

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**



---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**SEROPREVALENCIA DEL VIRUS ZIKA EN MUJERES  
EMBARAZADAS DE UNA CLÍNICA DE YAUTEPEC**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**B I Ó L O G O**

P R E S E N T A:

**ISRAEL ARANDA JUÁREZ**

DIRECTOR:

**DR. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ ALÉMAN**

**CUERNAVACA, MORELOS**

**OCTUBRE, 2020.**

## ÍNDICE TEMATICO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	3
2.1 Enfermedad causada por virus Zika.....	3
2.2 Microcefalia .....	4
2.3 Síndrome de Guillain-Barré (SGB) .....	5
2.4 Cuadro Clínico Diferencial.....	6
<b>3. BIOLOGÍA DEL VIRUS ZIKA</b> .....	7
<b>4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN</b> .....	10
4.1 Mecanismo de transmisión vectorial .....	10
4.2 Ciclo de vida del mosquito Aedes aegypti.....	11
4.3 Mecanismo de transmisión sexual .....	11
4.4 Mecanismo de Transmisión Vertical .....	12
<b>5. DIAGNÓSTICO</b> .....	12
5.1 Métodos directos.....	13
5.2 Métodos indirectos (detección de anticuerpos) .....	13
<b>6. TRATAMIENTO</b> .....	14
<b>7. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	15
<b>8. ANTECEDENTES EXPERIMENTALES</b> .....	16
<b>9. JUSTIFICACIÓN</b> .....	18
<b>10. OBJETIVOS</b> .....	19
10.1 Objetivo general.....	19
10.2 Objetivos particulares .....	19
<b>11. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	20
11.1 Muestras biológicas .....	20
11.2 Prueba de ELISA virus Zika.....	21
11.3 Prueba de ELISA virus Dengue.....	22
11.4 Análisis estadístico .....	23
<b>12. RESULTADOS</b> .....	24
12.1 Población de Cuautla (referencia).....	24
12.2 Población de Yautepec.....	26

12.3 Prevalencia de Zika ajustada.....	27
12.4 Cuantificación de anticuerpos contra Zika .....	27
12.5 Cuantificación de anticuerpo contra Dengue.....	28
<b>13. DISCUSIÓN</b> .....	29
<b>14. CONCLUSIÓN</b> .....	34
<b>15. LIMITANTES</b> .....	34
15.1 Anexo1. Prueba (ELISA) indirecta Anti-virus Zika.....	35
15.2 Anexo 2. Prueba (ELISA) indirecta Anti-virus Dengue.....	37
<b>16. LITERATURA CITADA</b> .....	39

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Esquema de la posible transmisión del virus Zika a las células nerviosas corticales (tomada de Lugones & Ramírez, 2016).....	4
Figura 2.- Microcefalia por virus Zika (tomada de la CDC, 2016).....	4
Figura 3.- Síndrome de Guillain-Barré (SGB) causado por virus Zika y otras enfermedades virales que causan enfermedades (elaboración propia).....	5
Figura 4.- Estructura molecular del genoma del virus Zika (tomada de ViralZone).....	7
Figura 5.- Estructura molecular de una partícula del virus Zika (tomada de ViralZone).....	7
Figura 6.- Ciclo de replicación de un flavivirus (tomada de Del Ángel & Zárate, enero-marzo 2020).....	9
Figura 7.- Ciclo de transmisión vectorial (tomada de la CDC, mayo 2019).....	10
Figura 8.- Transmisión vertical del virus Zika (tomada de Coyne & Lazear, 2016).....	12
Figura 9.- Diagrama del proyecto de estudio .....	20

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Cuadro clínico diferencial entre virus Dengue, Chikungunya y Zika (tomada de Núñez et al, 2016).....	6
Tabla 2 Clasificación Taxonómica del virus Zika, virus del Dengue y virus de la Fiebre (tomada de ICTV).....	7
Tabla 3 Proteínas estructurales y no estructurales del virus Zika (tomada de Coronell-Rodríguez et al, 2016) .....	8
Tabla 4 Casos con mayor infección por virus Zika en mujeres embarazadas en México del periodo 2015-2019 (tomada de la DGE, 2020) .....	15
Tabla 5 Casos de menor infección por virus Zika en mujeres embarazadas en México del periodo 2015-2019 (tomada de la DGE, 2020) .....	15

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Índice de anticuerpos IgG de Zika, considerando el número de casos.....	24
Gráfica 2. Índice de anticuerpos IgG de Dengue, considerando el número de casos.....	25
Gráfica 3. Relación de índices de anticuerpos de tipo IgG de Zika y Dengue de muestras de mujeres embarazadas por serología (ELISA) .....	25
Gráfica 4. Índice de anticuerpos IgG de Zika, considerando el número de casos.....	26
Gráfica 5. Índice de anticuerpos IgG de Dengue, considerando el número de casos.....	27
Gráfica 6. Promedio de índices de anticuerpos IgG de Zika, considerando la coinfección con Dengue .....	28
Gráfica 7. Promedio de índice de anticuerpos IgG de Dengue, considerando la coinfección con Zika. ....	29

## 1. INTRODUCCIÓN

En “1967 la Organización Mundial de la Salud (OMS) describió los diferentes grupos de virus que existen en la naturaleza como arbovirus que son transmitidos por vectores artrópodos”, es decir insectos hematófagos como mosquitos que transmiten el virus cuando pican a un hospedador (humano o animal), una vez dentro el virus entra en el sistema circulatorio del hospedador infectado (World Health Organization: Arbovirus and human disease).

Los virus son considerados parásitos forzados debido a que necesitan de un hospedero para multiplicarse, es decir necesitan la maquinaria de las células a las cuales infectan para poder reproducirse dentro de ellas en el citoplasma (Lugones & Ramírez, 2016).

Los principales vectores artrópodos son los mosquitos, que transmiten enfermedades como Chikunguya, Dengue, Fiebre Amarilla y Zika. Maguiña & Galán-Rodas (2016), mencionan que “el virus Zika es un patógeno transmitido por un mosquito (familia *Flaviviridae*, del género *Aedes*), fue encontrado en el año de 1947 en monos Rhesus (de nombre científico *Macaca mulatta*) cuando se realizaban estudios y monitoreos sobre la enfermedad de la Fiebre Amarilla en los bosques de Zika en Uganda (África)”. Poco después en 1952 y 1960 se registraron los primeros brotes de casos de Virus Zika en seres humanos en Uganda y Republica Unida de Tanzania (Licourt & Saínez, 2018).

Más tarde, en 2007, se notificaron 14 casos de infección por Virus Zika en Brasil que no fueron reportados porque la enfermedad por virus Zika presentaba sintomatología similar a la enfermedad del virus Dengue. “En julio del 2015, en Brasil, se notificó una asociación entre el virus Zika y la microcefalia en niños” (Aspilcueta-Gho, Benites Villafane, Calderon Sanchez, & Calderon Yberico, 2017), ante esta situación en julio del 2015 Brasil notifico que tanto “la microcefalia como el síndrome de Guillain-Barré, son asociables al virus Zika” (Méndez Brito, Alcalde Rojas, González Gámez, & Fernández Toledo, 2017).

La infección provocada por virus Zika son de mayor importancia porque tienen un impacto de salud en las mujeres embarazadas (abortos, microcefalia y daños neurológicos) tanto al feto como al recién nacido en la primera o segunda semana de gestación (Lugones & Ramírez, 2016).

Aunque en un principio el virus Zika se encontró en África se ha expandido a la mayor parte del mundo desde Sudamérica hasta el pacífico encontrándose en regiones donde el Dengue ha sido endémico, además de zonas tropicales y latitudes templadas que son las condiciones ambientales para que el vector se propague con mayor facilidad (Méndez et al, 2017).

EL virus Zika en México y en Morelos tiene gran impacto en algunas poblaciones por las condiciones climáticas y ambientales que son favorables para el vector y su reproducción, además de que es un país propenso a desarrollar una epidemia debido a la presencia del vector *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* ya que también es el responsable de transmitir Dengue y Chikungunya (Rodríguez Medina, Pandal de la Peza, & Shrum, 2019).

Existen antecedentes de países que muestran la infección del virus Zika, en mujeres embarazadas como Colombia (Rodríguez-Morales, Patiño-Valencia, Villamil-Gómez, Alvarado-Socarras, & Jimenez-Canizalez, 2016) y Venezuela (OPS/OMS, 2016), mientras que en la República mexicana solo hay estudios en los estados de Chiapas, Oaxaca y Veracruz (Secretaría de Salud, 2016).

Sin embargo, en Morelos no hay estudios relacionados con la prevalencia de virus Zika en mujeres embarazadas, por lo tanto, este proyecto de estudio tiene como objetivo demostrar la presencia de virus Zika en mujeres embarazadas asintomáticas de Morelos y la presencia de reacción cruzada que tiene virus Zika contra virus Dengue.

Los métodos utilizados fueron pruebas serológicas las cuales tras la enfermedad detectan anticuerpos de inmunoglobulina de tipo IgG contra virus Zika y contra virus Dengue en muestras de suero de mujeres asintomáticas de la población de Yautepec.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Enfermedad causada por virus Zika

Licourt & Saínez (2018) afirman que la “Organización Panamericana de la Salud (OPS) mencionan que el virus Zika se transmite a través de la picadura de un mosquito infectado del género *Aedes aegypti*”, este vector es el mismo que transmite otras enfermedades como Dengue y Fiebre Amarilla, siendo solamente los mosquitos hembra los que puedan transmitir este virus y retenerlo tanto en sus glándulas salivales como en su aparato reproductor.

Esta enfermedad presenta un cuadro clínico clásico caracterizado por fiebre muy frecuente que dura de 2 a 7 días, dolor de cabeza, exantema, dolor de articulaciones de manos y pies (artralgia), dolor muscular (mialgia), (Hernández, 2016). “El periodo de incubación de esta afección es de 3 hasta 12 días” (Lugones & Ramírez, 2016), tras la picadura del mosquito, que se presenta entre el 60 y 80% de las infecciones asintomáticas, mientras que las personas sintomáticas tienen una enfermedad leve. Según la OPS/OMS (2018) una de cada cuatro personas infectadas desarrolla síntomas.

Sin embargo, los mayores riesgos de letalidad son para los productos de las mujeres embarazadas que se infectan por el virus Zika durante el primer y segundo trimestre de gestación, ya que es una etapa donde se está llevando a cabo la formación del sistema nervioso periférico del feto provocándole daños neurológicos y microcefalia al recién nacido., y el síndrome de Guillain-Barré que se da en adultos de ambos sexos (Coronell-Rodríguez et al, 2016).



## 2.2 Microcefalia

Es una enfermedad que provoca que la cara del recién nacido tenga un crecimiento normal, sin embargo, la circunferencia craneana y el cerebro, es decir la parte de la bóveda craneana donde está contenida el cerebro, tiene un retraso de evolución de manera anormal, desarrollando un trastorno psicomotor y daños intelectuales. Por lo tanto, los pacientes son incapaces de sentir, caminar, hablar y en algunos casos presentarán convulsiones y hasta parálisis cerebral (CDC, 2016), como se muestra en la (Figura 1).

Una vez que el virus del Zika entra en el torrente sanguíneo de las mujeres embarazadas se generará una infección sistémica, el virus atravesará la placenta e infectará al embrión, se cree que la transmisión se da por el cordón umbilical, que es donde el feto recibe oxígeno y nutrientes necesarios para su desarrollo, provocando daño en el sistema nervioso ya que este es inmaduro (Coronell-Rodríguez et al, 2016).

Las células diana del virus Zika son las “células progenitoras neuronales humanas (NPC, por sus siglas en inglés) ya que, al ser infectadas por las células de los mosquitos, las NPC son liberadas como partículas virales infecciosas que desregulará la transcripción, provocará la muerte celular y por lo tanto reducirán las NPC humanas” (Lugones & Ramírez, 2016), como se muestra en la (Figura 2).

Existen otras causas además de los virus que puede causar microcefalia como: infecciones, genética, intoxicaciones, desnutrición grave, exposición a sustancias dañinas durante el embarazo y placenta mal irrigada (CDC, noviembre 2016).

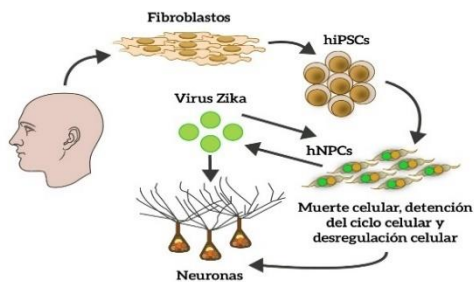


Figura 1.- Esquema de la posible transmisión del virus Zika a las células nerviosas corticales (tomada de Lugones & Ramírez, 2016)

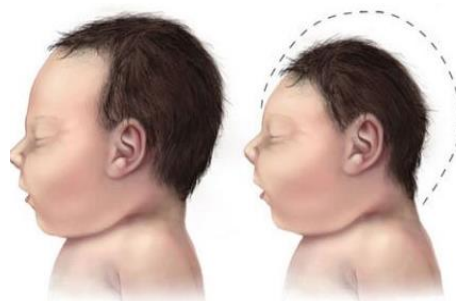


Figura 2.- Microcefalia por virus Zika (tomada de la CDC, 2016)

### 2.3 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Es una enfermedad que se presenta en personas de ambos sexos provocando trastornos neurológicos autoinmunes, es decir, el cuerpo se ataca a sí mismo, dañando las vainas de mielina de los nervios, la capa aislante que los recubre, dañando las neuronas, por lo tanto, será difícil para el cerebro transmitir señales de los nervios a la médula espinal y este al resto del cuerpo (Pacheco-Coral, 2017).

Las personas sentirán hormigueo en las piernas perdiendo la capacidad del movimiento, ausencia de reflejos y parálisis en los músculos que comenzarán en las piernas hasta llegar a los brazos y parar la respiración que puede ser fatal para la persona si no se da atención médica (Puga Torres, Padrón Sánchez, & Bravo Pérez, 2003).

Este síndrome se presenta junto a infecciones virales o bacterianas como: Zika, influenza, neumonía, herpes, VIH/SIDA y mononucleosis, tal como se muestra en la (Figura 3).

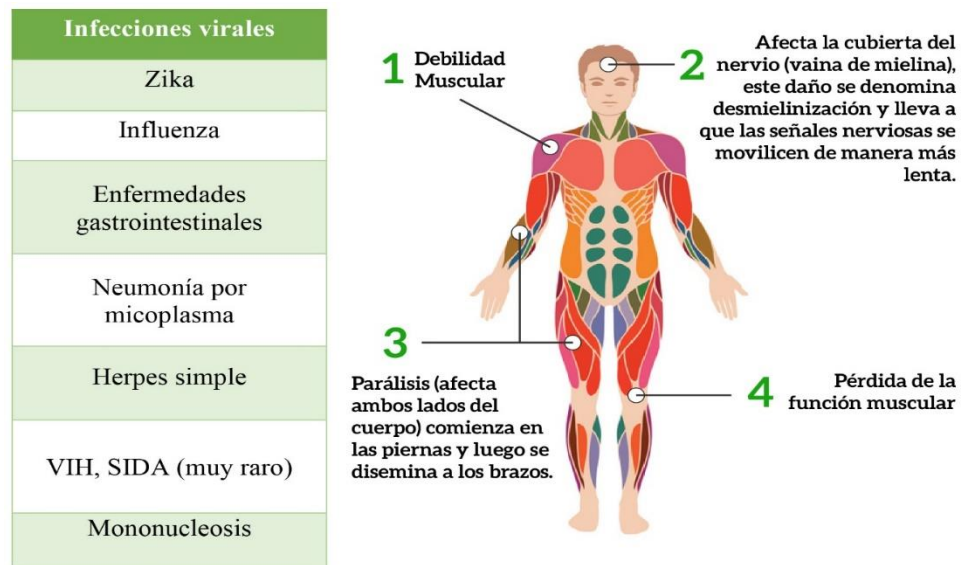


Figura 3.- Síndrome de Guillain-Barré (SGB) causado por virus Zika y otras enfermedades virales que causan enfermedades (elaboración propia)

## 2.4 Cuadro Clínico Diferencial

En la Tabla 1, se muestra los síntomas que presentan tres infecciones: Zika, Dengue y Chikungunya, las cuales son transmitidas al ser humano por la picadura del mosquito *Aedes* y presentan síntomas comunes, los cuales son: fiebre, mialgia (dolores musculares), artralgias (dolores de articulaciones), rash maculopapular (manchas rojas que causan inflamación en la piel), dolor retro-orbital (dolor detrás de los ojos) y linfadenopatías (hinchazón de los ganglios linfáticos), (Núñez, Vázquez, Beltran-Luque, & Padgett, 2016).

Zika y Chikungunya presentan conjuntivitis (ojos rojos e inflamación) y en el caso de Dengue presenta hemorragias, siempre y cuando una persona se contagie más de una vez por la picadura de un mosquito que transmita el virus del dengue tipo 2 (Núñez et al, 2016).

Tabla 1

*Cuadro clínico diferencial entre virus Dengue, Chikungunya y Zika*

Sintomatología	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgia	+++	++++	++
Artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Rash maculopapular	++	++	+++
Dolor retro-orbital	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++
Linfadenopatías	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia	+++	+++	0
Trombocitopenia	+++	+++	0
Hemorragias	+	0	0

Fuente: tomada de Núñez et al, 2016.

### 3. BIOLOGÍA DEL VIRUS ZIKA

Cabezas & García (2017) señalan que el “virus Zika pertenece a la familia flaviviridae, con genoma de RNA monocatenario (de cadena sencilla en sentido positivo) similar al virus Dengue y virus de la Fiebre” (Tabla 2).

Tabla 2

*Clasificación Taxonómica del virus Zika, virus del Dengue y virus de la Fiebre*

CATEGORÍA	TAXÓN
Dominio	Riboviria
Reino	Orthomaviridae
Filo	Kitrinoviricota
Clase	Flasuviricetes
Orden	Amarillovirales
Familia	Flaviviridae
Genero	Flavivirus

Fuente: tomada de ICTV

Licourt & Sainz (2018) señalan que “los viriones del virus Zika son pequeños, esféricos, cubiertos por una envoltura, generalmente es una membrana plasmática y la cápside es icosaédrica, el genoma viral consiste en una cadena sencilla RNA de 10,794 Kb en donde cada virus se traduce en un único polipéptido grande” que contienen “tres proteínas estructurales y siete proteínas no estructurales” que participan en la replicación, el ensamblaje y el antagonismo de la respuesta innata de la infección, (Figura 4, 5) y (Tabla 2).



Figura 4.- Estructura molecular del genoma del virus Zika (tomada de ViralZone)

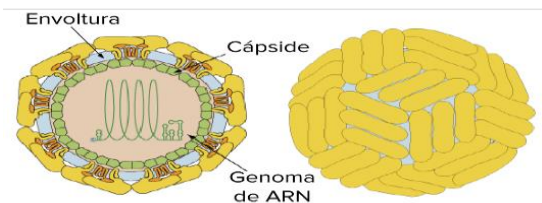


Figura 5.- Estructura molecular de una partícula del virus Zika (tomada de ViralZone)

Tabla 3

*Proteínas estructurales y no estructurales del virus Zika*

<b>Proteína estructural</b>	<b>Aminoácidos</b>	<b>Función</b>
Cápside (C)	105	Unión al ARN para formar la nucleocápside, durante la estabilización, conformación y secreción de la proteína E
Precursor de la membrana (PrM)	187	
Envoltura (E)	505	Receptor de adherencia, fusión a la membrana
<b>Proteína no estructural</b>		
NS1	352	Replicación viral
NS2A	217	Síntesis de ARN y ensamblaje viral
NS2B	139	
NS3	619	actúa como proteasa de serina. Posee helicasa ARN
NS4A	127	Replicación ARN
NS4B	255	Replicación ARN
NS5	904	Activación de metil transferasa y guaniltransferasa capping y síntesis de ARN. Polimerasa de ARN dependiente de ARN

Fuente: tomada de Coronell-Rodríguez et al, 2016.

Una diferencia entre un virus y un virión es que los virus son parásitos obligatorios porque dependen de un hospedero es decir requiere de la maquinaria de las células a las cuales infecta para su replicación en el interior de ellas, mientras que los viriones son partícula viral que se encuentra fuera de la célula huésped.

Durante su ciclo de replicación, “los viriones de flavivirus tienen tres estados principales: inmaduro, maduro y fusogénico, que son estados no infecciosos, infecciosos y vinculantes a la membrana del hospedador”. La proteína E estimula el sistema inmunológico y sintetiza anticuerpos neutralizadores. Además, es la única proteína estructural que interactúa con las moléculas receptoras de la membrana plasmática de la célula vulnerable, que favorece la endocitosis del virus a la célula (Velandia & Castellanos, 2011).

El virus Zika y el virus Dengue tienen una semejanza con respecto a sus proteínas del 45-55% y comparte características semejantes respecto a sus proteínas estructurales como la cápside, la envoltura y el precursor de membrana y sus proteínas no estructurales como NS1, NS3 y NS5 (Zaidi et al, 2019).

Además, Zaidi et al. (2019) señalan que “las moléculas de virus Zika NS1 están asociadas con las membranas intracelulares y de la superficie celular junto con la proteína E, induce respuestas de anticuerpos durante las infecciones por virus Zika”.

El primer paso para la replicación viral se da cuando el virus entra a la célula por endocitosis que ocurre por medio de interacciones entre la proteína viral E y los factores de adhesión celular con el arreglo que tiene la glicoproteína E y el medio ácido a la membrana viral se fusiona con la membrana endosomal y el sRNA es liberado en el citoplasma de la célula. El sRNA se traduce en una poliproteína para que después se diferencie en proteínas estructurales y no estructurales, las nuevas proteínas virales llevan el proceso de replicación viral en la superficie del retículo endoplasmático, una cadena de RNA es empaquetado en un virión inmaduro (del Ángel, 2009).

Estos viriones maduran en la red trans-golgi hasta la escisión de la proteína prM en proteína M, posteriormente las partículas virales son liberadas por exocitosis fuera de la célula, para volver a infectar otra célula y continuar con el ciclo de replicación viral, como se muestra en la (Figura 6) (Del Ángel & Zárate, enero-marzo, 2020).

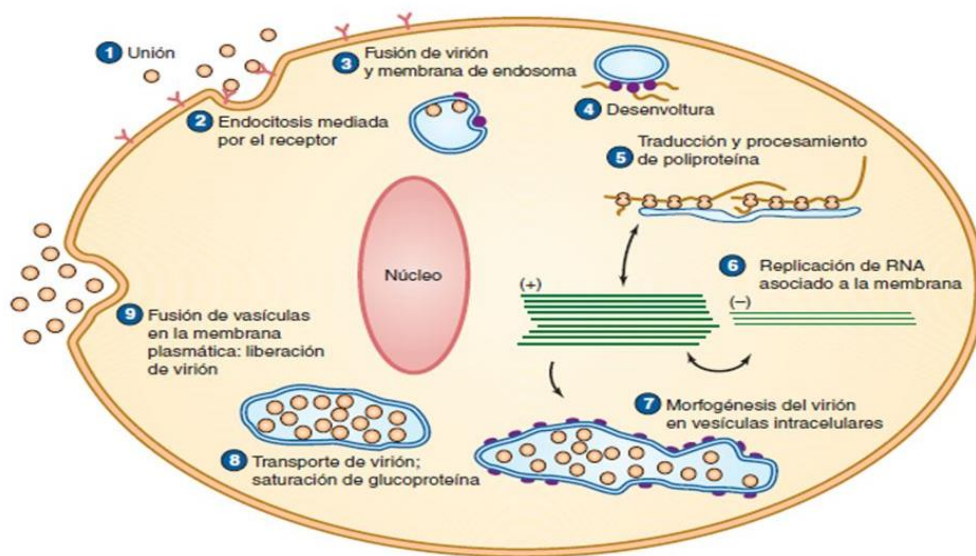


Figura 6.- Ciclo de replicación de un flavivirus (tomada de Del Ángel & Zárate, enero-marzo 2020)

## 4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Los mecanismos de transmisión son tres: vectorial, sexual y vertical. El principal es el vectorial, que se da por la picadura de un mosquito hembra infectado con el virus a partir de un hospedero virémico. Por transmisión vertical transplacentaria de una madre infectada a su hijo, y transmisión sexual que se origina a través del contacto con semen durante las relaciones sexuales (CDC, mayo 2019).

### 4.1 Mecanismo de transmisión vectorial

El mosquito hembra del género *Aedes aegypti* infectado pica a una persona con sus estiletes corta la piel y con su probóscide penetra a la piel e inyecta el virus Zika en el sistema circulatorio adquiriendo así el virus la persona susceptible (Lundquist & Kramer, mayo, 2018).

Cuando el mosquito hembra se vuelve a alimentar de una persona en fase viremica adquiere el virus y puede picar nuevamente a otra persona y transmitirle el virus, ya que “el virus infecta tanto las células del intestino medio como las glándulas salivales del mosquito” y cuando este pica a un hospedero transmite el virus a través de la saliva el cual se encarga de que la sangre no se pueda coagular y al mismo tiempo el vector se alimenta de la sangre del hospedador (Arredondo et al, 2016) como se muestra en la (Figura 7).

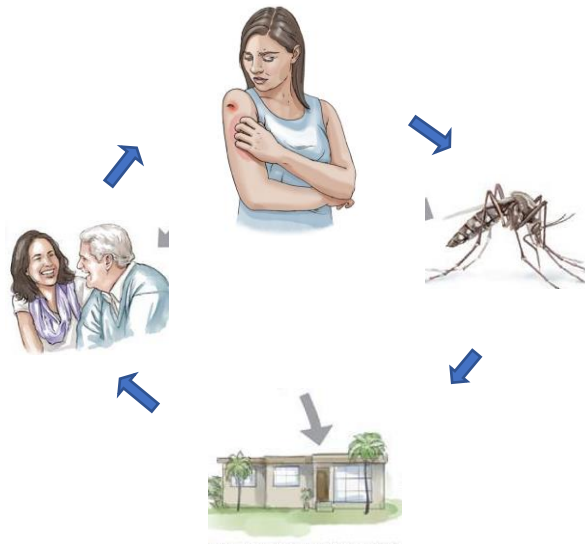


Figura 7.- Ciclo de transmisión vectorial (tomada de la CDC, mayo 2019)

Para prevenir la picadura de un mosquito la CDC (2019) recomienda que es necesario “utilizar repelentes contra insectos, ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, en las viviendas colocar mosquiteros en puertas y ventanas, así como evitar tener recipientes que almacenen agua debido a que son las condiciones ambientales para su propagación y utilizar larvicidas e insecticidas”.

De la misma manera la cenaprece (2016) señala que “las medidas preventivas para la infección de virus Zika era evitar la reproducción del vector y la exposición, evitar lugares infectados de mosquitos, tirar los depósitos de agua, para evitar la reproducción del mosquito vector, monitoreo de la resistencia a insecticidas, programas de control larvario y nebulizaciones es decir equipos montados para la aplicación espacial de insecticidas”.

#### **4.2 Ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti***

Los mosquitos hembra adultos depositan sus huevos en el agua o recipiente el cual presenta humedad donde hay un proceso de incubación e incluso estos huevos pueden sobrevivir fuera del agua hasta 8 meses, después salen las larvas de los huevos que viven en el agua, luego sigue la etapa de crisálida o pupa que dura de 2 a 3 días de donde sale el mosquito adulto con capacidad para volar. Por ultimo los mosquitos están listos para alimentarse de un hospedador por medio de la sangre y comenzar de nuevo su ciclo de vida (CDC).

#### **4.3 Mecanismo de transmisión sexual**

El hombre en fase viremica (hasta 62 días) puede transmitir el virus Zika por contacto sexual a su pareja a través del semen (Harrower et al, 2016). Estas personas pueden ser tanto asintomáticas como sintomáticas e inclusive desarrollar el Síndrome de Guillain-Barré (Puga et al, 2003).

Las medidas de prevención contra el contagio con este virus son el uso de preservativos (condón) o abstinencia sexual con su pareja, por al menos de 21 días a dos meses debido a la prolongación del virus en el semen (Hernández, 2016).



#### 4.4 Mecanismo de Transmisión Vertical

La transmisión ocurre cuando una mujer embarazada adquiere el virus e infecta al feto, lo cual se da por dos vías:

La primera vía es por transmisión transplacentaria, provocando infecciones congénitas en el feto; la segunda vía es durante el parto, por el contacto con las secreciones infectadas en el canal vaginal durante el parto, pudiendo ocasionar infecciones perinatales y microcefalia en el recién nacido (Lugones y Ramírez, 2016), como se muestra en la (Figura 8).

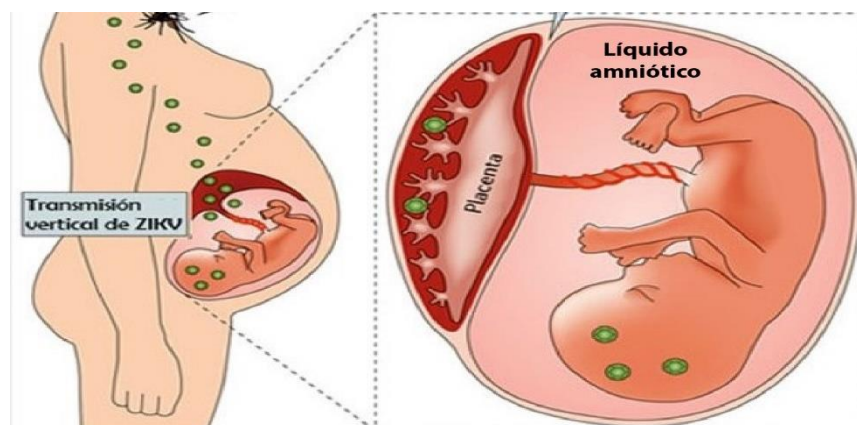


Figura 8.- Transmisión vertical del virus Zika (tomada de Coyne & Lazear, 2016)

Hasta el momento solo se monitorea al feto para saber en qué estado se encuentra.

### 5. DIAGNÓSTICO

Se cuentan con técnicas directas como detección de ácidos nucleicos por RT-PCR por sus siglas en inglés (La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) en muestras de sangre u otros líquidos corporales, como orina, saliva o semen. También hay técnicas indirectas que son pruebas serológicas que tras la infección por el virus Zika, en el organismo se detectan anticuerpos tipo IgM o IgG en suero, indicando si fue una infección recientemente, una infección pasada e inclusive por otro flavivirus (Núñez et al, 2016).

## **5.1 Métodos directos.**

Se realiza detectando ácido nucleico viral (RNA) o mediante el aislamiento del virus. La detección de ácido nucleico viral se hace mediante una prueba de RT-PCR, que generalmente amplifica un gen de la proteína no estructural NS1. La amplificación se realiza en muestras biológicas de sangre, orina y saliva, que se obtuvieron durante la fase aguda de la enfermedad. Este diagnóstico de laboratorio muestra si hay material genómico viral en el paciente, los resultados positivos indican la presencia de infección actual (Cabezas & García, 2017).

El aislamiento viral en cultivo se realiza mediante la técnica estándar de oro empleados para la propagación de los virus, el cultivo es obtenido de órganos de animales o humanos, estas células se disocian con tripsina, se adhieren y multiplican formando una capa fina de células llamadas (monocapas celulares). Estas monocapas son adheridas a un tubo que requiere de sustrato, amortiguador y pH, que al inocularse junto con la muestra del individuo infectado el virus es visible de 3 a 4 días para su identificación. Esta técnica tiene una sensibilidad y una especificidad muy alta, debido a que solo se amplifica el virus, aumenta la sensibilidad sin disminuir la especificidad, sin embargo, el proceso suele ser costoso y lento para el crecimiento del virus (Sandin, 2002).

## **5.2 Métodos indirectos (detección de anticuerpos)**

Para el diagnóstico serológico se utilizan estuches comerciales o caseros y detectan inmunoglobulina de tipo IgM, IgG o ambas. Las pruebas serológicas incluyen ensayos de inmunofluorescencia (IF) y de inmunoabsorción (ELISA) para detectar la presencia de anticuerpos específicos Anti-virus Zika (Méndez et al, 2017).

Es posible que se presenten reacciones serológicas cruzadas con otros flavivirus estrechamente relacionados, como el Dengue y la Fiebre Amarilla. Aunque Chikungunya no es un flavivirus, es común que se diagnostiquen junto con Zika y Dengue ya que presentan un cuadro clínico semejante (Núñez et al, 2016).

La primera muestra de suero se toma en la fase aguda después de la aparición de la enfermedad. Una segunda muestra se toma de 2 a 3 semanas después de la primera muestra.

Las pruebas serológicas pueden ser positivas (IgM) a partir del día 5-6 tras el establecimiento del cuadro clínico (Méndez et al, 2017).

Las técnicas serológicas detectan anticuerpos específicos de tipo IgM para confirmar la infección aguda e IgG infección crónica del virus Zika. Los anticuerpos IgM se detectan durante los primeros 2 a 3 meses posteriores a la infección, los niveles de IgM son más altas en las infecciones primarias que las secundarias. Los anticuerpos IgG tardan más tiempo en aparecer indicando posiblemente una infección pasada por algún flavivirus (Cabezas & García, 2017).

Es necesario poner de manifiesto un aumento del título de anticuerpos en muestras pareadas, con un intervalo de diferencia entre una a dos semanas.

En el caso específico de recién nacidos, una disminución de anticuerpos nos indica que no está infectado y que adquirió los anticuerpos maternos, mientras que el aumento de anticuerpos indica que el recién nacido tiene una infección viral.

## **6. TRATAMIENTO**

No existe hasta el momento alguna vacuna o medicamentos específicos para prevenir o tratar la infección por el virus Zika, para tratar los síntomas se recomienda: “ingerir líquido constantemente, reposar, tomar paracetamol para controlar la fiebre, el dolor de cabeza” y tomar un antihistamínico como dexametasona para la irritación o enrojecimiento ocular (Méndez et al, 2017).

No se recomienda el uso de la aspirina, ibuprofeno o naproxeno, por el riesgo de que la persona llegue a presentar hemorragias ya que es difícil diferenciar el Zika de Dengue desde una perspectiva clínica (CDC, mayo 2019).

## 7. EPIDEMIOLOGÍA

Los casos sintomáticos y confirmados por virus Zika a nivel poblacional son los que se reportan en la Dirección General de Epidemiología (DGE).

De acuerdo con los datos de la DGE en el periodo 2015-2019 hay un total de 7,135 casos de infección en mujeres embarazadas, los estados de mayor y menor infección por virus Zika se presentan en la (tabla 3) y (tabla 4).

Tabla 4

*Casos con mayor infección por virus Zika en mujeres embarazadas en México del periodo 2015-2019*

<b>Estado</b>	<b>Casos Confirmados</b>
<b>Yucatán</b>	<b>926</b>
<b>Veracruz</b>	<b>888</b>
Tamaulipas	692
Nuevo León	679
Chiapas	662
Guerrero	481
San Luis Potosí	418
Nayarit	383
Quintana Roo	334
<b>Morelos</b>	<b>329</b>
Tabasco	287

Fuente: tomada de la DGE, 2020.

Tabla 5

*Casos con menor infección por virus Zika en mujeres embarazadas en México del periodo 2015-2019*

<b>Estado</b>	<b>Casos Confirmados</b>
Sinaloa	79
Puebla	72
Campeche	55
Sonora	28
Michoacán	21
Baja California Sur	12
Querétaro	5
México	4
Durango y zacatecas	1

Fuente: tomada de la DGE, 2020

## 8. ANTECEDENTES EXPERIMENTALES

En Colombia se realizó un estudio de prevalencia en mujeres embarazadas de una edad entre 20 a 34 años de edad mediante pruebas de laboratorio (RT-PCR) obteniendo una prevalencia de 18.61% de una población de 8,890 mujeres embarazadas, siendo vulnerables las mujeres de bajo nivel económico y educativo, como factor de riesgo de la población fue la presencia del mosquito transmisor, (Rodríguez et al, 2016).

En Venezuela se realizó un estudio de prevalencia en una población donde se analizó 226 muestras de mujeres embarazadas con sospecha de infección por virus Zika, de las cuales 153 muestras fueron positivas a virus Zika con una prevalencia de 67.7%. (OPS/OMS, 2016).

En México en el año 2016 se realizó un estudio de prevalencia de una población de 80 casos confirmados por infección a virus Zika mediante pruebas de laboratorio RT-PCR, los cuales 6 casos corresponden a mujeres embarazadas, 4 en el estado de Chiapas, 1 en Oaxaca y 1 en Veracruz con una prevalencia de 7.5%. (secretaria de salud, 2016).

En un hospital de Chiapas, México se realizó un estudio de infección por virus Zika en mujeres gestantes entre 23 a 41 años de edad durante el periodo 2016-2017. De una población de 60 pacientes de las cuales 49 mujeres presentaron infección por virus Zika, por (RT-PCR) con una prevalencia de 81.7%. (Cortez et al, 2018).

Además, Cortez et al, (2018) realizaron pruebas serológicas para descartar otras enfermedades virales como Dengue y Chikunguya resultando ambas pruebas negativas. Así mismo obtuvieron los síntomas y el trimestre de gestación en las que se infectaron las gestantes, obteniendo que 16 mujeres cursaban el primer trimestre de embarazo, 19 el segundo y 14 el tercer trimestre. “Los síntomas más comunes encontrados fueron fiebre, exantema conjuntivitis, dolor retroocular, prurito, mialgia y artralgia y con menor frecuencia diarrea, adenomegalia, disnea y escalofríos”.

En una población de México del año 2019, se realizó un estudio para evaluar la reactividad antigénica cruzada de anticuerpos IgG e IgM en pruebas serológicas de estuches comerciales ELISA Euroimmun y ELISA Panbio basada en la proteína no estructural NS1 del virus Zika y virus Dengue en muestras diferentes de sueros recolectados en la fase aguda <7 días, al inicio de la enfermedad 7-10 días y después de 21 días (Zaidi et al, 2019).

Cabe mencionar que las proteínas estructurales y no estructurales tanto del virus Zika como del virus Dengue se asemejan entre un 45 y 55% con respecto a la estructura de la cápside, la envoltura, el precursor de membrana, la proteína NS1, NS3 y NS5 (Zaidi et al, 2019).

Zaidi et al, (2019), señalaron que cuando virus Zika y virus Dengue son positivos hay un 39% de anticuerpos IgG contra virus Zika en muestras de fase aguda <7días y que después de 7-10 días hay un aumento de anticuerpos del 93%, mientras que cuando la prueba es positiva para virus Zika, negativa para virus Dengue en la fase aguda hay un 0% y un 14% de muestras de 7-10 días de anticuerpos IgG contra virus Zika y los anticuerpos IgM positivos a virus Zika, y a virus Dengue en la fase aguda, las muestras tendrán un 7% y un aumento de 46% de muestras de pacientes de 7-10 días.

## 9. JUSTIFICACIÓN

Los efectos más importantes del Zika se han observado en mujeres embarazadas que cursan los primeros trimestres de gestación ya que puede provocar microcefalia con daños neurológicos en el feto y en el recién nacido (Coronell-Rodríguez et al, 2016). El diagnóstico se realiza con métodos moleculares como RT-PCR o métodos serológicos para detectar anticuerpos IgM e IgG (Núñez et al, 2017).

Sin embargo, es difícil diagnosticar solo por la clínica si una persona presenta una enfermedad ocasionada por Zika, Dengue o Chikungunya ya que estas enfermedades virales presentan características clínicas similares (Núñez et al, 2016).

Por otra parte, la información actual se basa principalmente en casos sintomáticos, dejando fuera los asintomáticos y subestimando su prevalencia real y la magnitud de la infección por Zika entre mujeres embarazadas de México (DGE, 2020).

En base a los antecedentes se muestra la infección por el virus Zika, en estudios presentados en países como Colombia (Rodríguez-Morales et al, 2016) y Venezuela (OPS/OMS, 2016), mientras que en la República Mexicana se han reportado Prevalencias en mujeres embarazadas en Chiapas, Oaxaca y Veracruz (Secretaria de Salud, 2016).

Sin embargo, en el estado de Morelos hasta la fecha no se han realizado estudios específicos para detectar la presencia del Virus Zika en gestantes, por lo tanto, este estudio tiene como “objetivo demostrar la presencia de Zika en mujeres embarazadas asintomáticas de Morelos y la presencia de reacción cruzada contra virus Dengue”

## **10. OBJETIVOS**

### **10.1 Objetivo general**

Determinar la seroprevalencia del virus Zika en mujeres embarazadas de una clínica de Yautepec en el periodo 2018-2019.

### **10.2 Objetivos particulares**

Conocer la magnitud de la reacción cruzada de anticuerpos IgG de mujeres embarazadas contra virus Zika y virus Dengue.

Identificar anticuerpos IgG contra virus Zika y virus Dengue en muestras de mujeres embarazadas de Yautepec en el año 2018-2019.



## 11. MATERIAL Y MÉTODOS

En la Figura 9, se presenta el diagrama general del proyecto, que se basa en muestras de dos grupos poblacionales Cuautla (referencia) y Yautepec, a las que se les realizaron dos pruebas de ELISA para la detección de anticuerpos IgG anti virus Zika y virus Dengue y posteriormente se llevó a cabo un análisis estadístico para obtener la prevalencia de Zika y Dengue, así como la magnitud de reacción cruzada que presenta Dengue con Zika.

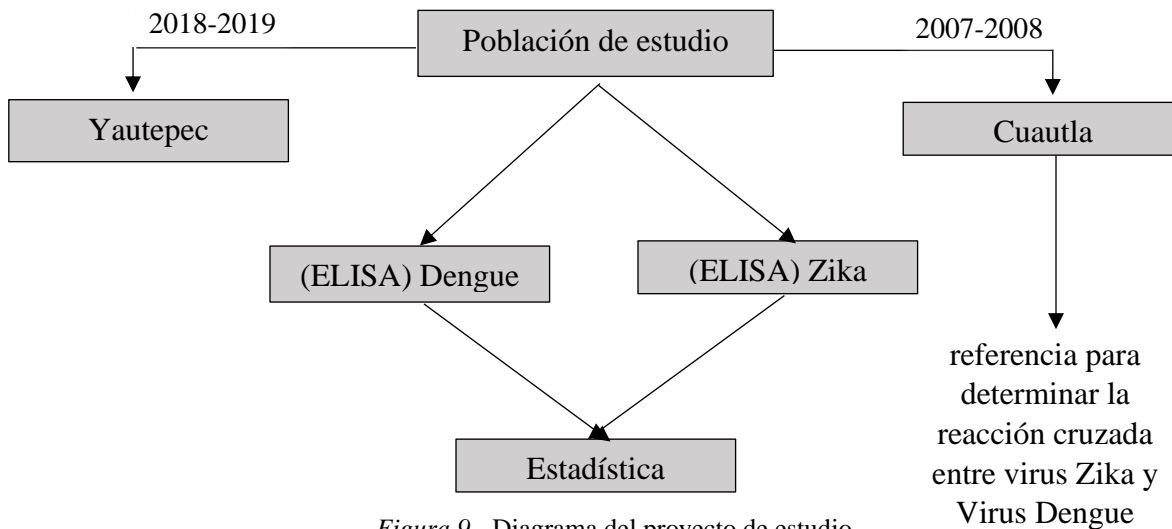


Figura 9.- Diagrama del proyecto de estudio

### 11.1 Muestras biológicas

Se procesaron muestras de suero de mujeres embarazadas con edades de 10-40 años de la población de Cuautla durante los años 2007-2008, que se mantenían a una temperatura de -20°C, estas son muestras originalmente se obtuvieron para un estudio sobre sífilis materna y congénita en cuatro Hospitales Generales del Estado de Morelos: Hospital de Cuautla (Dr. Mauro Belaunzaran Tapia), Hospital de Axochiapan (Ángel Ventura Neri), Hospital de Tetecala (Dr. Rodolfo Becerril de la Paz) y Hospital de Jojutla (Dr. Ernesto Meana San Román).

Es importante recalcar que las 273 muestras de suero de mujeres embarazadas eran con las que se contaban y se obtuvieron cuando la infección por Zika aún no se reportaba en nuestro país.

Por otra parte, también se procesaron muestras que están anidadas en un proyecto sobre microbiota e infecciones de transmisión sexual entre adolescentes embarazadas. Durante el periodo 2018-2019, con edades de 10-24 años. Las muestras se han mantenido a  $-20^{\circ}\text{C}$  que corresponden a la población de Yautepec con 184 muestras que son con las que se contaban.

## **11.2 Prueba de ELISA virus Zika**

Esta prueba es para la detección de anticuerpos IgG para el virus de Zika. Se utilizó el estuche comercial de la marca EUROIMUN Anti-virus Zika IgG, la placa esta recubierta por un antígeno que es la proteína no estructural NS1 recombinante del virus Zika, a la placa se le agregaron 100  $\mu\text{l}$  de control positivo, negativo y del calibrador 2 compuesta por una IgG de conejo que me indicará si la muestra será positiva o negativa a virus Zika, para las muestras biológicas se utilizó una dilución 1:101.

La placa se incubó a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora en donde habrá una reacción antígeno-anticuerpo, se realizaron tres lavados con PBS un detergente que ayuda a quitar todos los anticuerpos que no reaccionaron, luego se agregaron 100  $\mu\text{l}$  de conjugado enzimático marcado con peroxidasa que tiene la función de que se peguen solo los anticuerpos IgG del suero al antígeno de la placa y se incubó a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, nuevamente se realizaron tres lavados con PBS.

Posteriormente a cada pozo se le agregaron 100  $\mu\text{l}$  de sustrato compuesta de dos soluciones TMB y  $\text{H}_2\text{O}_2$ , estas soluciones harán que la placa cambie de color debido a que el  $\text{H}_2\text{O}_2$  se oxida e incubó a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, la placa se protegió de la exposición directa de la luz solar ya que la solución es sensible.

Finalmente se agregó 100  $\mu\text{l}$  de solución de paró en cada pocillo compuesta por  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.5M para detener la reacción y se leyó en el espectrofotómetro de placas de ELISA de la marca NorthWest Supply a una longitud de onda de 450nm y 620nm que son las frecuencias que indica el estuche comercial (ver Anexo 1).

A partir del cálculo de la razón o el índice de anticuerpos las muestras se clasificaron como positivas tal como lo recomienda el estuche comercial si son mayores a 1.1, indicándonos que hay contacto con el agente patógeno, mientras que las muestras negativas tendrán una razón menor a 0.8.

### **11.3 Prueba de ELISA virus Dengue**

Se utilizó el estuche comercial de la marca EUROIMUN Anti-virus Dengue IgG, para la detección de anticuerpos IgG contra virus dengue. La placa está recubierta con antígeno de virus Dengue purificados, a la placa se le agregó 100 µl de control positivo, negativo y del calibrador 2 compuesta con un anticuerpo IgG de conejo que me indicará si la muestra será positiva o negativa a virus Dengue, para las muestras biológicas se utilizó una dilución 1:101.

La placa se incubó a 25°C durante 30 minutos donde habrá una reacción antígeno-anticuerpo, se realizaron tres lavados con PBS un detergente que quita todos los anticuerpos que no reaccionaron, luego se agregó 100 µl de conjugado enzimático marcado con peroxidasa que tiene la función de que se peguen solo los anticuerpos IgG del suero al antígeno de la placa y se incubó a 25°C durante 30 minutos, nuevamente se realizaron tres lavados con PBS.

Posteriormente se agregaron a cada poza 100 µl de sustrato compuesta de dos soluciones TMB y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, estas soluciones harán que la placa cambie de color debido a que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se oxide e incubó a 25°C durante 15 minutos, la placa se protegió de la exposición directa de la luz solar debido a que la solución es sensible.

Finalmente se agregó 100 µl de solución de paró en cada pocillo compuesta por H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5M para detener la reacción y se leyó en el espectrofotómetro de placas de ELISA de la marca NorthWest Supply a una longitud de onda de 450nm y 620nm que son las frecuencias que indica el estuche comercial (ver Anexo 2).

A partir del cálculo de la razón o el índice de anticuerpos las muestras serán positivas tal como lo recomienda el estuche comercial si son mayores a 1.1, indicándonos que hay contacto con el agente patógeno, mientras que las muestras negativas tendrán una razón menor a 0.8.

#### 11.4 Análisis estadístico

Para obtener la prevalencia de las muestras de Cuautla y Yautepec se utilizó la siguiente fórmula.

$$\frac{\text{Número total de casos positivas}}{\text{Número total de casos de la población de estudio}} \times 100$$

Se realizó un análisis en base a los índices de anticuerpos de tipo IgG, tanto de virus Zika como de virus Dengue, con cortes de 0-0.2, 0.2-0.4, 0.4-0.6, 0.6-0.8, 0.8-1, 1-2 y de 2.1-3.2 con respecto al número de casos y porcentaje que representan. Este análisis se realizó, tanto para la población de Cuautla del año 2007-2008 como para la población de Yautepec del año 2018-2019.

Se obtuvieron los promedios de índices de anticuerpos IgG contra virus Zika y contra virus Dengue de las muestras de Yautepec del año 2018-2019, con respecto al tipo de resultado de las muestras: positivas, negativas, tanto para Zika positivo como para Dengue. Se evaluaron las diferencias de promedios que hay entre ellos mediante la prueba de comparación de medidas (t-student).

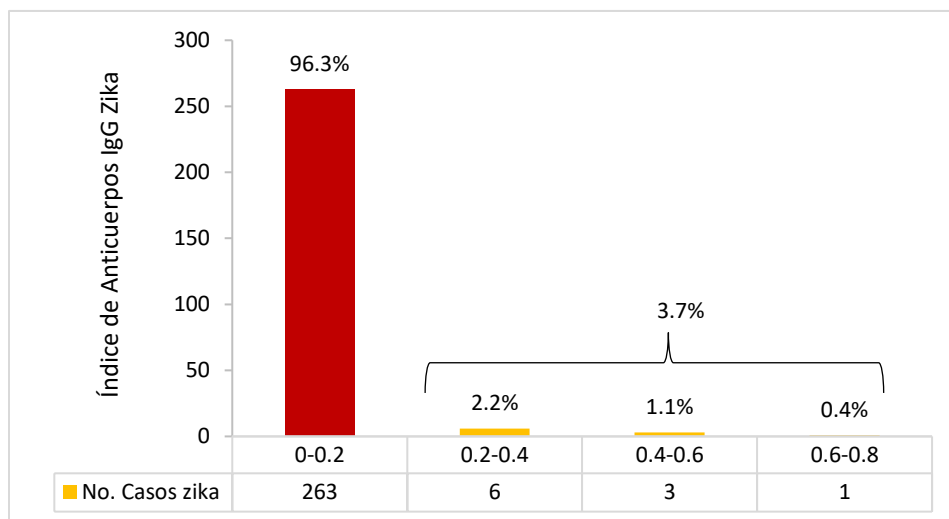
Considerando las muestras de Cuautla de los años 2007-2008, se estimó la reacción cruzada, muestras que presentaron reactividad en la prueba de anticuerpos contra virus Zika. Con este porcentaje, se ajustó la prevalencia de anticuerpos contra virus Zika en la población de Yautepec del 2018-2019.

## 12. RESULTADOS

### 12.1 Población de Cuautla (referencia)

Se analizaron 273 muestras de suero de mujeres embarazadas de la población de Cuautla de los años 2007 y 2008 con edades de 10-40 años debido a que eran las muestras con las que se contaban para conocer la reactividad cruzada entre virus Zika y virus Dengue.

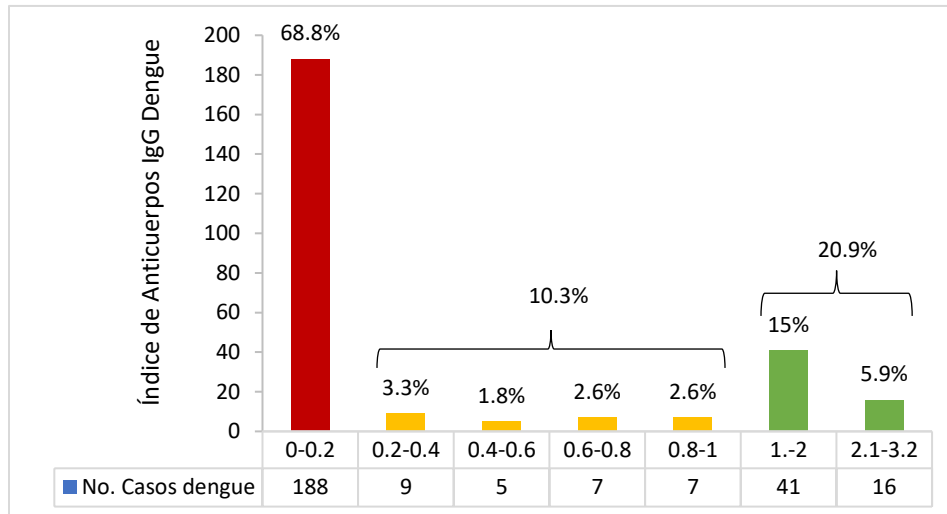
La prevalencia para el virus Zika fue de 0%, sin embargo, a 10 muestras se les detectó baja reactividad que representan 3.7% de las muestras. De estas 10 muestras, 6 muestras tuvieron un índice de anticuerpos de 0.2-0.4, 3 muestras de 0.4-0.6 y 1 muestra de 0.6-0.8, tal como se presenta en la Gráfica 1. El resto de las muestras que representan el 96.3% son claramente negativas.



**Gráfica 1.-** Índice de anticuerpos IgG de Zika, considerando el número de casos.

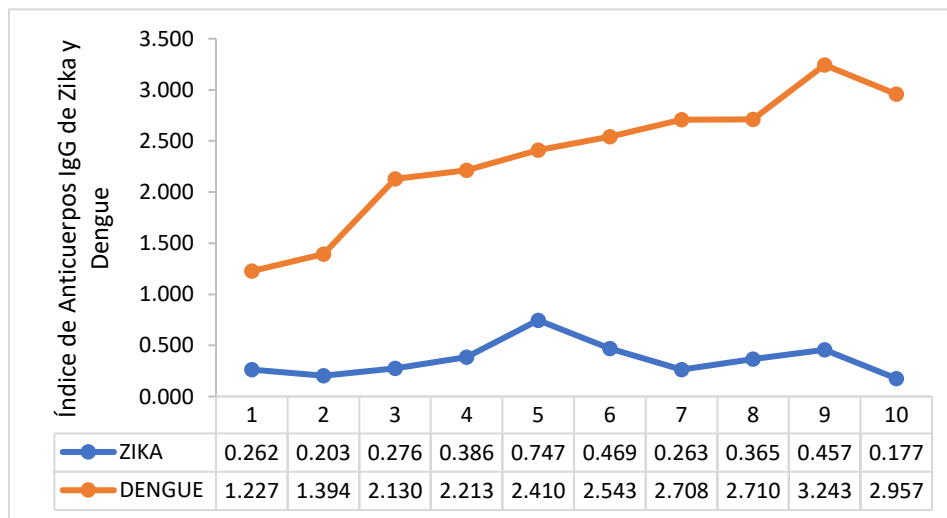
La prevalencia de anticuerpos contra el virus Dengue fue de 20.9%. En el extremo izquierdo de la gráfica 2 se presenta un índice de anticuerpos de 0-0.2 con un 68% de muestras negativas, los índices de anticuerpos de 0.2 a 1.0 representan el 10.3%

se consideran también negativos, aunque con cierta reactividad contra Dengue y el resto de las muestras son los casos positivos que presentan un índice de 1-2 y de 2.1-3.2, siendo el 20.9%.



**Gráfica 2.-** Índice de anticuerpos IgG de Dengue, considerando el número de casos.

La gráfica 3. muestra la relación que hay entre el índice de anticuerpos IgG de virus Zika y el índice de anticuerpos IgG de virus Dengue entre las 10 muestras que detectaron con una baja reactividad contra virus Zika (índices de anticuerpos de 0.2-0.8). El color azul muestra los resultados de Zika y de color rojo el resultado de virus Dengue. Los 10 casos con una baja reactividad contra virus Zika, presentaron un valor positivo contra virus Dengue.

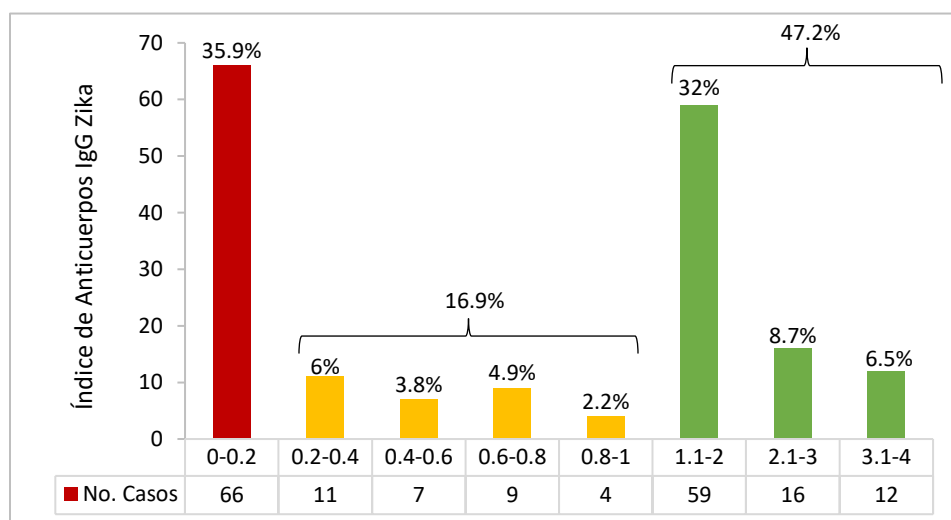


**Gráfica 3.-** Relación de índices de Anticuerpos de tipo IgG de Zika y Dengue de muestras de mujeres embarazadas por serología (ELISA).

## 12.2 Población de Yautepec

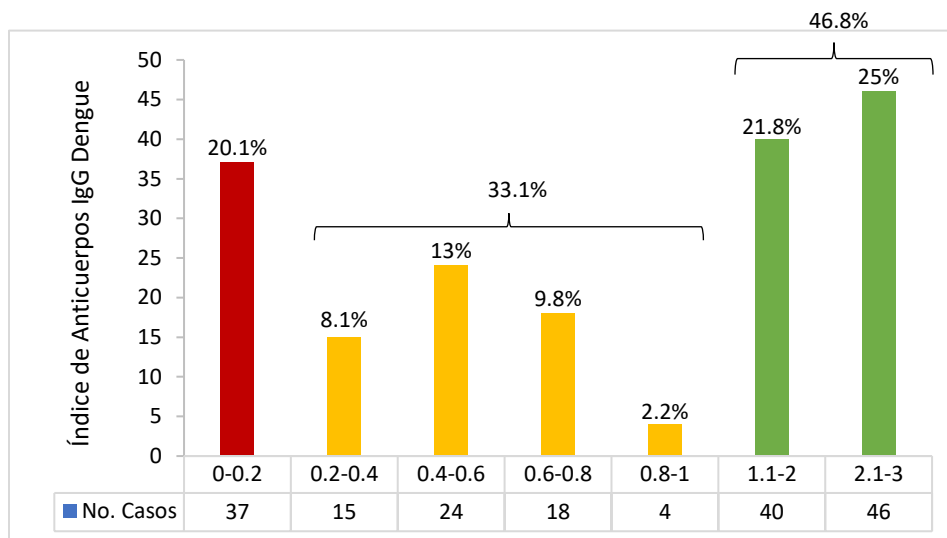
De una clínica de Yautepec, se analizaron 184 muestras de suero de mujeres embarazadas del año 2018-2019 con edades de 10 a 24 años porque son las muestras con las que se contaban para el proyecto de estudio y para conocer la reacción cruzada entre virus Dengue con respecto a virus Zika.

La prevalencia de anticuerpos contra el virus Zika fue de 47.2%. En el extremo izquierdo de la gráfica 4 se presenta un índice de anticuerpos de 0-0.2 (35.9% negativas), los índices de anticuerpos de 0.2-1 representan el 16.9% se consideran negativos, aunque con cierta reactividad contra Zika y finalmente, se representan los casos positivos que van de 1.1-2, 2.1-3 y de 3.1-4 con un 47.2%.



**Gráfica 4.-** Índice de anticuerpos IgG de Zika, considerando el número de casos.

La prevalencia de anticuerpos contra el virus Dengue fue de 46.8%. La barra del lado izquierdo de la gráfica 5 representa un índice de anticuerpos de 0-0.2 con un 20.1% de muestras negativas, los índices de anticuerpos de 0.2-1 representa el 33.1% las cuales son negativas con alguna reactividad y finalmente, las dos últimas barras muestran los casos positivos con índices de anticuerpos de 1-2 con un 21.8% y de 2.1-3 con un 25%.



**Gráfica 5.-** Índice de anticuerpos IgG de Dengue, considerando el número de casos.

### 12.3 Prevalencia de Zika ajustada

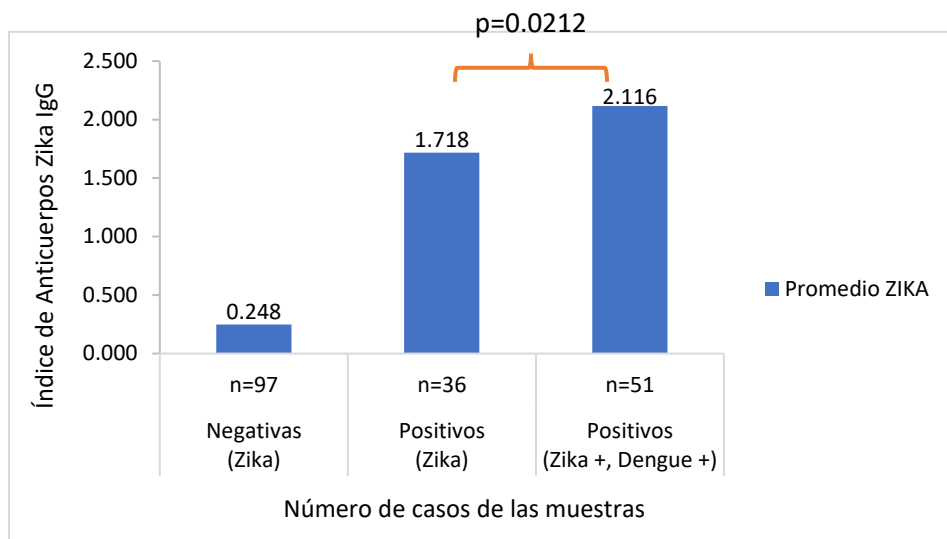
Considerando las muestras previas a la presencia de Zika en Morelos (muestras de Cuautla del año 2007-2008), se presentó una prevalencia de 20.9% para virus Dengue y un 3.7% de prevalencia de virus Zika (muestras con posible reactividad cruzada). En las muestras de la población de Cuautla, por lo tanto, si tenemos una prevalencia de 46.8% para el virus Dengue en la población de Yautepec entonces la reacción cruzada antigénica que tendríamos contra virus Zika sería de 8.3%. La prevalencia sin ajustar de virus Zika fue de 47.2%, y al considerar que el 8.3% se debe a una reacción cruzada, la prevalencia ajustada de virus Zika sería de 39.9% (47.2-8.3).

### 12.4 Cuantificación de anticuerpos contra Zika

La gráfica 6. muestra el promedio de índice de anticuerpos IgG para Zika de mujeres embarazadas de Yautepec considerando la infección por Dengue. La columna de en medio me indica que cuando no hay coinfección por virus Dengue, es decir que las muestras solo resultaron positivas a virus Zika el promedio es 1.718 y la desviación estándar es de 0.873 que cuando hay coinfección Dengue-Zika es decir hay una reacción cruzada porque ambas muestras son positiva tanto a virus Zika como a virus Dengue el promedio es mayor (2.116) con una desviación estándar de 0.620 la cual indica que la infección por virus Dengue



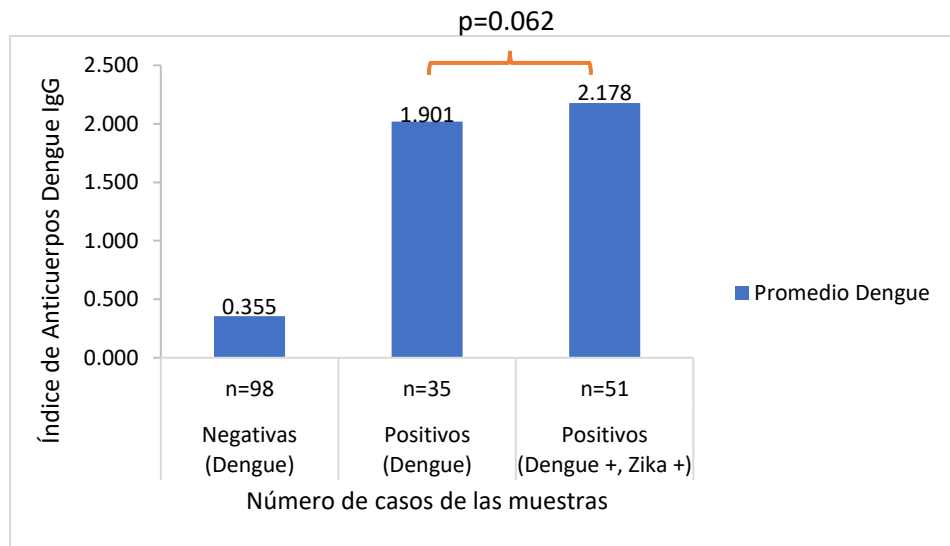
aumenta de manera estadísticamente significativa el índice de anticuerpos contra virus Zika ( $p= 0.0212$ ).



**Gráfica 6.-** Promedio de Índices de anticuerpos IgG de Zika, considerando la coinfección con Dengue.

### 12.5 Cuantificación de anticuerpo contra Dengue

La gráfica 7. muestra el promedio de índice de anticuerpos IgG para Dengue de muestras de mujeres embarazadas de Yautepec, considerando la coinfección por virus Zika. La barra del lado izquierdo indica las muestras que son negativas, la barra de en medio indica Dengue positivo-Zika negativo es decir que en una muestra sea positivo solo a virus Dengue su índice fue de 1.901 y una desviación estándar de 0.576, pero cuando se presenta una coinfección Dengue-Zika positivos para ambos virus el índice en promedio es 2.178 con una desviación estándar de 0.725 y una  $p=0.062$  donde la infección por virus Zika aumenta los anticuerpos de virus Dengue, pero no es significativo



**Gráfica 7.-** Promedio de Índice de anticuerpos IgG de Dengue, considerando la Coinfección con Zika.

### 13. DISCUSIÓN

Es importante atender la problemática de salud que presentan las mujeres embarazadas que son infectadas por virus Zika, para evitar las secuelas que le pudieran provocar al feto o al recién nacido (CDC, 2016).

La enfermedad por virus Zika en una mujer embarazada que se infecta en el segundo trimestre de gestación le puede provocar microcefalia al feto (Moraes, Sobrero, Mayans, & Borbonet, 2016).

Cabe recordar que la microcefalia interfiere en el desarrollo del feto, provocando lesiones u originando malformaciones en el cerebro con un menor número de neuronas durante su formación. Por lo tanto, la bóveda craneana en donde estará sujeta el cerebro no tendrá un desarrollo de manera normal y la cabeza del bebe será más pequeña de lo esperado (CDC, noviembre 2016).

Las causas o manifestaciones clínicas de la microcefalia pueden ser variadas, la CDC en noviembre del año 2016, menciona que se pueden formar anomalías como: retrasos del desarrollo psicomotor, deficiencias motoras, problemas visuales y epilepsia. Además de que

las manifestaciones clínicas dependerán de las lesiones cerebrales de las áreas afectadas que presente el recién nacidos.

La prevalencia que se encontró en Yautepec fue del 47.2% mayor del 18.6% que se encontró en Colombia en el año 2016, estudio realizado en una población de 47,771 casos por virus Zika de los cuales mediante métodos moleculares RT-PCR 8,890 corresponden a mujeres embarazadas sintomáticas (Rodríguez-Morales et al, 2016) y menor al 67.7% que se detectó en Venezuela en el año 2016, en una población de 226 muestras de mujeres embarazadas con sospecha de infección por virus Zika, de las cuales 153 muestras dieran positivo a virus Zika mediante pruebas moleculares RT-PCR (OPS/OMS, 2016).

Sin embargo los resultados obtenidos en este estudio fueron diferentes debido a que las muestras de las mujeres embarazadas eran asintomáticas, y las técnicas que se utilizaron fueron pruebas serológicas las cuales tras la enfermedad por virus Zika detectan anticuerpos de inmunoglobulina de tipo IgG contra este virus que son muestras pasadas o acumuladas a diferencia de las técnicas directas pruebas moleculares que detectan el material genómico viral del virus Zika durante los primeros 5 días tras haber empezado la enfermedad a diferencia de las pruebas serológicas que pueden ser detectadas después de haber pasado más de 2 a 3 meses.

En México existen pocos reportes sobre la seroprevalencia de Zika en mujeres embarazadas. En un proyecto realizado en el año 2016 en tres estados de la república mexicana; Chiapas, Oaxaca y Veracruz en una población de 80 casos confirmados por virus Zika mediante pruebas moleculares RT-PCR en mujeres y hombres sintomáticos de los cuales 6 casos pertenecieron a mujeres embarazadas obteniendo una prevalencia de 7.5% menor a lo que se encontró en la población de Yautepec Morelos que fue una prevalencia de 47.2% (Secretaria de Salud, 2016).

Cortes et al, en el año 2018 en un Hospital de Chiapas detectó la presencia de infección del virus Zika cuando analizo a una población de 60 pacientes de mujeres embarazadas entre 23 a 41 años de edad utilizando las pruebas moleculares (RT-PCR) y las serológicas (ELISA) para detectar otras infecciones como Dengue y Chikunguya obteniendo así una prevalencia de virus Zika del 81.7% mayor a la que se encontró en la población de Yautepec Morelos en mujeres embarazadas asintomáticas.

En el Estado de Morelos es el primer estudio realizado en una población de mujeres embarazadas pertenecientes a una clínica de Yautepec, donde el objetivo fue detectar anticuerpos IgG contra virus Zika mediante la prueba ELISA (Kit comercial) obteniendo una seroprevalencia del 47.2%, al mismo tiempo se utilizó la prueba ELISA para detectar anticuerpos IgG contra virus Dengue, sin embargo en el presente estudio una de las limitaciones fue el no tener información sobre los recién nacidos de dichas mujeres.

En un estudio realizado en una región de Arabia Saudita, se analizaron las muestras de mujeres gestantes asintomáticas, utilizando pruebas moleculares RT-PCR y serológicas que detectaron anticuerpos IgM e IgG anti virus-Zika, los resultados obtenidos fueron seroprevalencias de 5.85% y 12.68% respectivamente, sin embargo la ventaja de utilizar las pruebas moleculares son que detectan al genoma viral indicando la presencia del virus Zika en el momento de la infección y la enfermedad, cuando aplicaron en las muestras seropositivas pruebas moleculares para ambos anticuerpos resultaron negativas (Alayed et al, 2018). Un segundo estudio realizado en el norte y centro de Nigeria en 2016 analizó 468 muestras en el cual el 60% de las muestras eran mujeres embarazadas, mediante pruebas serológicas ELISA basándose en la proteína no estructural NS1, para detectar anticuerpos IgM e IgG anti virus Zika, los resultados fueron seroprevalencias de 4% para IgM y 3% para IgG en mujeres embarazadas menor a lo que se encontró en Yautepec Morelos que fue del 47.2%, sin embargo ninguna de las muestras positivas para anticuerpos contra virus Zika dieron positivas a RT-PCR (Mathé et al, 2018). por último, un tercer artículo realizó un estudio para determinar la prevalencia y la incidencia de la infección por virus Zika durante el embarazo en donde se analizó 187 mujeres de las cuales 176 fueron positivas a virus Zika por pruebas ELISA de anticuerpos IgG con una prevalencia de 94% mayor a la que se encontró en la población de Yautepec Morelos que fue del 47.2%, mientras que con pruebas de neutralización la seroprevalencia de virus Zika al momento del parto fue de 59% (Collins et al, 2020).

La dificultad del diagnóstico clínico del virus Zika se debe a que se puede confundir con Dengue y Chikunguya porque su principal sintomatología es fiebre, rash, dolor muscular y articular, por lo que sería importante distinguir estas infecciones mediante métodos de laboratorio (Núñez et al, 2016).

Las pruebas moleculares de RT-PCR y los cultivos de crecimiento para el virus Zika presentan desventajas, porque son detectables sólo en su fase aguda de la enfermedad, durante los primeros 5 días posteriores a la fiebre, además de que son procedimientos tardados que requieren equipos especiales y capacitación, además que son costosos (Cabezas & García, 2017).

La alternativa son las pruebas serológicas que detectan anticuerpos, que indican una reacción antígeno-anticuerpo que se activa cuando hay contacto de un antígeno como NS1 recombinante de virus zika con un anticuerpo de suero específico, que al reaccionar se unirán mediante enlaces no covalente en su región Fab (una cadena ligera y otra pesada) de la inmunoglobulina y los determinantes antigénicos de la molécula del antígeno. Sin embargo, puede presentarse una reacción antígeno-anticuerpo inespecífica porque los epítomos y las proteínas son similares, lo que origina que las pruebas con otros flavivirus tengan como resultado reacción antigénica cruzada.

Con respecto al presente estudio, estimamos que la reacción cruzada es de 8.3%, de una muestra de mujeres embarazadas en que la seroprevalencia de Dengue fue del 46.8%. Este cálculo se basó considerando los resultados de una población de mujeres embarazadas de Cuautla del año 2007-2008, previa a que llegara el virus Zika, en esa población estimamos que la reacción cruzada puede ser de 3.7% en una población que presentó el de 20.9% de anticuerpos contra virus Dengue.

Un aspecto importante para considerar es la coexistencia de ambas enfermedades virales en el mismo nicho ecológico (Cabezas & García, 2017), lo que implica la presencia de anticuerpos contra virus Dengue en muestras que también resultaron positivas a virus Zika.

En un estudio realizado por Zaidi et al., reportaron que ambas pruebas presentaban anticuerpos IgG positivos para virus Zika y virus Dengue, en muestras de pacientes de 21 días ellos obtuvieron una magnitud de reacción cruzada para virus Zika de 100% y para virus Dengue 95% (Zaidi et al, 2019).

Por otro lado, si la prueba fuera positiva para virus Zika, negativa para virus Dengue habría un 100% de anticuerpos IgG contra virus Zika y un 15% para virus Dengue por lo tanto dos muestras de ese 15% resultarían falsamente positivas para virus Dengue. Por último, si la

prueba es positiva a virus Dengue, negativa a virus Zika obtuvieron un (95%) para virus Dengue y un 40% para virus Zika diagnosticando falsamente positivas ocho muestras de ese 40% (Zaidi et al, 2019)

Existen artículos en que utilizaron pruebas serológicas ELISA IgG para la detección de virus Zika. Un artículo reportó la seroprevalencia del virus zika de tres regiones de Kenia, utilizando pruebas de ELISA y pruebas de neutralización de reducción de placas (PRNT) para su confirmación de las muestras que dieran positivas a virus Zika por ELISA, analizaron 577 muestras de suero de adultos y obtuvieron una seroprevalencia de 0.2% menor a la que se encontró en Yautepec Morelos debido a que no es una región endémica del mosquito Aedes (Kisuya, Masika, Bahizire, & Oyugi, 2019). Un segundo artículo reporto un estudio en el cual evaluaron la seroprevalencia IgG de Zika en donantes de sangre en una región de Sao Paulo, Brasil durante el año 2015-2017, utilizaron pruebas NS1 anti virus Zika IgG EUROIMMUN y pruebas de neutralización de reducción de placas PRNT en muestras de plasma recolectadas antes (2015), durante (2016) y después del brote de virus Zika (2017). También obtuvieron seroreactividad del virus Zika por las pruebas ELISA en las muestras recolectadas antes, durante y después del brote con prevalencias de 5.3%, 12.8% y 13.2% menor a la que se encontró en la población de Yautepec y mayor a la que se encontró en Kenia porque Brasil es endémico del mosquito aedes ya que presenta las condiciones ambientales adecuadas, mientras que las pruebas PRNT generaron resultados positivos con prevalencias de 5.6% en 2016 y 9.1% en 2017 (Slavov et al, enero 2020). Por último, un artículo reporto un estudio descriptivo para evaluar la seroprevalencia de Zika de 390 muestras obtenidas de donantes de sangre antes de la epidemia en Barranquilla Colombia del año 2015-2016, utilizaron pruebas ELISA anti virus Zika y obtuvieron una prevalencia de anticuerpos IgG anti virus Zika de 0% en mayo del 2015, 2.6% en junio y julio y 5.3% en agosto de ese mismo año (BAYONA-PACHECO et al, 2019).

Finalmente, los resultados reportados por Nanev et al, en enero del año 2020, muestran reacción cruzada entra virus zika y otro flavivirus que fue de 5.3% antes de que virus Zika entrara en ese país en el año 2015, estos datos refuerzan la similaridad de prevalencia de reacción cruzada que encontré en la población de Cuautla que representaron el 3.7% de reacción cruzada entre virus Zika y virus Dengue de las muestras.

## **14. CONCLUSIÓN**

Existen diferentes agentes infecciosos que comparten el mismo nicho ecológico y la posibilidad de infección por uno o más de ellos. Sin embargo, la ocurrencia de estos padecimientos coincide en el tiempo y cuando, además, presentan características clínicas semejantes que implican un problema para el médico de primer contacto al momento de establecer un diagnóstico oportuno y el tratamiento apropiado (Méndez et al, 2017).

La seroprevalencia obtenida de Zika de la clínica de Yautepec entre mujeres embarazadas demuestra el riesgo potencial que tienen estas infecciones para la salud materno-infantil. Existen literaturas de estudios que demuestran la reacción cruzada por pruebas serológicas de tipo ELISA, sin embargo, no hay artículos que mencionen que porcentaje de reacción cruzada hay en esos estudios, solo hay un artículo (Zaidi et al, 2019), en el cual menciona la semejanza que tiene en cuanto a su estructura el virus Zika y el virus Dengue.

## **15. LIMITANTES**

No tener información sobre el trimestre de gestación en el que se infectaron las mujeres embarazadas para saber si causaron o no microcefalia al feto.

No obtener la sintomatología que presentaron las mujeres embarazadas, para saber si se enfermaron con virus Zika o solo se infectaron.

Este proyecto es un estudio secundario debido a que son muestras de suero de mujeres embarazadas asintomáticas.

Las muestras previas a virus Zika (Yautepec) son de un sitio similar (Cuautla) pero no exactamente el mismo sitio.

El estándar de oro para pruebas serológicas de PRNT, las cuales no fueron posible realizar.

Se buscaron IgG (infecciones pasadas), al buscar IgM se podrían haber detectado infecciones actuales.

### **15.1 Anexo1. Prueba (ELISA) indirecta Anti-virus Zika**

1. Se utilizará un estuche comercial de la marca EUROIMMUN Anti-virus Zika (IgG) que contiene: tres calibradores, un control positivo y negativo, un tampón de muestra y uno de lavado a 10x, un cromógeno sustrato, un conjugado enzimático, una solución de paro y una placa recubierta con proteína no estructural (NS1) recombinante del virus Zika.
2. Se preparará un PBS de lavado de muestra a 1x, colocando 100ml de tampón de lavado y 900ml de agua desionizada.
3. Se realizará una dilución de muestra de suero 1:101, colocando 10µl de suero y 1000µl de tampón de muestra, colocándolos en la placa antigénica.
4. Se agregará a la placa 100µl de calibrador 2, control positivo y control negativo porque es una prueba semicuantitativa.
5. Se incubará a una temperatura de 37°C durante 1 hora y se cubrirá la placa con una cobertura adhesiva que trae el estuche comercial.
6. Al finalizar la incubación se retirará la cobertura adhesiva y se realizan tres lavados a la placa antigénica con PBS ya preparado para quitar todo lo que no se pegó a la reacción (antígeno-anticuerpo).
7. Se agregará 100µl de conjugado enzimático a cada pozo y la placa se incubará a 25°C durante 30 minutos.
8. Terminada la incubación se realizarán tres lavados con PBS para quitar todo el conjugado enzimático que no reacciona.
9. Se colocará 100µl de cromógeno sustrato y se incubará por 15 minutos a 25°C, provocando una reacción de coloración, siendo el cromógeno una solución de (TMB) 3,3',5,5'-Tetrametilbencidina y el sustrato (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) peróxido de hidrogeno que al incubarse se romperá y el oxígeno generado hará que el (TMB) se oxide y cambie de color, obteniendo un color azul a uno amarillento.
10. Las muestras positivas tendrán un color amarillo y las negativas no mostrarán reacción de coloración.
11. Para detener la reacción de coloración se agregará a la placa 100µl de solución de parada a cada pozo.



12. La placa se agitará ligeramente antes de leerla en el lector para homogenizar la distribución de la solución de parada, obteniendo los resultados en un espectrofotómetro, colocando una longitud de onda inicial de 450nm y una longitud de onda final de 620nm.
13. Los resultados de la prueba (ELISA) se validarán e interpretarán mediante el cálculo de la (Razón) con la siguiente fórmula.

$$\frac{\textit{El valor del control o cada una de las muestras}}{\textit{El calibrador 2}}$$

14. Se verificarán los controles y el calibrador en una hoja de referencia que contiene el estuche comercial para dar como válido o no el ensayo.
15. Finalmente, los resultados son interpretados como se muestra a continuación.

Razón <0,8: negativo  
Razón  $\geq$  0,8 a <1,1: dudoso o zona gris  
Razón  $\geq$  1,1: positivo

## 15.2 Anexo 2. Prueba (ELISA) indirecta Anti-virus Dengue

1. Se utilizará un estuche comercial de la marca EUROIMMUN Anti-virus Dengue (IgG) que contiene: tres calibradores, un control positivo y negativo, un tampón de muestra y uno de lavado a 10x, una solución de cromógeno sustrato, una de conjugado enzimático, una de paro y una placa recubierta con antígenos de virus Dengue purificados.
2. Se preparará un PBS de lavado de muestra a 1x colocando 100ml de tampón de lavado y 900ml de agua desionizada.
3. Se realizará una dilución de muestra de suero 1:101 colocando 10µl de suero y 1000µl de tampón de muestra, para colocarlo en la placa antigénica.
4. Se agregará a la placa 100µl de calibrador 2, control positivo y control negativo ya que es una prueba semicuantitativa.
5. La placa se incubará a una temperatura de 25°C durante 30 minutos y se cubrirá con una cobertura adhesiva que trae el estuche comercial.
6. Al finalizar la incubación la cobertura adhesiva se retira de la placa y se realizan tres lavados con PBS para quitar todo lo que no reaccionó al antígeno-anticuerpo.
7. Después se agregará 100µl de conjugado enzimático a cada pozo y la placa se incubará a 25°C durante 30 minutos.
8. Terminada la incubación se realizarán tres lavados con PBS para quitar el conjugado enzimático que no reacciona.
9. Se colocará 100µl de cromógeno sustrato e incubará por 15 minutos a 25°C, provocando una reacción de coloración, siendo el cromógeno una solución de (TMB) 3,3',5,5'-Tetrametilbencidina y el sustrato (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) peróxido de hidrogeno que al incubarse se romperá y el oxígeno generado hará que el (TMB) se oxide y la placa cambie de color, pasando de un color azul a uno amarillento.
10. Las muestras positivas tendrán un color amarillo y las negativas no mostrarán reacción de coloración.
11. Para detener la reacción de coloración se agregará a la placa 100µl de solución de parada a cada pozo y poder observar los resultados en la placa.
12. La placa se agitará ligeramente antes de leerla en el lector para homogenizar la distribución de la solución de parada, obteniendo los resultados en un

espectrofotómetro colocándose una longitud de onda inicial de 450nm y una longitud de onda final de 620nm.

13. Se validarán e interpretarán los resultados de la prueba (ELISA) mediante el cálculo de la (Razón) con la siguiente fórmula.

$$\frac{\text{El valor del control o cada una de las muestras}}{\text{El calibrador 2}}$$

14. Se verificarán los controles y el calibrador en una hoja de referencia que trae el estuche comercial para dar como válida o no el ensayo.
15. Finalmente, los resultados son interpretados de la siguiente forma.

Razón <0,8: negativo  
Razón  $\geq$  0,8 a <1,1: dudoso o en zona gris  
Razón  $\geq$  1,1: positivo

## 16. LITERATURA CITADA

- Alayed, M. S., Qureshi, M. A., Ahmed, S., Alqahtani, A. S., Al-Qahtani, A. M., Alshaybari, K., . . . Assad, A. M. (2018). Seroprevalence of Zika virus among asymptomatic pregnant mothers and their newborns in the Najran region of southwest Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*, 38(6), 408–412.
- Arredondo-García, J. L., Méndez-Herrera, A., & Medina-Cortina, H. (2016). Arbovirus en Latinoamérica. *Acta pediátrica de México*, 37(2), 111-131. Obtenido de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40664>
- Aspilcueta-Gho, D., Benites Villafane, C., Calderon Sanchez, M. M., & Calderon Yberico, J. G. (2017). Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 63(1), 57-64.
- BAYONA-PACHECO, B., ACOSTA-REYES, J., NAVARRO, E., SAN-JUAN, H., BULA, J., & BAQUERO, H. (2019). Seroprevalence of Zika virus among blood donors before the epidemic in Barranquilla, Colombia, 2015-2016. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(3), 1-6.
- Cabezas, C., & García, P. (2017). Diagnóstico de la infección por el virus Zika. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(1), 89-93.
- CDC. (s.f.). Obtenido de Ciclo de vida del mosquito: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/spanish/MosquitoLifecycle-sp.pdf>
- CDC. (12 de noviembre de 2016). Obtenido de Facts about microcephaly (Datos acerca de la microsefalia): <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/microcephaly.html>
- CDC. (2016). Obtenido de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/zika.html>
- CDC. (21 de mayo de 2019). Obtenido de Métodos de transmisión: <https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/transmission-methods.html>
- CDC. (21 de mayo de 2019). *Centro para el Control y la Prevencion de Enfermedades*. Obtenido de Tratamiento: <https://www.cdc.gov/zika/es/symptoms/treatment.html>
- Collins, H. M., Zepeda, O., Blette, B., Jadi, R., Morales, M., Pérez, R., . . . Stringer, E. (3 de abril de 2020). *Serologic surveillance of maternal Zika infection in a prospective cohort in Leon, Nicaragua during the peak of the Zika epidemic*. Obtenido de <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0230692>
- Coronell-Rodríguez, W., Arteta-Acosta, C., Suárez-Fuentes, M. A., Burgos-Rolon, M. C., Rubio-Sotomayor, M. T., Sarmiento-Gutiérrez, M., & Corzo-Díaz, C. (2016). Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Revista Chilena Infectol*, 33(6), 665-673.
- Cortes-Vidal, S., Vidal-López, D. G., De fuentes-Vicente, J. A., Moreno-Rodríguez, A., & Velázquez-Gómez, M. (2018). Infección por ZIKA en mujeres gestantes en un hospital de chiapas, México. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 37(3), 1-9.

- Coyne, C. B., & Lazear, H. M. (2016). Zika Virus-Reigniting the TORCH. *Nature Reviews Microbiology*, 14(11), 707-715.
- Del Ángel, M. (septiembre-diciembre de 2009). *LOS FLAVIVIRUS: VIRUS EMERGENTES TRANSMITIDOS POR MOSQUITOS*. Obtenido de Enfermedades virales emergentes- UACM: <https://www.uacm.edu.mx/portals/38/Gacetetas/Gaceta006.pdf>
- Del Ángel, R. M., & Zárate, S. (enero-marzo, 2020). Ciclo replicativo y evolución de los arbovirus. En V. Pando-Robles, A. Ortega, & H. Huerta, *Virus transmitidos por mosquitos* (págs. 71(1), 16-23). Ciudad de México: Editora invitada. Revista de divulgación ciencia.
- DGE. (2020). Obtenido de SEMANA EPIDEMIOLÓGICA 31, 2020: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/569057/Cuadro\\_Casos\\_ZIKA\\_y\\_Emb\\_SE31\\_2020.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/569057/Cuadro_Casos_ZIKA_y_Emb_SE31_2020.pdf)
- Harrower, J., Kiedrzyński, T., Baker, S., Upton, A., Rahnama, F., Sherwood, J., . . . Pulford, D. (2016). Sexual Transmission of Zika Virus and Persistence in Semen, New Zeland, 2016. *Emerging infectious diseases*, 22(10), 1855-1857.
- Hernández Rojas, P. E. (2016). Infección por Virus Zika en el embarazo. *Rev. Salus. UC*, 20(1), 52-57.
- ICTV. (2019). Obtenido de Comité Internacional de Taxonomía de Virus : <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Kisuya, B., Masika, M. M., Bahizire, E., & Oyugi, J. O. (2019). Seroprevalencia de virus Zika en regiones seleccionadas de Kenia . *Transacciones de la Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 735-739.
- Licourt Ortero, D., & Saínz Padrón , L. (2018). Virus Zika: una alerta para la prevención. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 22(3), 221-243.
- Lugones Botell, M., & Ramírez Bermúdez, M. (2016). Infección por virus Zika en el embarazo y microcefalia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 42(3), 398-411.
- Lundquist, M., & Kramer, L. (mayo, 2018). Información de referencia sobre el mosquito. *Enfermedades Infecciosas*, 1-7.
- Maguiña, C., & Galán-Rodas, E. (2016). El virus Zika: una revisión de literatura. *Acta Medica Peruana*, 33(1), 35-41.
- Mathé, P., Egah, Z. D., Muller, A. J., Shehu, Y. N., Obishakin, T. E., Shwe, D. D., . . . Panning, M. (agosto 2018). Low Zika virus seroprevalence among pregnant women in North Central Nigeria, 2016. *Revista de virología clínica* , 105: 35-40.
- Méndez Brito, M., Alcalde Rojas, J. M., González Gámez , S., & Fernández Toledo, A. G. (2017). Algunas especificidades sobre la enfermedad por el virus del Zika. *MEDISAN*, 21(2), 227-236.
- Moraes, M., Sobrero, H., Mayans, E., & Borbonet, D. (2016). Infección por virus Zika en el embarazo y el recién nacido. *Archivos de pediatría del Uruguay*, 87(4), 374-383.

- Núñez, E., Vázquez, M., Beltran-Luque, B., & Padgett, D. (2016). Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Acta Médica Peruana*, 33(1), 42-29.
- OPS/OMS. (2016). Obtenido de Zika-Actualización Epidemiológica: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50650/EpiUpdate10March2016\\_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50650/EpiUpdate10March2016_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
- OPS/OMS. (26 de febrero de 2018). *Organizacion Panamericana de la Salud*. Obtenido de Preguntas y Respuestas sobre el Zika y el embarazo: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11552:questions-and-answers-zika-and-pregnancy&itemid=41711&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552:questions-and-answers-zika-and-pregnancy&itemid=41711&lang=es).
- Pacheco-Coral, A. d. (2017). Zika, Guillain-Barré y anestesiología: un punto de intersección entre la salud pública y la práctica. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 45(4), 269-271.
- Puga Torres, M. S., Padrón Sánchez, A., & Bravo Pérez, R. (2003). SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ. *Rev. Cubana Med. Milit*, 32(2), 137-42.
- Rodríguez Medina, L., Pandal de la Peza, A., & Shrum, W. (2019). Sobre la desconfianza en la ciencia y la Política: el brote de zika en México, 2016-2018. *Sociológica (México)*, 34(96), 205-238.
- Rodriguez-Morales, A. J., Patiño-Valencia, S., Villamil-Gómez, W. E., Alvarado-Socarras, J. A., & Jimenez-Canizalez, C. E. (2016). Situación del Zika en Colombia: experiencia de miembros de la Red de Colombiana de Colaboración en Zika (RECOLZIKA). *Acta Médica peruana*, 33(1), 79-81.
- Sandin, M. D. (2002). *MÉTODOS DE ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO VIRAL*. Obtenido de <http://higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%208.pdf>
- Secretaria de Salud*. (19 de febrero de 2016). Obtenido de Situación actual del virus Zika en México: <https://www.gob.mx/salud/prensa/situación-actual-del-virus-zika-en-mexico>
- Slavov, S. N., Guaragna-Machado, R. R., Ferreira, A. R., Pereira Soares, C., Bastos-Araujo, D., Leal-Oliveira, D. B., & Kashima, S. (2020). Zika virus seroprevalence in blood donors from the Northeastern region of São Paulo State, Brazil, between 2015 and 2017. *The Journal of Infection*, 80(1), 111-115. doi:10.1016/j.jinf.2019.10.002
- Velandia, M. L., & Castellanos, J. E. (2011). Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Asociación Colombiana de Infectiología*, 15(1), 33-43.
- ViralZone*. (s.f.). Obtenido de <https://viralzone.expasy.org/6756>
- World Health Organization: Arbovirus and human disease. (s.f.). WHO technical report series. 1967; 369, 1-84. Obtenido de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40664>
- Zaidi, M. B., Cedillo-Barron, L., González Y Almeida, M. E., Garcia-Cordero, J., Campos, F. T., Namorado-Tonix, K., & Perez, F. (2019). Serological tests reveal significant cross-reactive human antibody responses to Zika and Dengue viruses in the Mexican population. *Acta Tropica*, 1-6. doi:10.1016 / j.actatropica.2019.105201.

Cuernavaca, Mor., 04-09-20 \_\_\_\_\_

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES, UAEM.**  
**P R E S E N T E.**

Por este conducto comunico a Usted, que he revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **C. ISRAEL ARANDA JUÁREZ**, con el título del trabajo **SEROPREVALENCIA DEL VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS DE UNA CLÍNICA DE YAUTEPEC**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

VOTO A FAVOR: \_\_\_\_\_ A FAVOR

VOTO EN CONTRA: \_\_\_\_\_

NECESITA AGREGAR O ELIMINAR ALGO: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

A T E N T A M E N T E

\_\_\_\_\_  
**M. EN C. VERÓNICA CHÁVEZ LÓPEZ**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

#### Sello electrónico

VERONICA CHAVEZ LOPEZ | Fecha:2020-09-04 14:02:30 | Firmante

Mr7RwauZOd9igfS3QBvxxxya+iEUrMUXR2G4cufyazb91K76m9Oa0jnkM6tQxDjBoNYkHvc0ahsMvP4FpKfngkrX9UBPwRj61aPa3W+bmpGWPCJy4ECASBRV6mIHnW7IYfVl3jPW0gm2ulGSqK5cGn2XpTw4qCDxIRZXP+KGgd/I4orccU3jkkIA/I4peJ095F4qIAAjSQ6HzPB390G7pa5kx67RjcyeaLCVQIXtIsJprQxZh7f9vIPc8rWIHnpxtSOwITtT+7Vp7kuklexzjlbllGGUnWoEZN3LFS2SIYEuOMyE9Iyvcf/5JrzRKb97jQ0j3tbQERmOD8FDeJg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[dLb92g](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6CmojayIA01Ov5YbxO1JrxCppzyYY5x2>





Cuernavaca, Mor., 27-07-20

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES, UAEM.**  
**P R E S E N T E.**

Por este conducto comunico a Usted, que he revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **C. ISRAEL ARANDA JUÁREZ**, con el título del trabajo **SEROPREVALENCIA DEL VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS DE UNA CLÍNICA DE YAUTEPEC**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

VOTO A FAVOR:  \_\_\_\_\_

VOTO EN CONTRA: \_\_\_\_\_

NECESITA AGREGAR O ELIMINAR ALGO: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

ATENTAMENTE

\_\_\_\_\_  
**BIÓL. ALICIA QUEVEDO MALDONADO**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

ALICIA QUEVEDO MALDONADO | Fecha:2020-07-27 23:47:02 | Firmante

X0X5O/nF4rwmGx7LQQYsrEftJEDZsS2uZHJYBL2BVfoFEKao0+E4Z1IZkQDZKfBhvwwXKhcS6jBYOcySY+EZuNE9sT86+Vya0Gke33gL6to5T6N63uHMqJBT83M08/KnXDHIsnDyIS1b2aHrdSOcdBLHTX9IwhYoRS2oS0/mYQZhv//EGq0D35AZT6jIFmDAyWj7K9T44IFsNLoZ3BDRRasRfYRuD9IzplqddeXTZ1Dmu3ECOI4dI/5SIQ8+Qqb+yAHQBdH401RzHe7M+4Q2mvMCC79Uil2mdwW2xgfBr5D4lm1qg9ovA2IOJZMIHe71uF3EqHHgTNxAtBAOwilQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

yqG8kL



<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/69k5XIFXVxvypzFL9ULFJPLJ0RHYupxm>



Cuernavaca, Mor., 27- julio-2020

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES, UAEM.**  
**P R E S E N T E.**

Por este conducto comunico a Usted, que he revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **C. ISRAEL ARANDA JUÁREZ**, con el título del trabajo **SEROPREVALENCIA DEL VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS DE UNA CLÍNICA DE YAUTEPEC**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

VOTO A FAVOR: SI

VOTO EN CONTRA: NO

NECESITA AGREGAR O ELIMINAR ALGO: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

ATENTAMENTE

\_\_\_\_\_  
**DR. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ ALEMÁN**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

MIGUEL ANGEL SANCHEZ ALEMÁN | Fecha:2020-07-27 14:30:27 | Firmante

eSafdZ+A9kqn7SMs2OASm3Q0ZVOKvtDZHmVHnkJvX67dngbtXLWwCJzCneW8ksX8ktV6ST0k43wsVq6bhUNIRS9mg8yyNsa3HR+KF6pQE5inXO+eGbHKt3tTktVgwtAvoDtoYo3/72P8l/seIqqXujxfSQBA5SS5OI4dP6BwNn/TXl31lCz+XzCovOGow4DnG6jst8bYWu3Miyu7bfvXrcdoSSV8BF4xTqqSdsxE7REd80jxga3u5x7sXz0wD15XMpU/e5EvflJKud88ul1FyU2R2VJRkN0jjHtXRv+Ua+AHlhunGfbGppD95PdQcyEKMIqsu7Kd54FOsfdqsZwAQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[ygmonM](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/jZmtoNtBa3VwElJarxrm7UaFQPTsXpMep>



Cuernavaca, Mor., 1 DE SEPTIEMBRE DE 2020

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES, UAEM.**  
**P R E S E N T E.**

Por este conducto comunico a Usted, que he revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **C. ISRAEL ARANDA JUÁREZ**, con el título del trabajo **SEROPREVALENCIA DEL VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS DE UNA CLÍNICA DE YAUTEPEC**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

VOTO A FAVOR: SI

VOTO EN CONTRA: \_\_\_\_\_

NECESITA AGREGAR O ELIMINAR ALGO: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

A T E N T A M E N T E

\_\_\_\_\_  
**DRA. MARÍA LUISA CASTREJÓN GODÍNEZ**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

#### Sello electrónico

MARIA LUISA CASTREJON GODINEZ | Fecha:2020-09-01 18:38:25 | Firmante

qCNhNGEx+VKmZvM2xUGA5OFw/XZekCYxtym8/+Tusnf0+sEA01LAd3yeJhLG2DAwDTuP922mPsC0OIU9mCCxmOrzPk/hD3IDG0B/st+JU8xVn66rQ1jz+RgqmVI+cNkAhCqH6  
BuxZ8bmcgc5Jpeept7Czm6K5fow3hfHxcG0uWDXylwE2Y+Hul/cMwleeUdbFO7RoSkZ0pktrimtuNHx7GIZPjn1KRph9JmD09JvGWUGkKJUNtmotf4tgyalvGoxNAhNQpgJWKNmXs  
YpcvpK9CBjtFuXY2xB/oBlawnjHTKWnh6D46gXjd14/VYvRGHXVBmNqL0o9UpY184aqNwbVg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



iAN8ab

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6REszxIRzXEvd3zn0ZgfrwE2ZrkZUu>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD  
DE CIENCIAS  
BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Licenciatura en Biología

Programa Educativo de Calidad *Acreditado* por el CACEB 2018-2023

Cuernavaca, Mor., 18 DE AGOSTO DE 2020

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES, UAEM.**  
**P R E S E N T E.**

Por este conducto comunico a Usted, que he revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **C. ISRAEL ARANDA JUÁREZ**, con el título del trabajo **SEROPREVALENCIA DEL VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS DE UNA CLÍNICA DE YAUTEPEC**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

VOTO A FAVOR: SI

VOTO EN CONTRA: \_\_\_\_\_

NECESITA AGREGAR O ELIMINAR ALGO: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ SANTOS ÁNGELES CHIMAL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

#### Sello electrónico

JOSE SANTOS ANGELES CHIMAL | Fecha:2020-09-18 18:58:49 | Firmante

RkMNBi3gyXICzTbL4RS3Gu8rs4uEcdCM5KY0GRiWfgJG6nFezWNA7Lf2oOmkkwz0Ymt3ysbRT8o9PffOCv0CTeqjEmIfCTxUVbPY0JOxdV8p2Q8wFXu8nMylBTzQIQRTN1O3mNxm+KpJDBGRrOGMptCa10GofGuun2e+NZVPPR4g7eTUK16dDEbeaPffc6vVr4Kb0v1eZ0Hz1KFn6N2MI4fjNd8GEfaO92HjyAJyGIC3SHQ3GWVVMJHv7Jw6KN45IHU4lcdspMHolcuWZDf7J2zBBLZAp+xo5d+Mye96exHIMHGJpXoud2DIHtvND/rODniuhaS9p5DGrTJQeLvzM6A==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

[kz1AIC](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/hZ9KIISaCmAoUsd4WE8OJWCvIPkZTm42>

