo cerebral de la sustancia gris frente al de la sustancia blanca. La sustancia blanca de un niño es significativamente diferente de la de un adulto. Se sabe que en el período intraútero y durante los primeros años de vida se producen complejos cambios morfológicos y bioquímicos en la sustancia blanca<sup>19</sup>.

En los primeros meses de vida tiene lugar una extensa mielinización que prácticamente está completa al final del segundo año. Durante la infancia y la adolescencia continúa el proceso de mielinización, pero de forma más lenta. Posteriormente, la sustancia blanca es relativamente estable durante la edad adulta. La mielina inmadura, en comparación con la forma adulta, tiene un contenido de agua mucho mayor. A medida que el encéfalo se mieliniza, la sustancia blanca pierde agua y gana lípidos y proteolípidos hasta que, en el adulto, la sustancia blanca tiene una cantidad de lípidos tres veces mayor que la sustancia gris. Las determinaciones de densidad TC muestran un aumento

promedio lineal de la densidad encefálica desde el parto hasta las 20 semanas, momento a partir del cual la densidad sólo aumenta ligeramente. Este elevado contenido de agua de la mielina inmadura tiene un efecto predecible sobre las imágenes de TC<sup>15</sup>.

Los lactantes prematuros y a término normales muestran menor atenuación de la sustancia blanca que los adultos. Este hallazgo no debe confundirse con un proceso patológico. (La bóveda craneal del neonato, más delgada, puede contribuir a una mejor discriminación de la sustancia gris dado que el efecto de endurecimiento del haz es menor y la relación señal-ruido es mejor)<sup>16</sup>.

#### IV.3 Microcefalia

La microcefalia es un trastorno neurológico poco frecuente caracterizado por un tamaño anormalmente pequeño de la cabeza del infante en relación a niños de la misma edad y sexo<sup>1</sup>. Está incluida en el grupo de «Malformaciones congénitas, deformaciones y aberraciones cromosómicas» en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma Revisión, con el código Q02<sup>20</sup>.

Esta entidad es ocasionada por una insuficiencia en el desarrollo del cráneo o por una detención del desarrollo del cerebro que puede ser detectado durante el embarazo, generalmente es el resultado de un desarrollo cerebral anormal en el útero o retraso en el crecimiento después de nacer.

La microcefalia se define como una circunferencia craneal, también conocida como circunferencia occipito-frontal, dos desviaciones estándar por debajo de la media para edad y sexo de acuerdo con la «*Fetal International and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*»(INTERGROWTH-21st) y los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud<sup>21</sup>.

La microcefalia es una entidad poco frecuente a nivel mundial. Las estimaciones de su incidencia son muy variables debido a diferencias en las definiciones y entre las poblaciones.

En Brasil a partir de diciembre del 2015 se estableció como parámetro de microcefalia una circunferencia craneal de 32 cm o menos para recién nacidos de 37 semanas o más de edad gestacional o dos desviaciones estándar por debajo de la media para niños pre termino según la curva de Fenton<sup>4</sup>. En la República Dominicana se considera microcefalia un perímetro cefálico menor a 33 cm o 2 desviaciones estándar debajo de la media para edad y sexo del paciente.

Esta patología puede ser de origen congénito o adquirido. Las principales causas de microcefalia congénita incluyen un gran número de alteraciones genéticas siendo el Síndrome de Down la causa más frecuente. Ciertas complicaciones del embarazo o el parto pueden poner en peligro el suministro de oxígeno al cerebro fetal y causar anoxia cerebral, otro factor causante de microcefalia. Exposición a las drogas, el alcohol o ciertos productos químicos tóxicos en el útero así como no tener una nutrición adecuada durante el embarazo puede afectar el desarrollo cerebral. Otras causas de microcefalia de origen ambiental incluyen la craneosinostosis descrita como la fusión prematura de las suturas entre las placas óseas que forman el cráneo de un niño<sup>22</sup>.

Pacientes con alteraciones metabólicas como la fenilcetonuria pueden presentar un encéfalo anormalmente pequeño. La TC puede mostrar un cerebro pequeño pero bien formado, un pequeño pero mal formado cerebro o en el tipo encefaloclástico causado por un insulto posterior, una encefalomalacia o atrofia

23

Existen numerosas infecciones bacterianas, virales y parasitarias que pueden transmitirse desde la madre al feto o recién nacido (RN) y que representan un riesgo para él. La infección puede ser adquirida en diferentes períodos durante la vida intrauterina y neonatal: in útero, al momento del parto o en período post natal. El resultado final de este proceso infeccioso se puede traducir en reabsorción del embrión, aborto, mortinato, malformaciones congénitas, RN prematuros, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), enfermedad aguda in

útero en el RN o post parto, infección asintomática pero persistente en el período neonatal con secuelas neurológicas crónicas o un niño sano sin secuelas <sup>2</sup>.

#### IV.3.1 Agentes infecciosos

La microcefalia es un signo común de numerosas infecciones bacterianas, virales y parasitarias que pueden transmitirse desde la madre al feto o recién nacido (RN) y que representan un riesgo para él. La infección puede ser adquirida en diferentes períodos durante la vida intrauterina y neonatal: in útero, al momento del parto o en período post natal <sup>3</sup>.

El acrónimo TORCH se utiliza en forma universal para caracterizar aquel feto o RN que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico. Los microorganismos clásicamente incluidos son *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, Citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) y otros agentes (en orden alfabético: enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanozoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela-zoster) <sup>3</sup>.

##### IV.3.1.1 El Citomegalovirus

El Citomegalovirus (CMV), que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, es un miembro del grupo de los herpes virus beta y cuenta con ADN de doble banda, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica. Producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de Citomegalovirus. La replicación del virus se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones citoplásmicas más pequeñas <sup>24</sup>.

El CMV presenta una distribución mundial. En Estados Unidos, aproximadamente el 1% de los recién nacidos está infectado por CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la escasez de higiene personal favorecen una propagación

rápida. Las infecciones perinatales y al principio de la infancia son frecuentes<sup>24</sup>. Del 50 al 85% de las mujeres en edad fértil son seropositivas para CMV y el 5% de las mujeres embarazadas excretan CMV por la orina<sup>25</sup>.

El virus puede hallarse en la leche, la saliva, las heces y la orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guardería y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar el 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros seis meses<sup>24</sup>.

El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión. Se desconocen los factores que determinan la gravedad de la infección congénita, una capacidad deficiente para producir anticuerpos precipitantes y para organizar respuestas de células T al CMV se asocia con una enfermedad relativamente grave<sup>24</sup>. Una vez adquirido el virus mediante una infección primaria asintomática o sintomática, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador.

Anne Osborn y colaboradores establecen que la infección por CMV durante el primer trimestre o al principio del segundo puede dar lugar a graves anomalías de la migración neuronal. En las células gliales y a veces también en las neuronas se encuentran inclusiones intranucleares e intra citoplásmicas. Son frecuentes los nódulos de microglia<sup>25</sup>. El CMV tiene una afinidad particular por la matriz germinal en desarrollo. Se observa extensa necrosis del tejido periventricular, con calcificación distrófica subsiguiente. Otros lugares frecuentemente afectados son la sustancia gris y blanca del cerebro, el cerebelo, el tronco del encéfalo y la medula espinal.

El 40% de los niños nacidos de mujeres embarazadas infectadas también se infectan. El CMV es la causa más frecuente de infecciones congénitas, de dos a tres veces más que la toxoplasmosis, que es la siguiente en orden de

frecuencia. Un 1% de los recién nacidos excreta CMV por la orina y el 10% tiene signos de infección del sistema nervioso central <sup>25</sup>.

La enfermedad de inclusión citomegálica afecta más o menos al 5% de los fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. En 30-50% de los pacientes se encuentra microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad. Con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis <sup>24</sup>.

Los niños infectados con CMV a menudo nacen de forma prematura. Los síntomas comunes durante el periodo perinatal son hepatoesplenomegalia, ictericia, trombocitopenia y coriorretinitis <sup>25</sup>. Síntomas más tardíos son convulsiones, retraso mental, atrofia óptica, pérdida auditiva neurosensorial e hidrocefalia.

Más del 60% de los fetos infectados presenta afectación de múltiples sistemas orgánicos. Las anomalías intracraneales son su manifestación más frecuente y se observan en cerca del 70% de los casos. Se presenta en un tercio de estos casos anomalías cardíacas y hepatoesplenomegalia <sup>25</sup>.

El pronóstico en los lactantes con infección grave es desfavorable; la tasa de mortalidad es del 20-30% y pocos supervivientes escapan al deterioro intelectual o a la hipoacusia más tarde en la niñez.

La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no se manifiestan clínicamente al nacer. El 5-25% de los lactantes infectados asintomáticos presentan alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante los años posteriores. El recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar la vía del parto infectada o por contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas. El 40-60% de los lactantes alimentados durante más de un mes al pecho por madres seropositivas adquieren la infección por CMV. Es frecuente que la eliminación del CMV persista durante meses o años <sup>24</sup>.

#### IV.3.1.2 Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una enfermedad debida a la infección producida por el parásito intracelular estricto y protozoo ubicuo *Toxoplasma gondii*. Los oocistos que se encuentran en la carne infectada o en las heces de los gatos son las fuentes habituales de infección en los seres humanos <sup>25</sup>. La toxoplasmosis congénita es una infección de recién nacido debida al paso transplacentario de parásitos desde la madre infectada al feto<sup>27</sup>. Más de la mitad de los fetos infectados desarrollan la enfermedad en el SNC.

La infección por toxoplasma es multifocal y dispersa, sin la prominente localización periventricular observada con el CMV. La toxoplasmosis produce necrosis pero no da lugar a anomalías migratorias. Los hallazgos no específicos son atrofia, microcefalia e hidranencefalia <sup>28</sup>. La toxoplasmosis induce una reacción granulomatosa necrotizante con células gigantes e infiltración eosinófila, con o sin gérmenes intracelulares demostrable.

Estos lactantes suele permanecer asintomáticos en el momento del nacimiento, pero posteriormente presentan una amplia gama de signos y síntomas como corioretinitis, estrabismo, epilepsia y retraso psicomotor <sup>27</sup>. La presentación clínica es variable, y va desde los caos leves inicialmente no detectables y que se presentan más tarde en forma de convulsiones, a niños gravemente afectados con microcefalia. Las infecciones muy precoces dan a menudo por resultado un aborto espontaneo <sup>28</sup>.

La gran variedad de manifestaciones clínicas presentes en los niños con infección congénita comprende complicaciones neurológicas graves como hidrocefalia, retraso mental y corioretinitis cuando la infección prenatal es grave, puede haber falla multiorgánica con la consiguiente muerte fetal intrauterina. En niños y adultos la infección crónica puede persistir durante toda la vida, con pocas consecuencias para el hospedador inmunocompetente <sup>27</sup>.

Cada año nacen en Estados Unidos entre 400 y 4000 niños afectados de toxoplasmosis congénita. La infección de la placenta produce infección

hematógena del feto (Harrison). La toxoplasmosis solo es menos frecuente que el CMV entre las infecciones congénitas del SNC. En Estados Unidos afecta a entre 1 por 1000 y 1 por 10,000 embarazos. Se producen anomalías clínicamente significativas cuando el feto se ha infectado antes de la semana 26 del embarazo (28). Según avanza la gestación aumenta la proporción de fetos infectados pero disminuye la gravedad clínica de la infección. Si persiste el parásito, la enfermedad se puede reactivar decenios más tarde con la aparición de lesiones <sup>27</sup>.

El retraso en el diagnóstico y en la iniciación del tratamiento, la hipoxia y la hipoglucemia neonatales, las alteraciones visuales profundas, la hidrocefalia no corregida y la elevación de la presión intracraneal son factores relacionados con incapacidades relativamente graves. Con un tratamiento correcto, hasta el 70% de los niños se desarrollara normalmente sin secuelas neurológicas ni oftalmológicas<sup>27</sup>.

El aspecto más preocupante de la aparición de signos de infección reciente por *T. gondii* en una mujer embarazada es evidentemente, la posibilidad de que el feto se infecte. Una elevación de la IgM después de la primera semana de vida será indicativa de infección aguda. Sin embargo hasta el 25% de los recién nacidos infectados pueden ser seronegativos, con hallazgos normales en la exploración física de rutina. Por tanto, para establecer el diagnóstico es importante la evaluación ocular y cerebral con pruebas oftalmológicas, investigación del LCR y estudios radiológicos.

#### IV.3.1.3 Rubéola

La rubéola es una infección viral aguda que ocurre en la mujer durante el embarazo, puede producir una infección fetal y originar una gran constelación de malformaciones (síndrome de rubéola congénita) en una proporción elevada de los neonatos.

Antes de introducirse la vacunación en Estados Unidos, la rubéola era más frecuente en la primavera y afectaba sobre todo a niños en edad escolar; solo



un 80-90% de los adultos eran inmunes y las epidemias importantes aprecian cada seis a nueve años. La epidemia más reciente en Estados Unidos sucedió entre 1964 y 1965, en la que se produjeron más de 12 millones de casos de rubéola posnatal y más de 20,000 casos de síndrome de rubéola congénita. En el 2001 sólo se informaron a los *Centers for Disease and Control Prevention* (CDC) de Estados Unidos, tres casos confirmados de síndrome de rubéola congénita <sup>30</sup>.

Su periodo de incubación es de 18 días en promedio, con unos límites de 12-23 días. El virus se propaga por las gotitas expelidas con las secreciones respiratorias, infecta al aparato respiratorio y luego pasa a la corriente sanguínea. Los lactantes con rubéola congénita, aunque tengan títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, pueden estar eliminando el virus de la rubéola por el aparato respiratorio y la orina hasta la edad de dos años <sup>30</sup>.

No se conoce bien la causa de la lesión que sufren las células y los órganos en la rubéola congénita. Los mecanismos que se han propuesto para explicar las lesiones del feto son la detención de la mitosis celular, la necrosis hística sin inflamación y la lesión cromosómica. El feto puede sufrir retraso del crecimiento <sup>30</sup>. La infección por rubéola interfiere con la multiplicación celular, al inhibir la proliferación de las células madre indiferenciadas e inmaduras localizadas en la matriz germinal. El resultado es un número insuficiente de neuronas y de astrología. La oligodendroglia también puede estar reducida, lo que da por resultado una mielinización inadecuada <sup>31</sup>.

La infección de la madre al comienzo del embarazo se puede transmitir al feto y provocar en él rubéola congénita. Los signos clásicos de la misma son cataratas, cardiopatía y sordera, pero se han descrito otros numerosos defectos. El factor patógeno del virus de la rubéola que tiene más importancia para el feto es la edad de gestación al momento de la infección. Aproximadamente en un 80% de los casos, la infección de la madre durante el primer trimestre del embarazo provoca la infección del feto; la infección materna al comienzo del segundo trimestre contagia al feto en un tercio de los casos.

Cuando la infección materna se produce durante el primer trimestre, las malformaciones fetales no solo son frecuentes, sino que también tienen tendencia a ser más graves y a afectar más órganos y aparatos. Aunque un feto infectado en la cuarta semana de la gestación puede presentar muchos problemas, otro infectado más tarde puede sufrir sordera aislada como único síntoma<sup>30</sup>.

Los resultados de la infección fetal son a la vez teratógenos y destructivos. La rubéola se caracteriza meningoencefalitis, vasculopatía con isquemia y necrosis, microcefalia y retraso de la mielinización. Se ha observado microcefalia vera, una rara entidad en la que el cerebro está bien formado, pero tiene un tamaño claramente inferior al normal. Esto está probablemente en relación con la inhibición de la multiplicación de las células progenitoras y la formación de una generación insuficiente de neuronas y astrología<sup>31</sup>.

#### IV.3.1.4 Herpes

Los virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV-1 y HSV-2) producen diversas infecciones que afectan las superficies mucocutáneas, al sistema nervioso central (SNC) y, en ocasiones, a algunas vísceras. La identificación y el tratamiento inmediatos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por infecciones por virus del herpes simple<sup>32</sup>.

La habilidad del virus del *herpes simplex* (HS) para viajar de un sitio periférico de inoculación a las células del ganglio sensitivo y centralmente al encéfalo, fue reconocida desde 1923 por Goodpasture y Teague y desde 1968 se demostró la existencia de dos subtipos antigénicos: tipos 1 y 2, observándose que el primero era el responsable de las infecciones al sistema nervioso central<sup>33</sup>.

El HSV se ha aislado de casi todos los sitios en vísceras y zonas mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por tal virus dependen del sitio anatómico afectado, la edad y el estado inmunitario del hospedador, y del tipo antigénico del virus.

La encefalitis por HSV es responsable del 10-20% de todos los casos de encefalitis viral aguda esporádica e Estados Unidos. La incidencia se calcula en casi 2.3 casos por millón de personas por año. Sobreviene por igual durante todo el año y su distribución por edades parece ser bifásica, con un máximo entre cinco y 30 años y otro después de más de 50 años<sup>32</sup>.

En el recién nacido (encefalitis congénita o perinatal) la infección usualmente resulta de la exposición fetal al virus del herpes simple tipo 2, el cual es transmitido durante el parto vaginal por la madre afectada por herpes genital. La infección puede ser generalizada (visceral) y fatal, o afectar sólo el SNC como una meningoencefalitis neonatal en aproximadamente 30% de casos, usualmente con pobre pronóstico. El *Herpes* virus es una de las causas de encefalopatía neonatal quística múltiple<sup>33</sup>.

Los signos clínicos definitorios de la encefalitis por HSV han sido la fiebre y los signos y síntomas neurológicos focales, ambos de comienzo agudo, particularmente los provenientes del lóbulo temporal. Resulta difícil diferenciar la encefalitis por HSV de otras encefalitis virales, así como de otras infecciones focales o procesos no infecciosos.

Entre todas las poblaciones infectadas por HSV la mayor frecuencia de infección visceral o del SNC se observa en los neonatos (los menores de seis semanas de vida). La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es de 65%, y menos de 10% de los recién nacidos con infección del SNC tendrá un desarrollo normal. Aunque las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la enfermedad, muchos lactantes no las sufren hasta bien avanzada la enfermedad<sup>32</sup>.

La infección neonatal suele adquirirse perinatalmente por contacto con secreciones genitales infectadas en el momento del parto. En la mayoría de las series, 30% de las infecciones neonatales ocasionada por HSV se debe al HSV-1 y 70% al HSV-2. El riesgo de contraer una infección neonatal por HSV es 10

veces mayor para el lactante nacido de una madre que ha adquirido recientemente la infección por HSV que para otros lactantes.

#### IV.3.1.5 Virus Zika

Recientemente se ha asociado la infección de virus de Zika con la microcefalia. En Octubre del 2015 se reportó un incremento en el número de casos niños nacidos con diagnóstico de microcefalia en Pernambuco, Brasil, un estado con aproximadamente nueve millones de habitantes<sup>4</sup>. Es en ese momento cuando surge la posible asociación entre el incremento de casos de microcefalia y el nuevo brote de virus de Zika que afectó a mujeres durante el embarazo<sup>5</sup>.

Dicha asociación ha sido demostrada por evidencia científica en estudios epidemiológicos así como de laboratorios<sup>4</sup>. Estos incluyen la identificación del genoma del virus de Zika en muestras de líquido amniótico utilizando transcripción reversa en reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR por sus siglas en ingles) en dos mujeres embarazadas con fetos diagnosticados con microcefalia<sup>6,7,8</sup>; la demostración de que el virus Zika puede causar muerte neuronal<sup>9</sup>; la presencia de mayor frecuencia de anomalías detectadas por sonografía en mujeres embarazadas con infección de virus Zika en comparación con las no infectadas<sup>7</sup>.

En la República Dominicana se presentó un brote de Virus Zika en el año 2016 donde fueron confirmados 10 casos con pruebas de laboratorio en enero del mismo año<sup>10</sup>.

Ya ha sido demostrado que la infección congénita de virus de Zika puede causar microcefalia y otras anomalías cerebrales que abarcan un gran espectro de hallazgos clínicos y disfunción neurológica significativa incluyendo hipertonia y hemiparesis, disfagia, epilepsia y persistencia de reflejos primitivos

Otras malformaciones han sido descritas en algunos infantes tales como alteraciones oftalmológicas y artrogriposis <sup>35</sup>. El termino artrogriposis es usualmente utilizado para describir múltiples contracturas musculares congénitas afectando una o más áreas del cuerpo. Puede ser asociado con múltiples patologías, por lo tanto es considerado un signo más que una enfermedad como tal. Sin embargo, no existen reportes en la literatura sobre otras infecciones congénitas asociadas a la artrogriposis <sup>36</sup>.

#### IV.3.2 Fisiopatología

Los casos más severos de microcefalia pueden presentar desproporción cráneo facial. Durante el periodo de desarrollo cerebral intrauterino el cráneo sufre un empuje hacia afuera por el crecimiento del cerebro. En un feto con microcefalia de causa genética el cerebro crece más lentamente y por lo tanto el cráneo crece más despacio. Aunque la cabeza es en conjunto más pequeña, el cráneo se adapta al cerebro. Por el contrario, si el crecimiento cerebral es normal y empuja el cráneo hacia a fuera y después en algún momento del desarrollo el cerebro sufre un daño grave, como es el caso de una infección, y disminuye de volumen, el cráneo no disminuye de volumen. Los tejidos blandos pueden disminuir de tamaño pero los huesos no. En estos casos no hay nada que sustente los huesos del cráneo, el hueso frontal y el hueso parietal se colapsan entre sí.

El hueso occipital (que no tiene sutura en la línea media) deja de articularse con los otros huesos del cráneo y se denomina cubierta occipital. Además, la piel es redundante y se arruga sobre el cuero cabelludo ya que crece normalmente a la par con el crecimiento del cráneo pero al colapsarse los huesos esta queda como exceso de piel <sup>37</sup>.

#### IV.3.3 Diagnóstico:

##### IV.3.3.1 Pruebas de laboratorio

Frente a la sospecha de una infección congénita debe evaluarse a la madre en búsqueda de antecedentes que apoyen esta posibilidad. Sin embargo, la

ausencia de historia de infección no descarta la posibilidad de infección en el RN, dado que la mayoría de ellas son asintomáticas. La larga lista de patógenos capaces de producir infecciones congénitas debe ser considerada a la luz de los síntomas clínicos del RN, epidemiología en torno a la gestación, el estado materno de vacunación, el tamizaje serológico efectuado durante el embarazo y factores de riesgo como viajes a zonas endémicas o conductas sexuales. Para que el apoyo con pruebas de laboratorio tenga un buen rendimiento, debe solicitarse muestras adecuadas en el momento correcto y utilizarse exámenes precisos con buena sensibilidad y especificidad <sup>3</sup>.

El CMV se diagnostica clínicamente mediante cultivo positivo del germen en líquidos corporales, títulos séricos positivos de la inmunoglobulina M específica del virus y demostración de grandes inclusiones intranucleares con pequeñas inclusiones intra citoplásmicas variables en las células viscerales infectadas por el virus.

El método no invasor más sensible para establecer el diagnóstico precoz de la encefalitis causada por HSV es la demostración de ADN del HSV en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante PCR <sup>32</sup>.

Las pruebas serológicas que determinan la presencia del virus de Zika incluyen la detección de inmunoglobulina M (IgM) específica para el virus y ensayo de inmunoabsorción enzimática del anticuerpo IgM de captura del Zika (MAC-ELISA) detectado en líquido cefalorraquídeo o suero del infante. También se cuenta con la transcriptasa reversa de reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR) para detección de RNA de Zika y dengue <sup>34</sup>.

El centro de control de enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos informa que en el caso de las personas sintomáticas con infección por el virus del Zika, a veces el ARN del virus del Zika puede detectarse a principios del curso de la enfermedad. La prueba de ácido nucleico (NAT) de detección de ARN debería realizarse en especímenes de suero tomados durante las primeras dos semanas a partir de la aparición de los

síntomas. La prueba NAT para detección de ARN también debería realizarse en muestras de orina recolectadas hasta 14 días después de la aparición de los síntomas. La orina siempre debe recogerse junto con un espécimen de suero compatible con el paciente. Un resultado positivo de NAT para ARN en cualquiera de las muestras confirma la infección por el virus del Zika y no es necesario realizar otra prueba. Un resultado negativo de NAT para ARN no excluye la infección por el virus del Zika y el suero debería analizarse mediante la prueba de anticuerpo IgM (serológica)<sup>38</sup>.

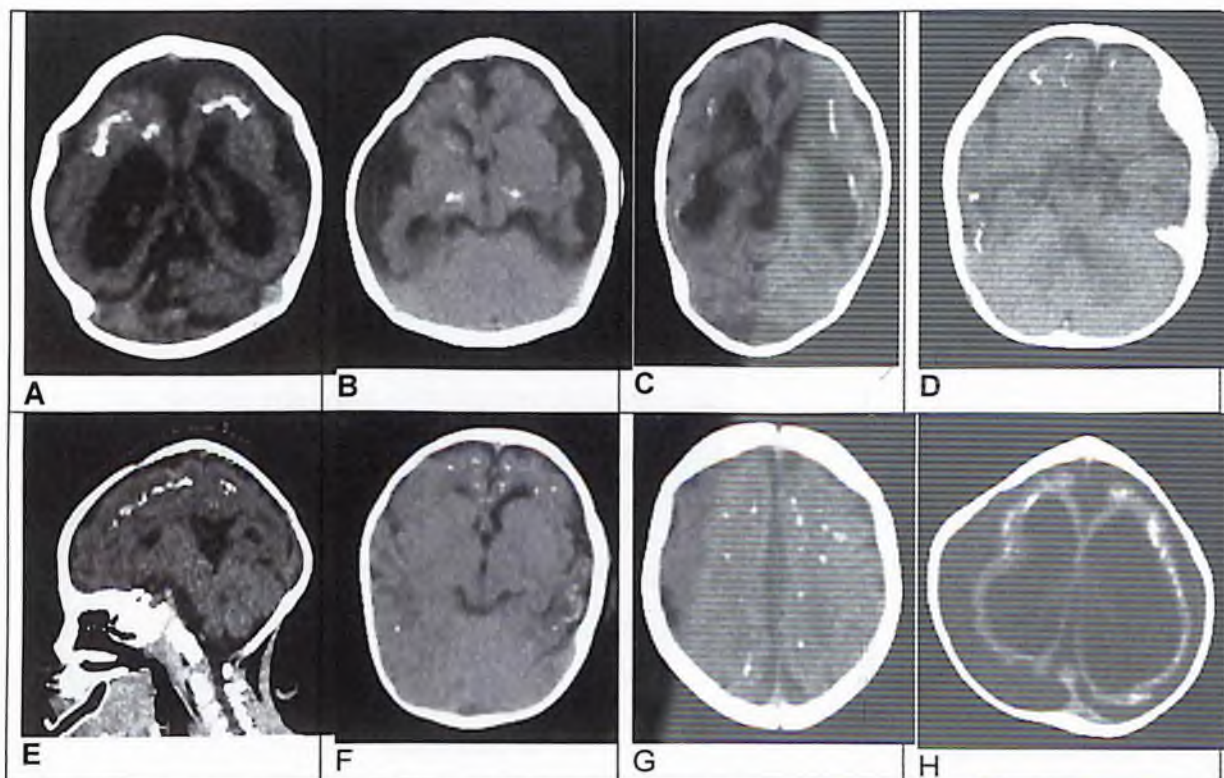
En el caso de las mujeres embarazadas asintomáticas que han viajado a áreas con avisos para viajeros de los CDC sobre el Zika, se recomienda la prueba NAT para detección de ARN en suero y orina dentro de las 2 semanas a partir de la fecha de la última presunta exposición. La prueba NAT para detección de ARN también se indica para las mujeres embarazadas que buscan atención médica  $\geq 2$  semanas después de la exposición y han obtenido un resultado positivo en la prueba de IgM. En las áreas con avisos para viajeros de los CDC sobre el Zika, las mujeres embarazadas asintomáticas deberían hacerse la prueba de IgM como parte de la atención obstétrica de rutina en el primer y segundo trimestre. La prueba NAT Reflex para la detección de ARN se incluye como una prueba posterior para las mujeres con resultado positivo en la prueba de IgM<sup>38</sup>.

#### IV.3.3.2 Pruebas de Imágenes

El diagnóstico por imagen de la infección por CMV se realiza con radiografía simple, siendo los hallazgos clásicos las calcificaciones peri ventriculares en forma de cascara de huevo. En la ecografía se aprecian calcificaciones peri ventriculares, precedidas de zonas peri ventriculares hipoecóicas, pueden ser específicas de CMV intrauterino. El CMV puede también dar lugar a una extensa destrucción cerebral con intensa encefalomalacia<sup>25</sup>.

La tomografía craneal muestra atrofia, dilatación ventricular y calcificaciones parenquimatosas. El CMV puede provocar extensas calcificaciones en diversas

localizaciones, pero el lugar más frecuente es la región periventricular. También son frecuentes anomalías de la migración neuronal (Figura 1)<sup>26</sup>.



Fuente: Departamento de Tomografía – Hospital Infantil Robert Reid Cabral, Santo Domingo, RD.

**Figura 1. Lóbulos cerebrales y localizaciones intracraneales de las calcificaciones en pacientes con microcefalia.** A. TAC axial en fase simple con presencia de calcificaciones distróficas bifrontales. B. Calcificaciones puntiformes en ambos ganglios basales. C. Calcificaciones lineales peri ventriculares. D. Calcificaciones en territorio marginal sustancia gris - sustancia blanca lineales bifrontales y temporal derecho. E. Corte sagital con presencia de calcificaciones subcorticales frontales. F. Calcificaciones puntiformes, subcorticales, bifrontales y parietal izquierdo. G. Calcificaciones puntiformes en ambos centros semioviales. H. Calcificaciones corticales.

Los hallazgos en resonancia magnética son anomalías migratorias, encefalomalacia con dilatación ventricular inespecífica y surcos prominentes, retardo de la mielinización, quistes y calcificaciones peri ventriculares subependimarios<sup>26</sup>.

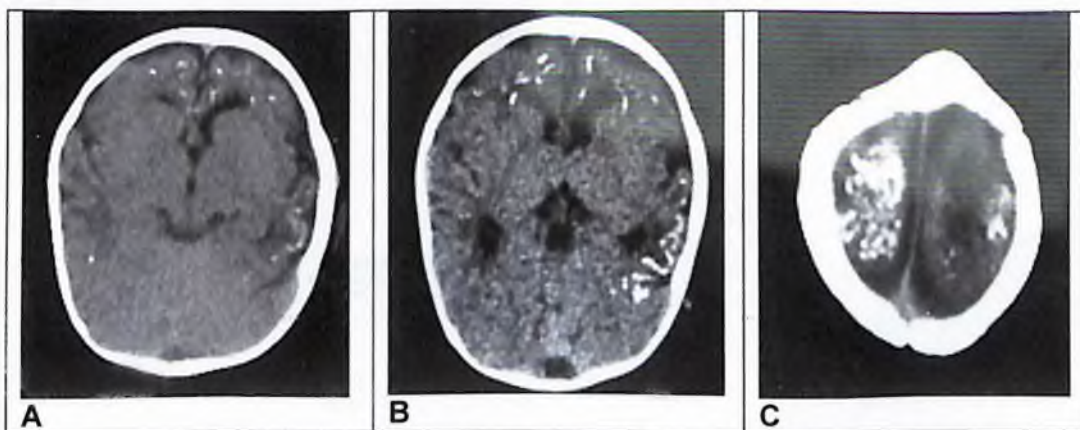
Los hallazgos en el diagnóstico por imagen de microcefalia secundaria a virus de la Rubeola son similares a los de otras infecciones víricas congénitas, por lo que resultan inespecíficos. Al realizar ecografía se ven quistes subependimarios en el núcleo caudado y la región estriotalámica, pero no son específicos de la



enfermedad. La presencia de focos ecogénicos en los ganglios basales puede presentar una vasculitis mineralizante con calcificaciones <sup>26</sup>.

En los estudios de tomografía es típica la presencia de microcefalia y calcificaciones parenquimatosas. A menudo están afectados la corteza y los ganglios basales (Figura 1). En la resonancia magnética se han mencionado lesiones de la sustancia blanca profunda y subcortical, debidas a afección vascular y necrosis isquémica. Puede producirse una mielinización retardada quizás por insuficiencia del número de oligodendrocitos <sup>26</sup>.

En los recién nacidos con toxoplasmosis, la TC sin contraste puede mostrar hidrocefalia y calcificaciones diseminadas por el parénquima, así como en la región periventricular <sup>29</sup>. Aunque las calcificaciones se presentan habitualmente en los ganglios basales y la corteza, también pueden hacerlo en cualquier otra parte y a menudo están más difusamente distribuidas que las asociadas a encefalitis por CMV (Figura 2). La hidrocefalia es debida a endodermatitis con necrosis alrededor del acueducto, lo que da lugar a una estenosis de este órgano <sup>28</sup>. Estas anomalías pueden encontrarse en la enfermedad de las inclusiones citomegálicas, la encefalitis por herpes y la rubéola congénita de los recién nacidos. No obstante, en la enfermedad de las inclusiones citomegálicas, las calcificaciones se observan sobre todo en la región periventricular <sup>29</sup>.



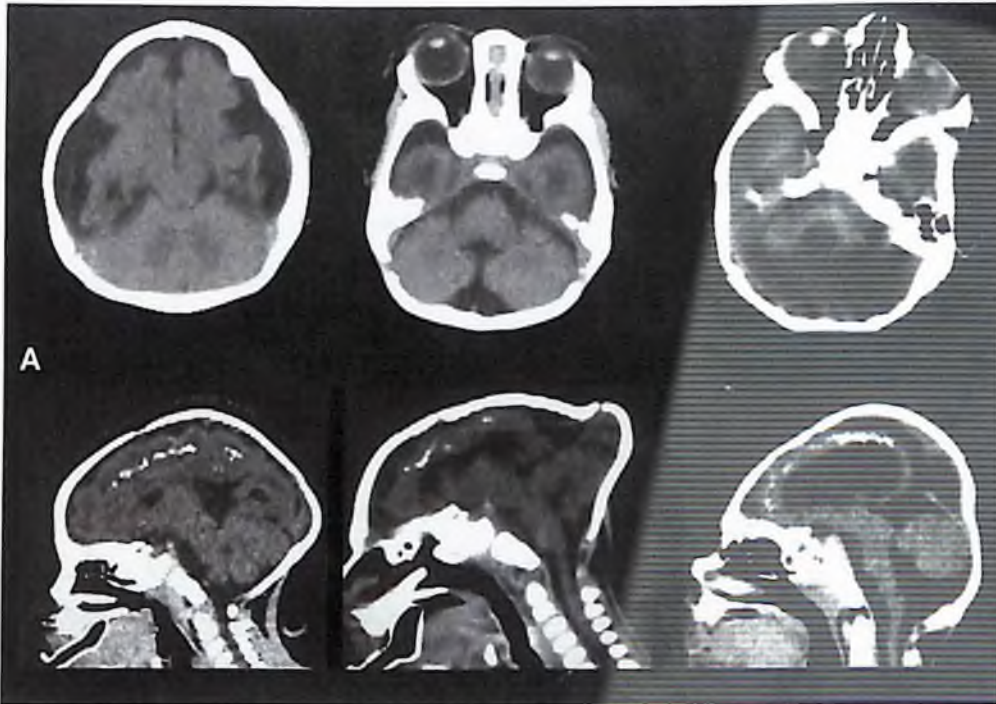
Fuente: Departamento de Tomografía – Hospital Infantil Robert Reid Cabral, Santo Domingo, RD.

**Figura 2. Tipos de calcificaciones según morfología.** Cortes axiales sin medio de contraste. A. Puntiformes. B. Lineales. C. Distróficas

En el diagnóstico imagenológico temprano del HSV, la TAC cerebral simple es un método muy útil. Los hallazgos típicos incluyen hipodensidad en regiones orbito frontales y temporales antero mediales, frecuentemente asociadas con efecto de masa y realce irregular de las mismas con el contraste (11-15). Se pueden observar zonas de hemorragia en las áreas afectadas. Al inicio de la enfermedad muestra sólo sutiles cambios edematosos en el lóbulo temporal (zona medial o antero medial) y lóbulo frontal <sup>33</sup>.

Las investigaciones realizadas en Pernambuco, Brasil, la ciudad con mayor número de casos de microcefalia asociada al virus de Zika en ese país, por la Dra. María de Fátima Vasco Aragao, neuroradióloga, han descrito los principales hallazgos en estudios de imágenes, tanto tomografía como resonancia magnética. Las principales anomalías incluyen disminución del volumen cerebral, ventrículomegalia, calcificaciones predominantemente en la región subcortical y malformaciones corticales fundamentalmente afectando los lóbulos frontales, este hallazgo no ha sido descrito en infecciones intracraneales secundarias a otros agentes infecciosos <sup>35</sup>.

De igual manera se ha encontrado disminución en el volumen del cerebelo con ampliación del espacio subaracnoideo y de la cisterna magna. El tallo cerebral presenta reducción de su tamaño <sup>4</sup>(Figura 3).



Fuente: Departamento de Tomografía – Hospital Infantil Robert Reid Cabral, Santo Domingo, RD.

**Figura 3. Alteraciones de fosa posterior.** Fila superior cortes axiales, fila inferior cortes sagitales. **A.** Cerebelo de tamaño normal. **B.** Cerebelo de tamaño preservado con presencia de Mega Cisterna Magna. **C.** Hipoplasia cerebelosa y Mega Cisterna Magna. **D.** Estructuras de fosa posterior de tamaño preservado. **E.** Marcada disminución volumétrica del cerebro con adecuado tamaño cerebeloso y del tallo cerebral. **F.** Hipoplasia cerebelosa, mega cisterna magna y atrofia del tallo cerebral.

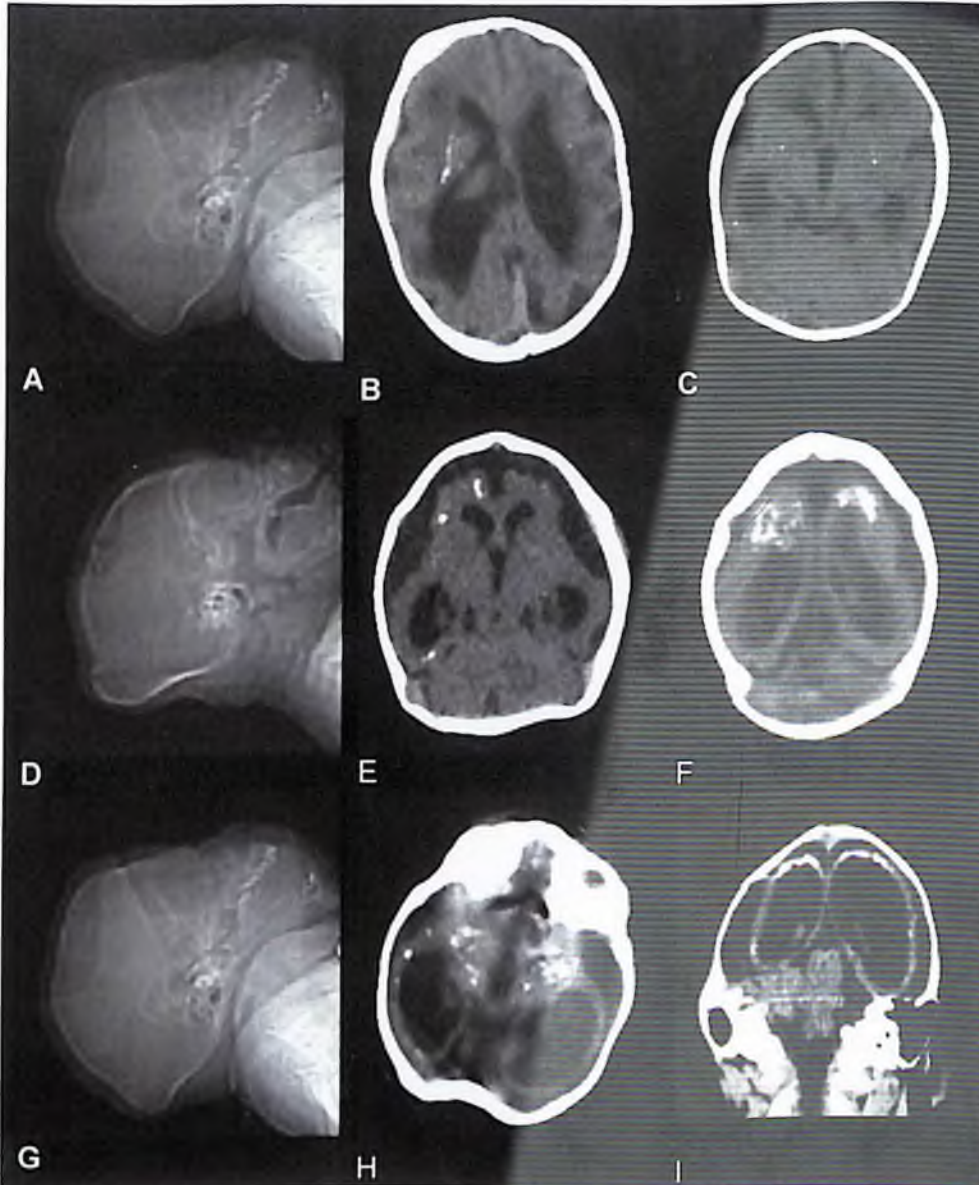
Pueden existir variaciones respecto a los hallazgos imagenológicos de acuerdo con el agente causal. Las calcificaciones intracraneales son el hallazgo más común. Las infecciones por Citomegalovirus muestran atrofia cerebral, dilatación ventricular y calcificaciones parenquimatosas en diversas localizaciones, llegando a ser extensas mas frecuente en la región periventricular. También son frecuentes las anomalías de la migración neuronal<sup>B</sup>. La rubéola, otra infección causante de microcefalia se caracteriza por la presencia de calcificaciones extensas predominantemente a nivel de ganglios basales y la cortical. Los estudios de resonancia magnética de pacientes con rubéola muestran lesiones de sustancia blanca profunda y subcortical, debidas a la afección vascular y necrosis isquémica. Puede producirse una mielinización retardada, quizás por insuficiencia del número de oligodendrocitos<sup>30</sup>.

Las infecciones por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) muestran en los estudios de tomografía computarizada muestran atrofia cerebral difusa en el

90% de los casos. En un tercio de los casos se ven calcificaciones de los ganglios basales, pero prácticamente nunca se ven antes del año de edad. En niños con trombocitopenia pueden presentarse hemorragias <sup>12</sup>.

Los estudios de resonancia magnética no son considerados como parte del protocolo de detección de ese país pero si son de gran importancia si el paciente lo amerita clínicamente ya que ofrecen mayor información respecto a las alteraciones de la migración neuronal. La resonancia magnética es de gran utilidad en la evaluación de la mielinización cerebral. Tomando en cuenta los criterios para evaluación de la mielinización establecido en estudios previos realizados por Barkovich y Raybund donde se determina la edad en la cual aparecen datos de mielinización tanto en secuencias T1 y T2 <sup>4</sup>.

El grado de severidad de la microcefalia se determina de manera cualitativa tomando en cuenta ciertos aspectos imagenológicos. Se considera una microcefalia severa cuando existe una marcada desproporción cráneo facial, hipoplasia cerebelosa, marcada disminución del volumen cerebral con ventrículomegalia severa concomitante y superficie cortical lisa. Puede existir un marcado adelgazamiento del cuerpo calloso <sup>4</sup>. La microcefalia moderada presenta estas mismas alteraciones en menor proporción, además de las calcificaciones de predominio a nivel subcortical. (Figura 4)



Fuente: Departamento de Tomografía – Hospital Infantil Robert Reid Cabral, Santo Domingo, RD.

**Figura 4: Grado de Severidad de la Microcefalia.** Primera fila caso leve, segunda fila moderado, tercera fila severo. A, D, G: Escanograma de tomografías de cráneo con microcefalia. Nótese que el grado de severidad no puede ser especificado por la morfología craneal externa. Todos los casos tienen configuración ósea similar a pesar de pertenecer a distintos grados de disminución volumétrica cerebral.

**B y C. Microcefalia leve** - Corte axial a nivel de ventrículos laterales y ganglios basales donde se aprecia profundización de surcos y cisuras con aplanamiento de la superficie cortical, se aprecian calcificaciones puntiformes en ganglios basales.

**E y F. Microcefalia moderada** - Cortes axiales donde se aprecia mayor grado de disminución volumétrica de ambos hemisferios cerebrales, aunque se conservan los elementos de la fosa posterior.

**H e I. Microcefalia severa** – marcada disminución de masa encefálica, ventriculomegalia, atrofia de tallo cerebral y cerebelo con presencia de megacisterna magna, calcificaciones distróficas a nivel de ganglios basales.

El diagnóstico prenatal de la microcefalia se puede realizar con el uso de la ultrasonografía, preferiblemente a finales del segundo trimestre o inicios del tercer trimestre donde será evidente una disminución del diámetro biparietal debajo de la media para la edad gestacional correspondiente. Sin embargo, la presencia de calcificaciones y microcefalias pueden ser detectadas tan pronto como a las 18-20 semanas de gestación, pero se considera óptimo a finales del segundo trimestre ya que antes de esta fecha puede ser difícil por los artefactos de movimientos del feto y la posición de la cabeza <sup>39</sup>.

## **V. HIPÓTESIS**

Los hallazgos en tomografía de cráneo de los pacientes con microcefalia presentan diversos grados de severidad de acuerdo a los distintos hallazgos descritos en las tomografías de cráneo.

Las calcificaciones intracraneales son un hallazgo presente en todos los casos de microcefalia por infección neonatal.

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Meses cumplidos	Numérica
Sexo	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Masculino Femenino	Nominal
Grado de microcefalia	<p>Grado objetivo de disminución de volumen cerebral.</p> <p><b>-Severa:</b> desproporción cráneo facial grotesca, cuerpo calloso hipoplásico, hipoplasia significativa del cuerpo calloso y cerebelo, patrón cortical simplificado y presencia de calcificaciones frontales, ventriculomegalia severa.</p> <p><b>- Moderado:</b> superficie cerebral lisa, calcificaciones subcorticales y puntiformes. Hipoplasia cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa y del cuerpo calloso en menor grado que el severo.</p> <p><b>- Leve:</b> calcificaciones distróficas subcorticales, adelgazamiento del parénquima cerebral, ampliación cisuras de Silvio, hipoplasia del puente, cisterna magna amplia.</p>	Leve Moderado Severo	Nominal
Tipo de calcificación	Descripción morfológica de las calcificaciones	Distróficas Puntiformes Lineales	Nominal
Localización de Calcificaciones intracraneales	Descripción de la localización a nivel del parénquima cerebral de las calcificaciones.	Corticales Subcorticales Talámicas Ganglios	Nominal



		basales Periventriculares	
Lóbulo cerebral más afectado	Lóbulo del cerebro en el cual predominan las calcificaciones y las alteraciones de la migración neuronal	Frontal Parietal Occipital Temporal Todos los lóbulos	Nominal
Ampliación de surcos y cisuras	Análisis cualitativo que describe surcos y cisuras ensanchados y profundos	Si No	Nominal
Ventriculomegalia	Análisis cualitativo expresado por agrandamiento de las dimensiones de los ventrículos laterales en relación a diámetro biparietal craneal.	Si No	Nominal
Desproporción craneofacial	Análisis cualitativo que describe superposición de huesos, grado considerable de angulación, presencia de craneosinostosis y pérdida del aspecto convexo del cráneo.	Si No	Nominal
Hipoplasia cerebelosa	Disminución cualitativa del tamaño cerebeloso	Si No	Nominal
Atrofia del tallo cerebral	Disminución cualitativa del tamaño del tallo cerebral	Si No	Nominal
Alteración morfológica del cuerpo caloso	Descripción cualitativa de la estructura del cuerpo caloso	Agenesia Disgenesia Hipoplasia Normal	Nominal
Agrandamiento cisterna magna	Aumento del volumen de la cisterna magna	Si No	Nominal

## VII. MATERIAL Y METODOS

### VII.1 Tipo de estudio

Se realizará un estudio prospectivo de cohorte, observacional, para evaluar los hallazgos tomográficos de niños con diagnóstico clínico de microcefalia especificado por el médico referidor en la indicación del estudio de los pacientes que asisten al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana, en el periodo enero-junio del año 2017.

La adquisición de las tomografías de cráneo se realizará en un equipo multidetector de 16 cortes, General Electric, con secciones tomográficas de un milímetro de grosor, sin administración de medio de contraste en cortes axiales y reconstrucciones volumétricas.

### VII.2 Área de estudio

El estudio se realizará en el departamento de Tomografía del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. El mismo está ubicado en la Avenida Abraham Lincoln #2, esquina Avenida Independencia, Santo Domingo, República Dominicana. Está delimitado al norte por la avenida Independencia, al sur por la calle Paul P.Harris, al este por la avenida Abraham Lincoln y al oeste por la calle Horacio Vicioso (ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VII.3 Universo

Total de pacientes que acuden al Departamento de Tomografía del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral para la realización de estudio de tomografía de cráneo simple en el periodo enero junio 2017.

### VII.4 Población

Pacientes con antecedente clínico de microcefalia y tomografía de cráneo sin medio de contraste del Departamento de Tomografía del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

### VII.5 Muestra

Pacientes con antecedente clínico de microcefalia y tomografía de cráneo sin medio de contraste del Departamento de Tomografía del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral realizadas en el periodo enero-junio 2017.

### VII.6 Criterios

#### VII.6.1 Inclusión:

1. Estudio tomográfico de cráneo de pacientes menores de un año de edad clínicamente diagnosticados con microcefalia en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

2. Tomografía con datos sugestivos de infección intracraneal prenatal.

#### VII.6.2 Exclusión:

1. Estudio tomográfico de cráneo que no presente datos de infección intracraneal.

2. Tomografía de cráneo que no tenga antecedente clínico de microcefalia.

3. Tomografías de cráneo realizadas fuera del periodo de estudio.

4. Estudios realizados en pacientes mayores de un año de edad.

5. Estudio tomográfico que presente uso de medio de contraste.

## VII.7. Aspectos éticos

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes a la declaración Helsinki <sup>40</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del comité de ética de la universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como el Departamento de Enseñanza del Hospital Infantil Robert Reid Cabral, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recolección y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por el personal que labora en el centro de salud (Departamento de Radiología). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducido en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por claves asignadas y manejadas únicamente por la investigadora, las informaciones captadas se tomaron sin realizar ninguna alteración.

...

## VIII. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de número de casos de tomografías de cráneo según rango de edad en pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Edad (meses)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
< 1	8	17
1-3	15	32
4-6	17	36
7-9	7	15
10-12	0	0
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

En esta tabla se representa la distribución por edad de pacientes a quienes se les realizó una tomografía de cráneo, con antecedente de microcefalia, en el Hospital Infantil Robert Reid Cabral. En edades comprendidas entre cero y 12 meses de vida, la edad más frecuente fue el rango de 4-6 meses con un total de 17 casos, correspondiente a 36% de los casos estudiados. Ninguno de los casos estudiados fue mayor de 9 meses.

Tabla 2. Distribución de sexo de pacientes con tomografías de cráneo por microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Masculino	24	51
Femenino	23	49
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

De acuerdo al sexo más frecuente se obtuvo una distribución similar para ambos sexos con 24 de los casos correspondiendo al sexo masculino para un 51% y 23 casos al sexo femenino para un 49%, del total de 47 casos estudiados.

Tabla 3. Distribución mensual de casos con tomografías de cráneo por microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Mes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Enero	7	15
Febrero	8	17
Marzo	15	32
Abril	2	4
Mayo	5	11
Junio	10	21
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

Al estudiar la frecuencia mensual de casos con microcefalia a los cuales se les realizo tomografías de cráneo apreciamos que el mes con mayor número de casos fue el mes de marzo con un total de 15 casos correspondientes a 32% del total de casos. El mes de menor frecuencia es el mes de abril con un nuevo ascenso en la frecuencia de casos en el mes de junio donde se observaron 10 casos para un 21%.

Tabla 4. Distribución de hallazgos radiológicos de pacientes con tomografías de cráneo por microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Hallazgos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Calcificaciones	47	100
Desproporción cráneo facial	33	70
Ampliación de surcos y cisuras	35	74
Ventriculomegalia	41	87
Hipoplasia cerebelosa	11	23
Ampliación cisterna magna	17	36
Atrofia tallo cerebral	8	17
Alteración morfológica del cuerpo calloso	20	42

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

Se realizaron 47 tomografías de cráneo en fase simple, en pacientes con diagnostico clínico de microcefalia. En esta tabla se indica la frecuencia de los

hallazgos radiológicos encontrados donde las calcificaciones intracraneales estuvieron presentes en el 100% de los casos. En un segundo lugar de frecuencia estuvo la ventriculomegalia, con un total de 41 casos para un 87%. Las alteraciones morfológicas de fosa posterior representadas por hipoplasia cerebelosa, ampliación de cisterna magna y atrofia del tallo cerebral fueron las menos frecuentes con 23%, 36% y 17 % respectivamente.

Tabla 5. Frecuencia de alteraciones morfológicas según rango de edad en tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

Alteración Morfológica	Rango de edad (meses)					Total	%
	<1	1-3	4-6	7-9	10-12		
Calcificaciones	8	15	17	7	0	47	100
Desproporción cráneo facial	7	9	13	4	0	33	70
Ampliación de surcos y cisuras	6	12	12	5	0	35	74
Ventriculomegalia	8	13	15	5	0	41	87
Hipoplasia cerebelosa	4	3	4	0	0	11	23
Ampliación cisterna magna	5	4	8	0	0	17	36
Atrofia tallo cerebral	2	2	4	0	0	8	17
Alteración del cuerpo caloso	6	6	6	2	0	20	42

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

En la presente tabla se realizó un análisis comparativo de la frecuencia de las diferentes alteraciones morfológicas intracraneales de acuerdo a la edad del paciente. Exceptuando las calcificaciones intracraneales, que fueron el hallazgo más frecuente en todas las edades presente en el 100% de los casos. Es importante notar que en el grupo de 7-9 meses no se observaron alteraciones de la fosa posterior. Las alteraciones del cuerpo caloso fueron proporcionalmente más significativas en pacientes menores de 1 mes, con 75 % de los casos presentando esta alteración. De igual manera los hallazgos a nivel de fosa posterior fueron proporcionalmente mayores a menor edad.

Tabla 6. Distribución de hallazgos tomográficos según el sexo, en tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

Hallazgo tomográfico	Femenino		Masculino	
	n=23	%	n=24	%
Calcificaciones	23	100	24	100
Desproporción cráneo facial	14	60	19	79
Ampliación de surcos y cisuras	19	82	16	66
Ventriculomegalia	18	78	23	96
Hipoplasia cerebelosa	3	13	8	33
Ampliación cisterna magna	6	26	11	46
Atrofia tallo cerebral	2	8	6	25
Alteración del cuerpo calloso	8	34	12	50

Fuente: Departamento de Radiología – Hospital Infantil Robert Reid Cabral

De todos los hallazgos estudiados, cabe señalar que en el sexo femenino predominó la ampliación de surcos y cisuras con un 82%, mientras que en el sexo masculino fue más frecuente la presencia de ventriculomegalia, presente en el 96%. Esto exceptuando la presencia de calcificaciones que fue el hallazgo más común para ambos sexos. Se señala además que las alteraciones de la fosa posterior, que incluyen hipoplasia cerebelosa, ampliación de cisterna magna y atrofia del tallo cerebral tienen mayor incidencia en el sexo masculino en más del doble de los casos que el sexo femenino.



Tabla 7. Características radiológicas de las calcificaciones intracraneales de pacientes con tomografías de cráneo por microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Característica Radiológica</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Morfología	Puntiforme	24	51
	Lineal	19	40
	Distrófica	9	19
Lóbulo cerebral afectado	Frontal	29	62
	Parietal	16	34
	Temporal	8	17
	Occipital	0	0
	Todos los lóbulos	10	21
Localización	Cortical	11	23
	Subcortical	30	64
	Periventricular	6	13
	Ganglios Basales	18	38

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

En esta tabla se representan las características radiológicas de las calcificaciones intracraneales en tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral. Tomando en cuenta que este hallazgo estuvo presente en el 100% de los casos, como se describió en la tabla anterior, la morfología puntiforme fue la más frecuente, representado en 24 casos para un 51% de los casos. El lóbulo frontal fue el afectado por este hallazgo en 29 casos, para un 62% de los casos. No se observaron casos de calcificaciones aisladas a nivel de lóbulo occipital. La presencia de calcificaciones de manera global en todos los lóbulos estuvo presente en 10 casos correspondientes al 21%. Dentro del parénquima cerebral la localización subcortical fue la más frecuente con 64% para un total de 30 casos.

Tabla 8. Alteraciones morfológicas de la fosa posterior en de pacientes con tomografías de cráneo por microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Alteración</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Agrandamiento cisterna magna	15	32
Hipoplasia cerebelosa	13	27
Atrofia del tallo cerebral	9	19

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

Al evaluar las alteraciones de la fosa posterior, de las tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral se aprecia que el agrandamiento de la cisterna magna fue el hallazgo más frecuente con un total de 15 casos correspondientes a 32%. En menor frecuencia se encuentra la hipoplasia cerebelosa con 13 casos para un 27 % y la atrofia del tallo cerebral con 9 casos para un 19%.

Tabla 9. Alteraciones del cuerpo calloso según el sexo en tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Alteración</b>	<b>Frecuencia</b>				<b>Total general</b>	
	<b>Femenino</b>		<b>Masculino</b>		<b>n= 47</b>	<b>%</b>
	<b>n= 23</b>	<b>%</b>	<b>n=24</b>	<b>%</b>		
Hipoplasia	8	35	10	42	18	38.3
Agenesia	0	0	2	8	2	4.3
Normal	15	65	12	50	27	57.4
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

Se evaluaron las alteraciones del cuerpo calloso y su distribución por género. La presencia de un cuerpo calloso normal fue el hallazgo más frecuente. El sexo femenino no presento casos de agenesia del cuerpo calloso y solo dos casos del sexo masculino presentaron esta alteración, para un 8%.

Tabla 10. Valoración del grado de severidad de la microcefalia en tomografías de cráneo de pacientes que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017.

<b>Grado de severidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Leve	21	45
Moderado	15	32
Severo	11	23
<b>Total general</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Fuente: Departamento de Tomografía - Hospital Infantil Robert Reid Cabral

Se analizó el grado de severidad de la microcefalia de las tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral, tomando en cuenta un conjunto de alteraciones morfológicas para cada categoría. Fueron incluidos dentro del rango de Microcefalia leve los casos con presencia de calcificaciones subcorticales, ampliación de los surcos y cisuras y discreta ampliación de la cisterna magna. Se considera microcefalia severa la aparición de cambios estructurales pronunciados como patrón cortical simplificado a nivel de los hemisferios cerebrales, ventriculomegalia severa, hipoplasia significativa del cuerpo calloso, así como cambios significativos a nivel de fosa posterior tales como hipoplasia del cuerpo calloso y cerebelo. Se clasificaron como casos moderados aquellos en los cuales los cambios estructurales antes descritos estuvieron presentes en menos grado que los clasificados como severos.

Del total de 47 casos, 21 fueron clasificados como casos leves, para un 45%. Quince casos corresponden a grado de severidad moderado y once a casos severos.

## IX. ANALISIS Y DISCUSION

Luego de la evaluación de los resultados, procedemos a analizar y compararlos con los antecedentes expuestos, dando como consecuencia los siguientes aciertos:

El hallazgo radiológico más frecuente en las tomografías de cráneo simple de pacientes con antecedente de microcefalia que acudieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral fueron las calcificaciones intracraneales con un cien por ciento de los casos presentando esta característica.

Este dato es consistente con los hallazgos encontrados en la literatura, donde la principal causa de microcefalia son los procesos infecciosos en los cuales las calcificaciones intracraneales son la principal característica. Estos procesos infecciosos conforman el conocido acrónimo de complejo TORCHS por sus siglas. En segundo lugar el hallazgo más frecuente fue la ventriculomegalia.

Como fue publicado en el artículo "Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales" de la Sociedad Chilena de Infectología, publicado en el 2016 en la revista Chilena de Infectología se establece que la causa más frecuente fue la infección prenatal por Citomegalovirus (CMV).

La infección por CMV es incluso más frecuente que la mayoría de los defectos de nacimiento (síndrome de Down y espina bífida) y de las condiciones congénitas evaluadas en el tamizaje de recién nacidos, realizado en Estados Unidos y Europa, convirtiéndose, por ende, en la causa más común de infección congénita y afecta a 0.5-2% de los recién nacidos.

En dicha publicación las calcificaciones intracraneales fueron el hallazgo más característico en los casos de Toxoplasmosis, Citomegalovirus y virus de herpes simple.

La localización anatómica de las calcificaciones y de las alteraciones de la corteza cerebral ha recibido importancia ya que como fue publicado por la Dra

Vasco Aragão y colaboradores de Brasil en el artículo «*Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related to congenital infection and microcephaly: retrospective case series study*» publicado en 2016, se ha encontrado que los casos de microcefalia secundarios a virus Zika presentan alteraciones predominantemente en los lóbulos frontales, hallazgo que no es habitual en los casos de microcefalia secundaria a otras causas infecciosas. Sin embargo, en la publicación del New England Journal of Medicine del 2016 «*Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus*» las calcificaciones fueron más frecuentes en los lóbulos parietales en primer lugar, y los lóbulos frontales en segundo lugar.

La encefalitis herpética clásica compromete preferentemente el lóbulo temporal, aunque el compromiso puede afectar múltiples áreas cerebrales de acuerdo a la investigación de la Sociedad Chilena de Infectología.

En nuestra investigación la mayor cantidad de casos de calcificaciones intracraneales fue de localización frontal con un 62 %. Cabe destacar que ninguno de los casos presento calcificaciones aisladas a nivel occipital.

La localización de las calcificaciones dentro del parénquima cerebral también tienen importancia con relación al agente infeccioso determinado, de acuerdo a Barkovich y Raymund, quienes establecen que el Citomegalovirus es más frecuente la aparición de calcificaciones periventriculares y a nivel subcortical. Para la Rubeola y la Toxoplasmosis suele ser más frecuentes a nivel de los ganglios basales, mientras que para el herpes simple a nivel cortical.

De los casos presentados en esta investigación, las calcificaciones periventriculares estuvieron presentes en solo 6 casos para un 13%, mientras que a nivel subcortical se presentan en 30% de los casos para un 64%. La presencia de calcificaciones periventriculares es altamente sugestivo de infecciones por Citomegalovirus. Otra característica que es sugestiva de infecciones por CMV como agente causal de microcefalia es presencia de quistes a nivel temporal y zona germinal. En esta investigación no se

evidenciaron quistes intracraneales. En nuestra serie de casos la principal localización de las calcificaciones fue en la unión cortico medular seguida de localización a nivel de los ganglios basales.

Se podría inferir que gran parte de los casos estudiados podría corresponder a casos de virus Zika si tomamos en cuenta las características de las calcificaciones y de las alteraciones corticales que suelen predominar a nivel de lóbulos frontales. Sin embargo una sola característica morfológica no es suficiente para determinar el agente causal de la microcefalia. Dado que la microcefalia es una entidad con marcadas variaciones, habría que realizar estudios con determinación de pruebas de laboratorio que investiguen el agente causal.

En esta investigación no se cuenta con datos de laboratorio que puedan precisar la causa específica de microcefalia.

En un segundo lugar de frecuencia estuvo la ventriculomegalia, con un total de 41 casos para un 87%. Tomando en cuenta que la microcefalia corresponde por definición a una disminución volumétrica del cerebro, cabe esperar que dicho espacio sea sustituido por un aumento del espacio ventricular, así como del espacio subaracnoideo, comprendido por la ampliación de surcos y cisuras, presente en el 74% de los casos estudiados.

Cabe resaltar que los casos que no presentaron ampliación de surcos y cisuras, corresponden a casos en los cuales la superficie cerebral se encuentra plana o con escasas circunvoluciones correspondiente a 26 % de los casos evaluados. Sin importar si existía o no ampliación de surcos y cisuras, la mayoría de los casos presentaron alteraciones corticales sugestivos de trastornos de la migración neuronal pudiendo esto corresponder con casos de lisencefalia, patrón de giro simplificado, polimicrogiria y paquigiria.

La descripción exacta del tipo de alteración de la migración neuronal no puede ser especificada en el presente estudio, ya que este dato se valora mejor con el uso de Resonancia Magnética, como lo expresa Vasco Aragão en su

artículo donde se realizó un estudio comparativo utilizando tanto Tomografía computarizada como Resonancia Magnética. La presencia de malformaciones corticales puede ser útil a la hora de sospechar el agente causal de la misma ya que dichas malformaciones son sugestivas de infección por virus Zika, no así de Toxoplasmosis.

De los 47 casos estudiados no existe una frecuencia predominante de sexo siendo 51% de los casos masculino y 49% de los casos femeninos. Sería de interés realizar un estudio con mayor número de casos a fin de valorar si existe predominancia por algún género en casos de pacientes con microcefalia.

En la investigación presentada por Vasco Aragão en 2016, de casos de microcefalia y Zika se aprecia que de 23 casos 10 correspondieron al sexo femenino y 13 al sexo masculino, siendo esto una muestra muy pequeña para poder determinar predominancia de género por esta patología.

La edad media para la obtención de las tomografías de cráneo fue el rango de 4-6 meses, siendo el mes con mayor número de casos el mes de marzo, sin embargo los casos presentados durante este mes corresponden a una variedad de edades, por lo que no se puede determinar si corresponden a casos con infecciones adquiridas en un periodo de tiempo similar.

La desproporción craneofacial está definida como un conjunto de malformaciones que se producen por la fusión ósea precoz de una o varias suturas, lo que origina un crecimiento anómalo del macizo craneofacial. En los casos de microcefalia, este es un hallazgo muy frecuente ya que existe una inadecuada relación entre el crecimiento del cerebro y la bóveda craneana respecto al desarrollo de los huesos de la cara. En el artículo «*Radiological Characterization of Cerebral Phenotype in newborn Microcephaly Cases from 2015 Outbreak in Brazil*» publicado por Ramalho Rocha y colaboradores en el 2016 se demuestra que 63% de los casos estudiados presentó alineación inadecuada de los huesos del cráneo, evidenciado por un grado considerable

de angulación o superposición de huesos, promoviendo pérdida del aspecto convexo de la bóveda craneana.

En el presente estudio se encontró que el 70% de los casos presentó desproporción craneofacial, algunos de ellos con presencia de cubierta occipital, es decir, cuando el hueso occipital deja de articularse con los otros huesos del cráneo, que al no tener sutura en la línea media no se colapsa. Por lo general la piel puede ser redundante y se arruga sobre el cuero cabelludo.

El grado de severidad de microcefalia no se determina por la magnitud de la desproporción cráneo facial, ya que como se puede ver en la figura 4, distintos grados de severidad de microcefalia pueden presentar morfología craneal similar. Un paciente con una desproporción craneofacial poco significativa puede presentar una disminución de la masa encefálica marcada pero esta es sustituida por abundante líquido cefalorraquídeo dando un aspecto exterior menos severo de lo que realmente es. Es por ende muy importante la realización de tomografías simples a fin de valorar el grado de disminución de la masa encefálica.

Se evaluaron las alteraciones de fosa posterior entre las que se encuentran agrandamiento de cisterna magna, hipoplasia cerebelosa y atrofia del tallo cerebral. Los casos moderados podían presentar una de estas tres alteraciones de la fosa posterior mientras que los casos severos presentaron todas estas alteraciones. Fue consistente en el presente estudio la presencia concomitante de mega cisterna magna e hipoplasia de cerebelo. Sin embargo, en el estudio de Vasco Aragão la presencia de mega cisterna magna fue un hallazgo común, incluso en pacientes que no presentaron hipoplasia cerebelosa.

El grado de disminución volumétrica está establecido como una clasificación objetiva por parte del operador en leve, moderado y severo de acuerdo a la magnitud del conjunto de alteraciones morfológicas encontradas. El grado de severidad se considera un determinante pronóstico como lo establece la



Sociedad Chilena de Infectología en el artículo "Síndrome TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y pos natal."

Los cambios morfológicos detectados en las tomografías de cráneo sirven para determinar la disminución volumétrica del cerebro y los cambios anatómicos que implican mayor severidad. Del total de 47 casos en esta investigación, la mayoría, representada por 21 casos para un 45 % presento una microcefalia leve. El 21% fue severa y el resto de categoría moderada. En el artículo «*Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case study*» se describe como el grado de severidad de microcefalia es un indicador de mal pronóstico ya que a mayor severidad, menor función neuronal.

De ahí que la realización de estudios tomográficos sea de alta utilidad como valor diagnóstico y posiblemente pronóstico del desarrollo neurológico de cada paciente.

## **X. CONCLUSIONES**

Después de haber realizado la investigación sobre los hallazgos en tomografías de cráneo de pacientes con microcefalia que asistieron al Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el periodo enero – junio 2017 podemos concluir que:

1. El hallazgo más frecuente fueron las calcificaciones intracraneales, presente en el cien por ciento de todos los casos. La tomografía es por ende el método diagnóstico inicial ideal ya que es excelente al momento de identificación de calcificaciones, tanto en su localización como distribución a nivel del parénquima cerebral.

2. Las características morfológicas tanto de las calcificaciones como de las alteraciones de la corteza cerebral pueden ser útiles al momento de sugerir el posible agente causal de la misma. Si bien no son específicas, pueden servir como guía para sugerir una evaluación más detallada de cada caso en particular.

3. La tomografía puede valorar un conjunto de características que sirven para determinar el grado de severidad de la enfermedad. Dentro de estas características podemos incluir las alteraciones de fosa posterior, del cuerpo calloso, alteraciones a nivel de la corteza cerebral y presencia o no de ventrículomegalia.

4. La presencia de alteraciones de fosa posterior como atrofia del tallo cerebral, mega cisterna magna y atrofia del cerebelo se asocian con casos de microcefalia severa.

5. La alta incidencia de alteraciones a nivel del lóbulo frontal son sugestivas de posible etiología infecciosa secundaria al Virus del Zika, el cual presento un aumento de número de casos durante el año 2016.

6. El grado de severidad de la microcefalia no debe ser determinado solo por el aspecto morfológico externo de la bóveda craneana, ya que pacientes con

distintos grados de severidad, presentan desproporciones craneofaciales similares, por tanto, debe ser evaluado el parénquima cerebral con la tomografía y la evaluación del conjunto de características para poder determinar la severidad del mismo.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Tomando en cuenta que los estudios tomográficos evaluados en el presente estudio corresponden a pacientes con diagnóstico de microcefalia y que el cuadro clínico del paciente es vital para el médico radiólogo al momento de brindar un diagnóstico certero, recomendamos a los médicos referidores brindar datos clínicos más amplios sobre cada pacientes, tales como presencia o no de proceso infecciosos de la madre durante el embarazo o presencia o no de artrogriposis en el paciente.

La realización de una investigación más amplia en la cual se pueda evaluar estos hallazgos con múltiples métodos diagnósticos, tanto con tomografía como con resonancia magnética. Este hecho puede ampliar mucho más nuestros conocimientos acerca de las distintas alteraciones morfológicas intracraneales. Mientras que las calcificaciones son idealmente visualizadas con tomografía, otras características como los trastornos de la migración neuronal, son mejor evaluados con el uso de la resonancia magnética.

Dentro de las limitantes de la presente investigación está la falta de pruebas de laboratorios indicadoras de posibles agentes causales, así como imposibilidad para acceder a los expedientes médicos de cada paciente.

Sugerimos la realización de investigaciones más amplias donde se pueda determinar el agente causal de la microcefalia, a fin de poder determinar con certeza cuales hallazgos tomográficos son exclusivos de cada etiología en particular además de determinar el grado de severidad de la microcefalia y así poder elaborar guías de abordaje diagnóstico y pronóstico apropiadas para los distintos grados de severidad.

## XII. REFERENCIAS

1. Diccionario de Medicina Océano MOSBY. Barcelona: Grupo Océano; 2006. Microcefalia; p.881.
2. Benacerraf B. Ultrasound of fetal syndromes. 2da ed. Elsevier. Philadelphia: Elsevier, 2008 p.207.
3. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G, *et al.* Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33(2):191-216.
4. Vasco Aragao MF, Van der Linden V, Brainer-Lima AM, Ramos R, Rocha MA, Sobral P, *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016; 353:i1901.doi:10.1136/bmj.i1901.
5. Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port* 2015;28:p.670-80[online] Disponible en:<https://pdfs.semanticscholar.org/cb7c/a460e9806c03e099adacf66d1760e02c64fc.pdf>
6. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ult Obstet Gynecol.* 2016;47(1):p.6-7. doi:10.1002/uog.15831.
7. Calvet G, Aguiar R, Melo A, Sampaio S, de Filippis I, Fabri A, *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. [online] *The Lancet.* 2016;16:p653-60. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5) [Acceso 12 Mar. 2017].
8. Brasil P, Pereira M, Raja Gabaglia C, Ribeiro RM, Damasceno L, Wakimoto M, *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro –

Preliminary report. [online] *N Engl JMed.* 2016;375:2321-2334. doi:10.1056/NEJMoa1602412 [Acceso 4 Mar.2017]

9. Tang H, Hammack C, Ogden SC, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell.* 2016;18:p1-4.pmid:26952870.

10. OMS [sede web]. Infección por el virus de Zika — República Dominicana; 2016. [Acceso abril 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/27-january-2016-zika-dominican-republic/es/>

11. OMS [sede web]. Enfermedad por el virus del Zika. Nota descriptiva; 2016. [Acceso Sept 2016]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>

12. Zee c, Geng D, Go J, Kim P, Ahmadi J, Segall H. Procesos infecciosos e inflamatorios del Encefalo. En: Haaga J, Diagnostico por imagen del cuerpo humano. 5ta ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 153

13. Wikipedia [sede web]. Tomografía Axial Computarizada; 2016. [Acceso jun 2017]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/tomografia\\_axial\\_computarizada](https://es.wikipedia.org/wiki/tomografia_axial_computarizada)

14. Ortega M, Socolsky G. Godfrey Newbold Hounsfield: historia e impacto de la tomografía computada. *RAR.* 2012;76(4): p.331-341

15. de la Cerda Romero A. Feandalucia.ccoo.es [sede web]. Andalucía: feandalucia.ccoo.es; Equipos de Tomografía Computarizada. Disponible en: <https://www.feandalucia.ccoo.es/docuipdf.aspx?d=6375&s=> [Acceso May 2017].

16. de la Cerda Romero A. Equipos de Tomografía Computarizada. Federación de enseñanza de CC.OO.de Andalucía. Feandalucia.ccoo.es [sede web]. Andalucía: feandalucia.ccoo.es;. 5ta ed. 2009. Disponible en: <https://www.feandalucia.ccoo.es/docuipdf.aspx?d=6375&s=> [Acceso 10 Jun. 2017].

17. Mohan S, Rogan E, Batty R, Rghavan A, Whitby E, Hart A, et al. CT of the neonatal head. *Clinical Radiology.*2013;68(11):p.1155-1166.

18. Lubbe W, Kenner C. Neonatal Brain Development. [revista en internet] *Newborn and Infant Nursing Reviews*.2008; 8(4), p.166-168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151152>
19. Gilmore JH, Lin W, Gerig G. Fetal and neonatal brain development. [revista en internet] *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2046. Disponible en: DOI:10.1176/ajp.2006.163.12.2046
20. Paho.org. [sede web] Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación del virus Zika. paho.org;2017. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc...gid...](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc...gid...) [Acceso 14 Jul. 2017].
21. OMS. Microcefalia. [sede web]: Organización Mundial de la Salud; 2016 [acceso abril 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/es>
22. Clevelandclinic.org. Microcefalia. [sede web] Cleveland: Cleveland Clinic; [acceso jun 2017]. Disponible en: <http://www.clevelandclinic.org/health/sHIC/html/s9843.asp>
23. Blickman H. Radiología Pediátrica, Los Requisitos. 2da ed. Madrid: Harcourt Brace; 2015.
24. Hirsh M. Enfermedades Infecciosas: Citomegalovirus. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al.* Harrison principios de medicina interna. 6ta ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana Editores; 2006.p.1166-1170.
25. Osborn A, Salzman K, Jhaveri M, *et al.* Enfermedades del encefalo y sus cubiertas. En: *Neuroradiologia Diagnostica*. 2nd ed. Madrid: Mosby; 2012 p.674.
26. Osborn A, Salzman K, Barkovich A, *et al.* Diagnostico por Imagen, Cerebro. 2ed. Mexico:Marban; 2011.p. 59
27. Kasper L. Infección por Toxoplasma, En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al.* Harrison principios de medicina interna. 6ta ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana Editores; 2006.p.1378-1384.

28. Osborn A, Salzman K, Jhaveri M, *et al.* Enfermedades del encéfalo y sus cubiertas. En: *Neurorradiología Diagnostica*. 2nd ed. Madrid: Mosby; 2012 p.675
29. Haaga J, Dogra V, Forsting M, Gilkeson R, Ha H, Sundaram M, *et al.* TC y RM Diagnostico por imagen del cuerpo humano. 5ta ed. Barcelona: Elsevier; 2011 p.177.
30. Gershon A. Rubeola. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al.* Harrison principios de medicina interna. 6ta ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana Editores; 2006.p.1278-1280.
31. Osborn A, Salzman K, Jhaveri M, *et al.* Enfermedades del encéfalo y sus cubiertas. En: *Neurorradiología Diagnostica*. 2nd ed. Madrid: Mosby; 2012 p.676
32. Corey L. Virus del Herpes Simple. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al.* Harrison principios de medicina interna. 6ta ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana Editores; 2006.p.1151-1159.
33. Centanaro G, Pinzon O, Vega D. Imágenes en encefalitis herpética, Presentacion de un caso y hallazgos en tomografía axial computarizada. *Act Neurol Colomb*. 2004;20: 77-84.
34. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyys W, Barkovich J, Van der Linden H, Rolim E, *et al.* Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth-Brazil. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016; 65: 1-6
35. Vasco Aragao MF, Brainer-Lima AM, Holanda AC, van der Linden V, Vasco Aragao L, Silva Junior ML *et al.* Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without arthrogryposis. *Am J Neuroradiol* marzo. 2017; <http://dx.doi.org/103174/ajnrA5125>
36. Van der Linden V, Rolim E, Gomes O, van der Linden A, Vasco Aragao MF, Brainer-Lima A, *et al.* Congenital Zika síndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ* 2016;354:13899



37. Stokowsk L, Dobyns W. Algo mas que microcefalia: síndrome Zika congénito. Medscape. 2016 [artículo en internet] Disponible en: <http://espanol.medscape.com/verarticulo/5900784> [Acceso enero 2017].

38. CDC. Pruebas Diagnosticas para el virus del Zika. [documento en internet] <https://espanol.cdc.gov/enes/zika/hc-providers/types-of-tests.html> abril 2017 [Acceso mayo-junio 2017]

39. CDC. Cuidado prenatal. [documento en internet] <https://espanol.cdc.gov/enes/zika/hc-providers/pregnant-women/prenatal-care.html> [Acceso mayo 2017]

40. AMM. Declaración de Helsinki de la AMM- Principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos. Asociación Medica Mundial [documento en internet] <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>. [Acceso Julio 2017]

### XIII. ANEXOS

#### XIII.1 Cronograma

VARIABLE		TIEMPO
Selección de tema Sometimientoy aprobación	<b>2016</b>	Diciembre Enero
Búsqueda de referencias Elaboración de anteproyecto Revisión y aprobación del anteproyecto Ejecución de recolección de datos Tabulación y análisis de la información Redacción de informe final Revisión de informe Encuadernación Presentación	<b>2017</b>	Enero-Abril Mayo- Junio Julio Agosto Agosto Agosto Agosto Septiembre Septiembre

### XIII.2. Instrumento de recolección de datos

"HALLAZGOS EN TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE CRANEO DE PACIENTES CON ANTECEDENTE DE MICROCEFALIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA, ENERO-JUNIO 2017."

**Datos demográficos:**

Numero de formulario: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad al momento del estudio: \_\_\_\_\_

Fecha de estudio: \_\_\_\_\_

**Hallazgos Tomográficos:**

<b>Morfología de las Calcificaciones:</b>	<b>Lóbulo donde predominan</b>	<b>Localización:</b>
<input type="checkbox"/> Puntiformes	<input type="checkbox"/> Frontal	<input type="checkbox"/> Cortical
<input type="checkbox"/> Lineales	<input type="checkbox"/> Parietal	<input type="checkbox"/> Subcortical
<input type="checkbox"/> Distróficas	<input type="checkbox"/> Temporal	<input type="checkbox"/> Periventricular
	<input type="checkbox"/> Occipital	<input type="checkbox"/> Talámicas
	<input type="checkbox"/> Todos los lóbulos	<input type="checkbox"/> Ganglios Basales

**Desproporción cráneo facial:**  SI  NO

**Ampliación de surcos y cisuras:**  SI  NO

**Ventriculomegalia:**  SI  NO

**Hipoplasia cerebelosa:**  SI  NO

**Agrandamiento cisterna magna:**  SI  NO

**Atrofia del tallo cerebral:**  SI  NO

**Alteración morfológica**

**del cuerpo caloso:**

**Grado de microcefalia:**

Normal

Leve

Hipoplasia

Moderado

Agenesia

Severo

Nombre del encuestador: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

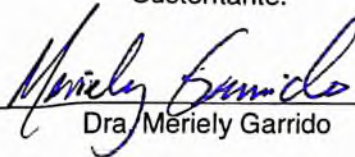
Fecha: \_\_\_\_\_

### XIII.3. Costos y recursos

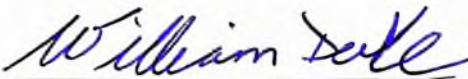
<b>Humanos</b>			
<b>1 sustentante</b>			
<b>2 asesores (clínico, metodológico)</b>			
<b>Equipos y Materiales</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio</b>	<b>Total</b>
<b>Papel Bond</b>	1 resma	250.00	250.00
<b>Papel Mastique</b>	1 resma	150.00	150.00
<b>Lápices</b>	2	10.00	20.00
<b>Borra</b>	unidades	20.00	20.00
<b>Boligrafo</b>	1 unidad	35.00	105.00
<b>Computador Hardware HP Pavilion g6: Intel Core i3 2.27GHz; 4GB RAM</b>	3 unidades		
<b>Impresora HP DeskJet Cartuchos tinta HP</b>			
<b>Software: Microsoft Windows 7 Microsoft Office 2007</b>	2 unidades		
<b>Información</b>			
<b>Adquisición de libros</b>	4	2850.00	11280.00
<b>Revistas</b>	unidades	0.00	
<b>Referencias bibliográficas (ver lista de referencias)</b>	40 unidades		
<b>Económicos</b>			
<b>Papelería (copias)</b>	1500 copias	1.0	1500.00
<b>Encuadernación</b>	6 informes	100.00	600.00
<b>Inscripción a curso de metodología</b>	1	3000.00	3000.00
<b>Inscripción anteproyecto</b>		10000.00	10000.00
<b>Transporte</b>			5000.00
<b>Imprevistos</b>			2000.00
<b>TOTAL</b>			33925.00

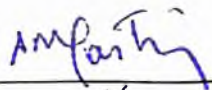
#### XIV. EVALUACIÓN

Sustentante:


  
Dra. Meriely Garrido

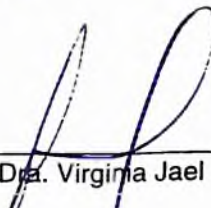
Asesores:

  
Dr. William Duke (metodológico)

  
Dra. Ana Rocío Martínez (clínico)

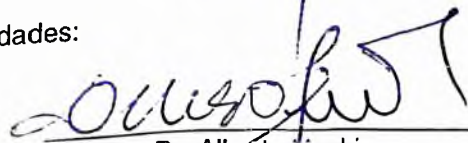
Jurados:


  
Dra. Lyudmila Gutierrez

  
Dra. Virginia Jael Perez

Autoridades:

  
Dra. Gilmaris Pockels  
Coordinadora Residencia Médica  
(Clínica Abreu)  


  
Dr. Alberto Hosking  
Jefe Departamento de Imágenes  
(Clínica Abreu)

  
Gerente de Enseñanza

  
Dra. Claridania Rodriguez  
Coord. Unidad Postgrado y Residencias Medicas  
(UNPHU)

  
Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la Salud  
(UNPHU)  


Fecha de presentación: 14/12/17

Calificación: 98