

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**EXAMEN DE ORINA COMO PREDICTOR POSITIVO DE ZIKA EN GESTANTES
ASINTOMÁTICAS EN PIURA-CASTILLA 2019**

AUTOR: MARIA ISABEL NAJARRO HUAPAYA

ASESOR: DR. FERNANDO ROCHA MERINO

Piura - Perú

2020

DEDICATORIA

La presente tesis esta dedicada a:

A Dios quien siempre ha sido mi guía, fortaleza y amor en este largo y duro camino.

A mi familia a mi madre Isabel Albina Najarro Huapaya y a mi tía Janet Rojas Perez quienes con su amor, paciencia y esfuerzo han estado siempre a mi lado , acompañandome en este arduo camino. Logrando asi hoy cumplir un sueño más.

Gracias por inculcar en mi, el ejemplo de esfuerzo, perseverancia , valentía, para no temer las adversidades porque Dios esta siempre conmigo .

Me enseñaron que si existe una sola posibilidad me aferre a ella y conseguia llegar a las metas que me ha propuesto en la vida.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi eterna gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal que conforman IPRESS I-4 Castilla , por confiar en mí, abrirme sus puertas y permitirme realizar todo el proceso investigatorio dentro de sus instalaciones.

Mi agradecimiento a mi Alma Mater Universidad Privada Antenor Orrego Filial Piura , a la Facultad de Medicina , a mi asesor el Dr. Fernando Rocha Merino, a mis profesores, en especial al Dr Manuel Arrunategui Novoa, Dr Oscar Requena Ramirez quienes me brindaron sus valiosos conocimientos los mismos que fortalecieron mi crecimiento día a día como profesional, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero reconocimiento al Epidemiologo Dr. Ciro Adolfo Garcia Vilela principal colaborador durante todo este proceso, quien con su conocimiento y enseñanza permitió el desarrollo de la presente tesis.

Resumen.

Conociendo que existe la transmisión placentaria de virus de ZIKA y que éste solo se manifiesta clínicamente en el 25% de personas infectadas, el riesgo que una gestante no tenga sintomatología y que sin que, nadie lo advierta, infecte al feto, es real, con todo lo que implica el síndrome congénito por el virus de ZIKA. Detectar gestantes infectadas por ZIKA, asintomáticas es una necesidad perentoria. **OBJETIVO.** Determinar si el examen de orina es una prueba útil para detectar infección de ZIKA en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se obtuvo una muestra por saturación de todas las gestantes que acudieron al establecimiento I-4 Castilla durante el año 2019 y se realizó con ellas un estudio no experimental, transversal, comparativo, prospectivo evaluando la validez de la prueba de RT-PCR en orina de gestantes asintomáticas. Las gestantes que cumplieron definición de caso sospechoso de ZIKA, se compararon con las gestantes que no presentaron síntoma alguno. **RESULTADOS.** Nuestra muestra fue 134 gestantes. De este total, 88 (65.67%) cumplían con la definición de caso sospechoso de ZIKA y 46 de ellas (34.33%) no tenía ninguna sintomatología. El 61.2% de gestantes afirmaron no usar preservativo durante sus relaciones sexuales y de ellas, 21 (25.6%) tuvieron resultado positivo para detección de ZIKA en orina. La sensibilidad del examen de orina para detectar infección por ZIKA en gestantes sin sintomatología, fué 13.63%. La especificidad de 61.60%; el valor predictivo positivo de 6.52% y el valor predictivo negativo de 78.41%. **CONCLUSIÓN.** no es posible detectar infecciones de ZIKA en gestantes asintomáticas, empleando la técnica de RT-PCR en orina.

PALABRAS CLAVE: INFECCIÓN ASINTOMÁTICA. ZIKA. GESTACIÓN. PRUEBA RT-PCR. MUESTRA DE ORINA

ABSTRACT

Knowing that the placental transmission of ZIKA virus is true, and that it only manifests itself clinically in 25% of infected people, the risk that a pregnant woman has no symptoms and that without anyone noticing it, infecting the fetus, is real, with everything that implies the congenital syndrome due to the ZIKA virus. Detecting pregnant women infected by ZIKA, asymptomatic is a peremptory need. **AIM.** Determine if the urine test is a useful test to detect ZIKA infection in asymptomatic pregnant women in the endemic area of Piura in the year 2019. **MATERIAL AND METHODS.** A sample was obtained by saturation of all pregnant women who attended the I-4 Castilla establishment during the year 2019 and a non-experimental, cross-sectional, comparative, prospective study was carried out evaluating the validity of the urine RT-PCR test of asymptomatic pregnant women **RESULTS** Our sample was 134 pregnant women. Of this total, 88 (65.67%) met the definition of a suspected case of ZIKA and 46 of them (34.33%) had no symptoms. 61.2% of pregnant women said they did not use a condom during their sexual intercourse and of these, 21 (25.6%) had a positive result for detection of ZIKA in urine. The sensitivity of the urine test to detect ZIKA infection in pregnant women without symptoms was 13.63%. The specificity of 61.60%; the positive predictive value of 6.52% and the negative predictive value of 78.41%. **CONCLUSION.** It is not possible to detect ZIKA infections in asymptomatic pregnant women, using the technique of urine RT-PCR.

KEY WORDS. Asymptomatic Infection Zika. Pregnancy. RT-PCR test. Urine simple.

INTRODUCCIÓN:

El agente viral del Zika pertenece al género de los arbovirus, especie flavivirus (familia Flaviviridae), cuyo arraigo filogenético es similar a otros virus. En el Perú, el mosquito del género *Aedes* es el principal vector, distribuido en veinte regiones del Perú y en más de 385 de sus distritos (1,2,3).

Se ha presentado una creciente incidencia de microcefalia y otras anomalías del sistema nervioso central en recién nacidos, en los recientes brotes en América Central y del Sur (4,5).

El 80% de pacientes infectados con Zika son asintomáticos, el 20% restante sintomáticos, tales como: exantema, alza térmica, cefalea, artralgias, e inflamación conjuntival. Apareciendo en la primera semana posterior a la picadura del *Aedes* (6,7).

En todo el periodo agudo o de convalecencia del proceso por ZIKV suelen aparecer manifestaciones neurológicas, Siendo el síndrome de Poliradiculopatía periférica la complicación neurológica que con mayor frecuencia se observa y se caracteriza por afectar la vaina de mielina de las neuronas y axones motores de manera aguda. Este síndrome tiene diferentes expresiones clínicas y electrofisiológicas tiene numerosas variantes clínicas y de conducción del impulso eléctrico. Ejemplo de esta diversidad clínica es el síndrome de Miller-Fisher y diferentes neuritis de los pares craneales que no han sido suficientemente investigadas.

Además, se documentan otras alteraciones del sistema nervioso atribuidos al virus de Zika, tales como inflamación de encéfalo, meninges, cerebelo y neuritis óptica.

A pesar de que estas manifestaciones fueron descritas con menor frecuencia, es igualmente importante saber identificarlas para brindar una atención adecuada, oportuna e ir incrementando el conocimiento y potenciar los saberes sobre las expresiones clínicas de la infección por virus Zika (8,9).

Debido a la situación de emergencia se fueron generando más investigaciones para poder ampliar el abordaje inicial, Estas entidades nosológicas fueron agrupadas en un síndrome de síntomas y signos derivados de malformaciones congénitas de niños cuyas madres les infectaron ya sea vía placentaria o durante

el parto, con virus de Zika. Este síndrome abarca microcefalia, desproporción de otras zonas anatómicas. Asimismo, incluye cuero cabelludo redundante, dado que la piel que lo conforma sobra al tener un cráneo reducido de tamaño. Igualmente, el tamaño de la cara se conserva y comparada con la microcefalia se observa una desproporción entre ambos. Asimismo, se observa desaparición o notable reducción de la fontanela anterior, aumento de tono muscular, episodios de epilepsia e irritabilidad del neonato. Igualmente se puede observar en estos casos otras alteraciones tales como pie equino varo y malformaciones de extremidades superiores e inferiores tales como artrogriposis (10).

Se describe también ausencia de cuerpo calloso, disminución del tejido cerebral o calcificaciones del cerebro en las zonas de corteza y debajo de ella. Asimismo, cambios en los ventrículos del cerebro; alteraciones de la fosa posterior y ausencia de circunvoluciones; disminución en los tejidos del nervio óptico; disminución de la audición y de la visión de causa central; cambios en los pigmentos de retina e incluso atrofia de la misma, sobre todo la mácula (10).

También se han descrito aumento de abortos sin causa aparente y óbitos de fetos los cuales presentaban las alteraciones neurológicas antes descritas (10,11,12).

El diagnóstico temprano de infección por ZIKV en gestantes es de vital importancia para poder brindar un seguimiento minucioso, de la madre y del recién nacido (13,14,15). Sabiendo que, en la infección transplacentaria por ZIKA, el ARN del virus se puede identificar durante un periodo relativamente largo, por medio de técnicas moleculares, sobre todo si se busca en suero u orina, así como de cordón umbilical y placenta (17,18). A pesar de ello, el uso de la técnica molecular para identificar el virus es escasa por lo cual los exámenes serológicos se tornan valiosos para suplir este escaso uso de técnicas moleculares (19,20,21). En Perú se ha implementado un subsistema de vigilancia de ZIKA en la población, incluyendo a gestantes. Este subsistema aplica como criterio de ingreso y activación de los protocolos la siguiente definición de caso sospechoso de ZIKA: “toda persona con rash/exantema (erupción cutánea) con un tiempo de enfermedad igual o menor a 7 días de evolución, que reside o a

visitado áreas de transmisión de Zika, 14 días antes del inicio de los síntomas y que presenta alguna de las siguientes manifestaciones:

- Fiebre < de 38.5° C.
- Conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival.
- Mialgia,
- Cefalea o malestar general
- Artralgia
- Edema periarticular” (22).

Autores que estudiaron pacientes en el brote de Zika en la Polinesia Francesa, los años 2013 y 2014, realizaron exámenes para detectar estructuras de ARN viral con procedimiento RT-PCR, tanto en muestras de sangre como de orina. Encontraron que, a partir del séptimo día de enfermedad, los resultados de búsqueda de RT-PCR en sangre fueron todos negativos. Sin embargo, en muestras de orina, pudieron detectar estructuras de ARN viral incluso hasta el día 20 de enfermedad (23,24).

Sin embargo, no hemos encontrado literatura que publique resultados de búsqueda de virus ZIKA en gestantes sin síntomas, que proceden o domicilian en zonas donde el ZIKA es endémico o el virus tiene circulación activa. Asimismo, tampoco hemos encontrado literatura de búsqueda de infección ZIKA en población en general, asintomática, de zonas endémicas o con circulación activa del virus.

Si se sospecha de una infección viral congénita, se deben realizar exámenes auxiliares que busquen otros agentes tales como herpes simple, rubeola, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis o VIH. (25,26).

Actualmente no contamos con test diagnósticos de difusión masiva, que tengan alta validez, valor predictivo, sensibilidad y especificidad. Por ello el diagnóstico queda limitado a laboratorios de salud pública o de investigación que preparan sus propios reactivos; siendo empleada de manera rutinaria la reacción en

cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) en sangre.

Existe una mínima probabilidad de detectar el ARN del virus Zika en suero posterior a la primera semana de enfermedad, recientes informes notifican que el ARN del virus Zika es detectable en orina en un lapso de tiempo de al menos 2 semanas después del inicio de los síntomas. No se ha reportado su utilidad en identificar gestantes infectadas con ZIKA, sin cuadro clínico. En la actualidad, el realizar pruebas de virus zika para evaluar el riesgo de transmisión sexual es de valor incierto. Se recomienda pruebas del virus zika a las personas que han tenido posible exposición sexual al virus y que desarrollan signos o síntomas compatibles con la enfermedad (27).

Se debería solicitar exámenes en una mujer embarazada con posible exposición sexual al virus zika si ella o su pareja masculina desarrollaran síntomas compatibles con enfermedad del virus zika.

La estructura del virus zika es similar a otras estructuras de flavivirus conocidos, excepto los ~ 10 aminoácidos que rodean el sitio de glicosilación Asn154 encontrado en cada una de las 180 glicoproteínas de envoltura que componen la cáscara icosaédrica. El medio de hidratos de carbono asociado con este residuo, reconocible en la densidad del electrón crio-EM, puede funcionar como un sitio de fijación del virus a las células del huésped. Esta región varía no solo entre las cepas del virus zika sino también en otros flavivirus y sugiere que los cambios en esta región influyen en la transmisión del virus y la enfermedad (28). El ingreso y permanencia del virus Zika es favorecida por la amplia dispersión del vector, la sobrevivencia del vector es mayor en: Clima cálido , saneamiento básico insuficiente , déficit de agua potable en las viviendas, entre otros (29,30). Por lo tanto, es necesaria más investigación que determine la sensibilidad y la utilidad de pruebas fáciles y de costo moderado como la rRT-PCR en muestras de orina, por esta razón el objetivo de este estudio es analizar en qué medida el examen de orina es un predictor positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Piura en el año 2019

Enunciado del problema: ¿El examen de orina es un predictor de Zika en gestantes asintomáticas en zonas endémicas de Piura-Castilla en el año 2019?

I. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la rRT-PCR del examen de orina es un predictor positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en rRT-PCR en el examen de orina, como predictor positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019.
- Determinar la validez diagnóstica de rRT-PCR en el examen de orina como valor predictivo positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019.
- Estimar el riesgo de infección por ZIKA en gestantes que no usan preservativo durante sus relaciones sexuales.

II. HIPÓTESIS:

H₀ : El examen de orina no es un predictor positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019

H₁ : El examen de orina sí es un predictor positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019.

H₀ : El uso de preservativo en las relaciones sexuales no disminuye el riesgo de infección vía sexual por Zika.

H₁ : El uso de preservativo en las relaciones sexuales sí disminuye el riesgo de infección vía sexual por Zika

PRUEBA DE HIPÓTESIS 1: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, fiabilidad.

Valor de rechazo de H₀: > 80%

PRUEBA DE HIPÓTESIS 2: Chi cuadrado.

III. Material y método

Diseño del estudio:

El estudio es de tipo no experimental, comparativo, transversal, prospectivo. La técnica de muestreo es no probabilística, por saturación, incluyéndose las historias clínicas de las gestantes que acuden a su control prenatal, hasta alcanzar el tamaño de muestra. Además, se aumentará un 10% del tamaño de muestra en previsión de historias clínicas que pudieran ser excluidas del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

GESTANTES ASINTOMÁTICAS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Historias clínicas de gestantes que acuden a sus controles prenatales en la IPRESS I-4 Castilla, entre el 1 de enero 2019 y el 31 de diciembre 2019
- Gestantes que no se encuentren hospitalizadas al momento del estudio
- Historias clínicas con letra legible,
- Historias clínicas que contengan todos los datos de filiación necesarios para el presente estudio.
- Diagnóstico confirmado de embarazo por ecografía obstétrica, documentado en historia clínica.
- Gestantes que no cumplan con la definición de caso sospechoso de ZIKA
- Gestantes sin infección del tracto urinario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Historias clínicas de gestantes que no acuden a sus controles prenatales en la IPRESS I-4 Castilla, entre el 1 de enero 2019 y el 31 de diciembre 2019
- Gestantes que se encuentren hospitalizadas al momento del estudio
- Historias clínicas sin letra legible,
- Historias clínicas que no contengan todos los datos de filiación necesarios para el presente estudio.
- Diagnóstico no confirmado de embarazo por ecografía obstétrica, documentado en historia clínica.
- Gestantes que cumplan con la definición de caso sospechoso de ZIKA
- Gestantes sin infección del tracto urinario

GESTANTES SINTOMATICAS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- Historias clínicas de gestantes que acuden a sus controles prenatales en la IPRESS I-4 Castilla, entre el 1 de enero 2019 y el 31 de diciembre 2019
- Gestantes que no se encuentren hospitalizadas al momento del estudio
- Historias clínicas con letra legible,
- Historias clínicas que contengan todos los datos de filiación necesarios para el presente estudio.
- Diagnóstico confirmado de embarazo por ecografía obstétrica, documentado en historia clínica.
- Gestantes que cumplan con la definición de caso sospechoso de ZIKA
- Gestantes sin infección del tracto urinario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Historias clínicas de gestantes que no acuden a sus controles prenatales en la IPRESS I-4 Castilla, entre el 1 de enero 2019 y el 31 de diciembre 2019
- Gestantes que se encuentren hospitalizadas al momento del estudio
- Historias clínicas sin letra legible,
- Historias clínicas que no contengan todos los datos de filiación necesarios para el presente estudio.
- Diagnóstico no confirmado de embarazo por ecografía obstétrica, documentado en historia clínica.
- Gestantes que no cumplan con la definición de caso sospechoso de ZIKA
- Gestantes sin infección del tracto urinario.

Muestra y muestreo:

UNIVERSO.- Estuvo conformado por los registros laboratoriales e historias clínicas de las gestantes confirmadas, que fueron atendidas en la IPRESS I-4 Castilla, entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre 2019 y que cumplan los criterios de selección. Se atendieron 655 gestantes en el periodo mencionado

MUESTRA.- Se uso una prevalencia de Zika en gestantes, de 12.5%, que es la encontrada en un estudio realizado en Brasil (31). Para el cálculo de tamaño de muestra empleamos una confiabilidad de 95%, un margen de error de 5% y una potencia de 80%. La fórmula de tamaño de muestra para una proporción a partir de una población de tamaño conocido y finito se obtiene del software de libre disponibilidad denominado "open epi", cuyo reporte se adjunta, con un tamaño de muestra de 134 personas. El muestreo fue acumulativo, por saturación, enrolando casos diariamente, hasta agotar el tamaño de muestra.

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	655
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	12.5%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/--%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	134
80%	65
90%	101
97%	157
99%	202
99.9%	276
99.99%	330

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	dimensión	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Valor final	Forma de registro
FACTORES INDIVIDUALES	Edad Gestacional	Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto	Cuantitativa DISCRETA	Razón	semanas cumplidas en números entros	Historia Clínica
	Residencia	Lugar donde se vive o habita actualmente	Cualitativa POLITÓMICA	Nominal	2.Piura 1.Castilla 4. otras provincias 3. 23 octubre	Historia Clínica
FACTORES DE RIESGO	Viajes Recientes a zonas endémicas	Si es que a visitado en los últimos doce días antes de la toma de muestra, localidades con circulación activa del virus de Zika	Cualitativa	Nominal	1:Si 2 NO	Historia Clínica
	Relaciones Sexuales sin protección	Contacto sexual en el que los miembros de la pareja no utilizan un preservativo ni otro anticonceptivo.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1 :Si 2 NO	Historia Clínica

Procedimientos y Técnicas:

Inicialmente presenté solicitud al IPRESS I-4 Castilla para realizar el proyecto de tesis. La solicitud incluía que el jefe del establecimiento autorizara, para fines de este estudio, que durante la atención a gestantes que no presentaran sintomatología compatible con la definición de casos sospechoso de Zika, se les solicitara examen de orina para identificar infección por virus de Zika en gestantes asintomáticas en el periodo 1 de enero 2019 al 31 de diciembre 2019.

En el establecimiento existen dos consultorios funcionales de control prenatal. Acudía al establecimiento de salud los días Martes, Jueves y Sábados en el turno de mañana. Acompañaba a la obstetra en el consultorio durante sus controles prenatales asegurándome que se les pidiera descartar Zika en orina a las gestantes asintomáticas. A las gestantes que enrolaba al estudio anotaba su número de historia clínica, su nombre y su número de teléfono celular. La obstetra le entregaba la orden para descartar infección por virus Zika, con muestra de orina. Con esta orden acompañaba a la gestante a laboratorio del establecimiento, donde le solicitaba a la gestante que comprara un recipiente estéril de boca ancha y con tapa, para recolectar la muestra de orina.

En los casos en que la gestante enrolada no tenía dinero para adquirir el envase de la muestra, la autora de la investigación lo compraba en la farmacia del establecimiento.

Personal de laboratorio conservaba las muestras en refrigeración, rotuladas con nombre de la paciente y número de historia clínica y al final de la mañana las trasladaba con cadena de frío al laboratorio referencial de salud pública de Piura, donde era procesado para rRT-PCR en orina.

El resultado de los análisis era buscado en la página virtual del Instituto Nacional de Salud, por la enfermera encargada del área de epidemiología del establecimiento, a quien le consultaba por los resultados todas las veces que me constituía en el centro de salud.

Plan de análisis de datos: Para el almacenamiento y registro de datos se usó el programa Excel 2013.

Respecto al análisis de datos del estudio analítico se usó el software IBM SPSS V.22 donde se obtuvieron las principales medidas mediante la prueba X^2 o prueba exacta de Fisher considerando el valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo; para verificar la asociación de las variables cuantitativas principales del estudio, empleando Razón de riesgos o riesgo relativo o razón de incidencia (RR). Con ello se evaluó y determinó si se afirma o rechaza la hipótesis planteada de la presente investigación, presentando los resultados en tablas y cuadros.

Aspectos éticos: Se obtuvo la autorización del Director del Centro de Salud Materno Infantil de Castilla, desde el año 2019, asegurándole que la información obtenida sería conocida solamente por el autor y utilizada para fines del estudio, se omitió usar los nombres de los pacientes.

Limitaciones:

La principal limitación a sido el pequeño número de gestantes asintomáticas a quienes les solicitaron examen de Zika en orina.

RESULTADOS

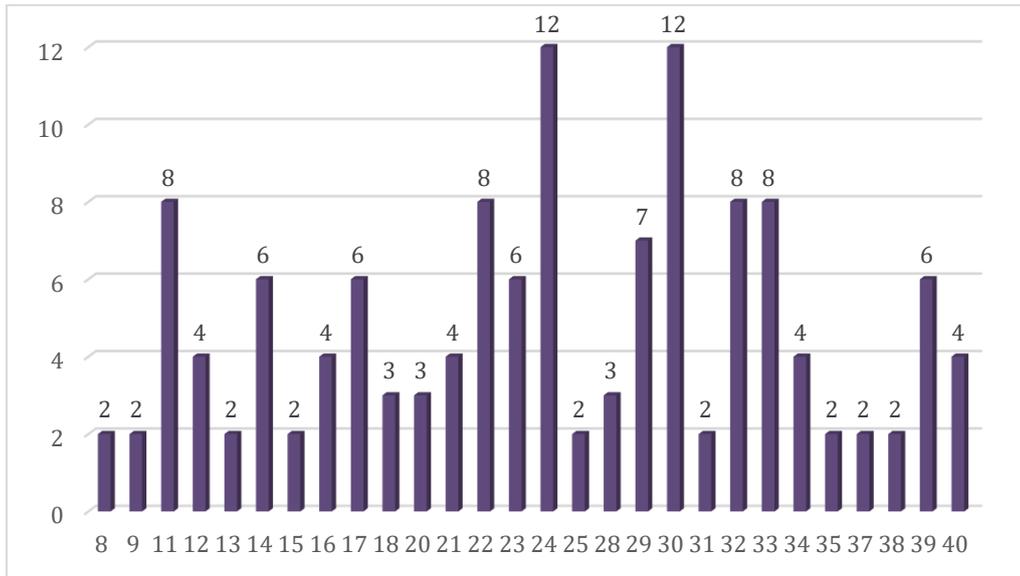


GRAFICO 1 DISTRIBUCION ABSOLUTA DE EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS ENTRE LAS PARTICIPANTES

Fuente: Datos obtenidos de historias clínicas seleccionadas por la autora

Se enrolaron 134 gestantes de las 655 atendidas en el establecimiento I-4 Castilla en año 2019. La edad gestacional promedio fue 24.66 semanas con una desviación estándar de 8.79. Hubo dos edades gestacionales más frecuentes: 24 semanas y 30 semanas. La distribución de edades no sigue una curva de normalidad.

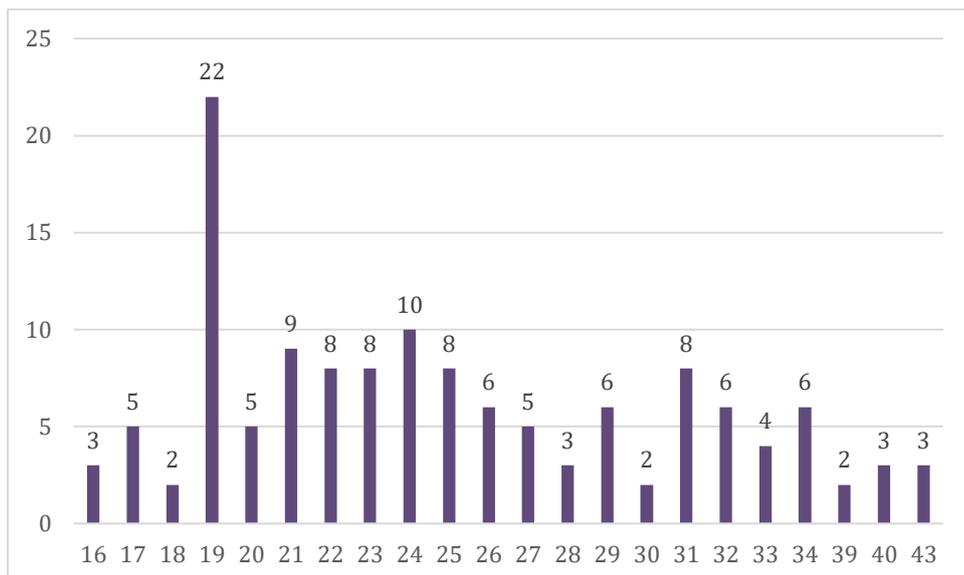


GRAFICO 2 DISTRIBUCION DE EDAD MATERNA

Fuente: Datos obtenidos de pacientes seleccionadas por autora

La edad media es 25.28 años, con una desviación estándar de 6.36. La edad que más se repite fue 19 años (16.4%). Las edades maternas extremas fueron 16 años y 43 años.

La distribución de edades no sigue una curva de normalidad.

Tabla 1 DISTRITO DE PROCEDENCIA DE LAS GESTANTES

DISTRITO	Frecuencia	Porcentaje
CASTILLA	92	68.7
PIURA	2	1.5
26 DE OCTUBRE	37	27.6
OTRO DISTRITO	3	2.2
Total	134	100.0

Fuente: Datos obtenidos de casos seleccionados por la autora

El 68.7% de los casos proceden del distrito de Castilla, el 27.6% del distrito 26 de Octubre; el 1.5% del distrito de Piura y un 2.2% procedieron de otras provincias del departamento.

Tabla 2 RELACIONES SEXUALES SIN PRESERVATIVO

RRSS SIN PRESERVATIVO	Frecuencia	Porcentaje
SI	82	61.2
NO	52	38.8
Total	134	100.0

Fuente: Datos obtenidos de casos seleccionados por autora

Un 61.2% de las gestantes respondieron que no usaban preservativos durante sus relaciones sexuales.

Tabla 3 RESULTADOS DE DETECCIÓN DE INFECCION POR ZIKA EN ORINA SEGÚN USO DE PRESERVATIVO, EN GESTANTES CON Y SIN SINTOMAS

RRSS SIN PRESERVATIVO	GESTANTE	Casos	EX ZIKA EN ORINA		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
SI	ASINTOMÁTICA	N°	3	27	30
		%	10.0%	90.0%	100.0%
	SINTOMÁTICA	N°	18	34	52
		%	34.6%	65.4%	100.0%
	Total	N°	21	61	82
		%	25.6%	74.4%	100.0%
NO	ASINTOMÁTICA	N°	0	16	16
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	SINTOMÁTICA	N°	1	35	36
		%	2.8%	97.2%	100.0%
	Total	N°	1	51	52
		%	1.9%	98.1%	100.0%

Fuente: datos obtenidos de casos seleccionados por autora

Obtuvimos a 82 gestantes que no usaban preservativo en sus relaciones sexuales. De éstas, 21 tuvieron resultado positivo de infección por ZIKA en examen de orina (25.6%). De estos 21 casos positivos, 3 no presentaban ningún síntoma (14.28%). Solamente el 1.9% de quienes, si usaban preservativo, tuvieron resultado positivo a infección por ZIKA, detectado en orina.

Tabla 4 RESULTADOS DE DETECCION DE ZIKA EN NUESTRA ORINA DE GESTANTES CON Y SIN SINTOMAS

GESTANTE	EX ZIKA EN ORINA		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
ASINTOMATICA	3	43	46
SINTOMÁTICA	19	69	88
TOTAL	22	112	134

Fuente: Datos de casos seleccionados por autora

De las 46 gestantes incluidas en nuestra muestra, sin síntomas de ZIKA, 3 tuvieron un resultado positivo de infección por examen de orina (6.52%). De las 88 gestantes de nuestra muestra, en quienes sí se encontraron signos de ZIKA, se obtuvo resultado positivo en examen de orina, en 19 de ellas (21.59%).

Al estimar la sensibilidad del examen de orina para detectar infección por ZIKA en gestantes sin sintomatología, en nuestra muestra, obtuvimos una sensibilidad de 13.63%. Una especificidad de 61.60%; un valor predictivo positivo de 6.52% y un valor predictivo negativo de 78.41%.

La fiabilidad o exactitud de la prueba fue 53.73%.

Por otro lado, al comparar la positividad de la prueba en gestantes asintomáticas y sintomáticas, la frecuencia de ambas si es estadísticamente significativa: Prueba exacta de Fisher= 4.962 con un $p= 0.013$. La intensidad de esta asociación se midió con Odds Ratio obteniéndose un $OR= 0.253$ (IC 95%: 0.071 – 0.907). Lo que se entiende como un 74.67% menos probabilidad de obtener un resultado positivo de ZIKA en orina, si la gestante es asintomática.

DISCUSIÓN

Nuestra serie de gestantes que acudieron al establecimiento I-4 Castilla, durante el año 2019 y se les realizó examen de detección de virus de ZIKA en orina son 134. De este total, 88 (65.67%) cumplían con la definición de caso sospechoso de ZIKA y 46 de ellas (34.33%) no tenía ninguna sintomatología.

Nuestras gestantes se encontraban entre las 8 semanas y 40 semanas de gestación. La edad gestacional promedio fue 24.66 semanas. Ninguna de ellas al momento del examen, presentaba sintomatología alguna ni cumplían definición de caso sospechoso de ZIKA.

Asimismo, la edad de las gestantes fluctuó entre 16 años y 43 años, con una edad media de 25.28. El 53.7% tenía menos de 24 años de edad.

En cuanto a procedencia, el 68.7% procede del distrito de Castilla, que era lo esperado dado que el establecimiento de salud queda en dicho distrito. El segundo distrito en frecuencia de procedencia fue 26 de octubre con 27.6% de nuestra casuística. Se aceptaron estos casos procedentes de otra jurisdicción debido a que la estrategia de Salud sexual y reproductiva establece que se debe atender a gestantes en consultorios, rompiéndose la jurisdicción.

Desde que se reportó que el virus Zika se aisló de semen (durante el brote en la polinesia Francesa, año 2013), donde puede permanecer viable hasta 62 días después de iniciada la enfermedad. Desde entonces se ha establecido que el ZIKA se puede transmitir por relaciones sexuales. Se conoce que la infección por vía sexual puede producirse con mayor frecuencia entre los días 32 a 41 de la enfermedad, y que a partir del día 62, ya no se detecta el virus en semen, por lo que este fluido ya no es infectante. Es a partir de este conocimiento que se recomienda usar preservativo en los siguientes dos meses de enfermedad (31). A pesar de ello, lamentablemente el 61.2% de nuestras gestantes afirmaron no usar preservativo durante sus relaciones sexuales. Si bien es cierto sus parejas no habían estado en zonas endémicas o en brote de ZIKA y no tenían síntomas compatibles con la

enfermedad, Piura es considerada zona endémica y se debe tomar medidas de protección. De todas las gestantes que no usaron preservativo, 21 (25.6%) tuvieron resultado positivo para detección de ZIKA en orina. 3 de estos casos positivos, no tenían sintomatología. El grupo que sí usó preservativos, solo el 1.9% tuvo resultado positivo a infección por ZIKA en muestra de orina.

El diagnóstico de infección por zika frecuentemente es realizado con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RTPCR), que detecta estructuras del ARN del virus ZIKA en muestras ya sea de sangre, semen u orina. Sin embargo, debido a que la concentración del virus en estos fluidos disminuye con el tiempo no pudiendo ser detectable con esta prueba, resultados negativos a partir del séptimo día de enfermedad, no descartan la infección. En estos casos, pasados cinco o siete días de enfermedad, se recomienda no buscar estructuras virales sino buscar anticuerpos anti-ZIKA (pruebas serológicas).

Otro problema con la prueba PCR-RT, es la existencia de falsos positivos, dado que detecta virus del género Flavivirus y no solamente ZIKA.

Por todo ello, aún el diagnóstico laboratorial no es certero y ante eso se requiere un examen laboratorial que aclare la duda, apelando a las pruebas de neutralización de reducción de la placa (PRNT) para validar presencia de anticuerpos neutralizantes específicos para virus de ZIKA. Por lo expuesto, aún es complicada la confirmación laboratorial con la rapidez necesaria para establecer un tratamiento. Esta situación se refleja plenamente en nuestro estudio, donde al evaluar la posibilidad de usar búsqueda de estructuras de ARN del virus ZIKA por medio de RT-PCR, en orina de gestantes asintomáticas, los indicadores que dependen de la prevalencia (valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) así como los indicadores que dependen de la prueba en sí y no son influidos por la prevalencia (sensibilidad y especificidad), mostraron valores inferiores a los mínimos aceptables para autorizar el uso de una prueba (mayor de 80%). Por lo tanto, de acuerdo a nuestros resultados, debemos concluir que no es posible detectar infecciones de ZIKA en gestantes asintomáticas, empleando la técnica de RT-PCR en orina.

CONCLUSIONES

1. El 61.19% de las gestantes enroladas, no usan preservativo durante sus relaciones sexuales.
2. Del total de gestantes que no usan preservativo, el 25.6% estuvieron infectadas con el virus de ZIKA
3. Los indicadores de validez interna de la prueba de RT-PCR en muestra de orina de gestantes asintomáticas que proceden de áreas endémicas de ZIKA, mostraron los siguientes resultados: sensibilidad 13.63%; especificidad: 61.60%; valor predictivo positivo: 6.52%; valor predictivo negativo: 78.41% y fiabilidad 53.73%.
4. La prueba de RT-PCR en muestra de orina de gestantes asintomáticas que proceden de áreas endémicas de ZIKA, carece de validez diagnóstica en las gestantes estudiadas.
5. Con los resultados obtenidos no se puede rechazar la hipótesis nula “El examen de orina no es un predictor positivo de Zika en gestantes asintomáticas en Zona endémica de Piura en el año 2019”

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere realizar el estudio en período de brote de ZIKA pues el año 2019 no lo fue en el departamento de Piura. En escenario de brote, con mayor cantidad de población infectada, los resultados de valor predictivo pueden variar.
2. Conociendo que existe la transmisión placentaria de virus de ZIKA y que éste solo se manifiesta clínicamente en el 25% de personas infectadas, el riesgo que una gestante no tenga sintomatología y que sin que, nadie lo advierta, infecte al feto, es real, con todo lo que implica el síndrome congénito por el virus de ZIKA. Por ello se requiere seguir buscando algún método factible que permita detectar gestantes infectadas por ZIKA sean o no sintomáticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Carod-Artal F. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. *Rev Neurol.* 2016 Apr 1;62(7):317-28.
2. Maguiña Ciro, Galán-Rodas Edén. El virus Zika: una revisión de literatura. *Acta méd. peruana [Internet].* 2016 Ene [citado 2020 Mar 04]; 33(1): 35-41. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100007&lng=es.
3. Gomez W. Perú: ZIKA una nueva Enfermedad Emergente. *Ágora Rev. Cient.*2016; 03(01):246-247.Disponible en: [citado 2020 Enero 02] <http://www.revistaagora.com/index.php/cieUMA/article/viewFile/64/61>
4. Miguel Lugones M, Ramírez M. Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia. *ReviCub de Obst y Ginec.* 2016;42. citado 01 Enero 2020 Disponible en : http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000300015
5. Salge AKM, Castral TC, Sousa MC, Souza RRG, Minamisava R, Souza SMB. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. *Rev. Eletr. Enf.* citado 10 Diciembre 2019 Disponible en: <https://repositorio.bc.ufg.br/bitstream/ri/11275/1/Artigo%20-%20Ana%20Karina%20Marques%20Salge-%202016.pdf>
6. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington, DC: OPS, 2016.
7. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a la enfermedad por el virus Zika - Perú, 2016. Edit. Sinco diseño EIRL. Lima. Primera edición. 48 pp.
8. Alves J, Malta S, Vargas A, Leal P, Percio J, Coelho G, Argolo A, de Oliveira T, de Sousa J, Saad E. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília,* 26(1):9-18, jan-mar 2017. citado 02 Junio 2019 Disponible en :<https://doi.org/10.5123/s1679-49742017000100002>
9. Vallejo Urrego, M., Roa Giraldo, J., Toledo Arenas, J., Peñuela Murcia, R., Casallas Zambrano, D., & Rodríguez Real, S. (2019, octubre 11). CARACTERIZACIÓN DE

COHORTE POSNEONATAL CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE ZIKA CONGÉNITO, EN INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD EN COLOMBIA (2016-2017). *Medicina*, 41(3), 213-230. [citado 02 Enero 2020]; Recuperado a partir de <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1448>

10. Organización Panamericana de la salud. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Versión en español. Edit. OPS. Washington. 2016. 60pp.
11. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Virus Zika. Epidemiología, transmisión y complicaciones. Factográfico salud [Internet]. 2016 Abr [citado 02 Junio 2019]; 2(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2016/04/factografico-de-salud-abril-20161.pdf>
12. Nicholas J.C. King,¹ Mauro M. Teixeira,² and Suresh Mahalingam ; Zika Virus: Mechanisms of Infection During Pregnancy ; Trends in Microbiology, September 2017, Vol. 25, No. 9 [citado 2020 Mar 04] Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.005>
13. Alvarado-Socarras JL, et al. Importancia del diagnóstico de laboratorio de Zika durante el embarazo y su posible asociación con el síndrome de Guillain-Barré. *Med Clin (Barc)*. 2016. Disponible en : citado 2020 Mar 04 DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1778>
14. Sánchez Carnerero CI, Alcántara Montero A. Consideraciones provisionales sobre la infección por el virus Zika en mujeres gestantes: documento destinado a profesionales de salud. *Semergen*. 2016.
15. Herramienta para la evaluación del zika en mujeres embarazadas octubre 4 , 2016. citado 2020 Mar 04 Disponible en : (<http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).
16. Pacheco-Romero José. Zika virus: A new challenge for obstetricians and gynecologists. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2016 Abr [citado 2020 Enero 04] ; 62(2): 219-242. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200010&lng=es.
17. Maria Van Kerkhove, Nathalie Broutet, Ludovic Reveiz ; Protocolo normalizado: Estudio transversal de seroprevalencia de la infección por el

virus del Zika en la población general ; OMS/Institut Pasteur Versión v1.9 ; Brasil ; Organización Mundial de la Salud ; Creative Commons Attribution Non-commercial ShareAlike versión 4.0. ; 2016.

18. Qisheng Jiang, Yatin J. Chandar, Sisi Cao, Evan D. Kharasch, Srikanth Singamaneni; Rapid, Point-of-Care, Paper-Based Plasmonic Biosensor for Zika Virus Diagnosis ; Washington University in St. Louis; Department of Biochemistry and Molecular Biophysics Washington University in St. Louis ; 2017. Citado 2020 Enero 01 disponible en : DOI: 10.1002/adbi.201700096
19. Interim Guidance for Zika Virus Testing of Urine — United States, **2016**; MMWR / May 13, 2016 / Vol. 65 / No. 18 ; US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention ; 2016.
20. Wiwanitkit, V. Diagnóstico molecular del virus del Zika basado en la orina. *Int Urol Nephrol* 48, 2023 (2016). Citado 2020 Enero 22. Disponible en : <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1417-6>
21. Laura E. Bartolone S, Kutluay S. Advantage of urine based molecular diagnosis of Zika virus ; Department of Urology, William Beaumont Hospital, 3811 West 13 Mile Road, SuSpringer Science+Business Media Dordrecht 2016ite 187, Royal Oak, MI 48073, USA ; 2016. Citado 2020 enero 24 Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-016-1417-6> .
22. Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades. Ministerio de Salud. Alerta epidemiológica de riesgo de transmisión de ZIKA en Lima y Callao. Código AE-FVE N°005-2017.
23. Ann-Claire Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 21, No. 1, January 2015.
24. WHO/ZIKV/LAB/16.1 ; Pruebas de laboratorio para la infección por el virus de Zika Orientación provisional ; organización mundial de la salud ; 23 de marzo 2016.
25. Kristen Heitzinger ; Knowledge, attitudes, and practices of women of childbearing age testing negative for Zika virus in Kentucky, 2016 ; aKentucky Department for Public Health, 275 E. Main St., HS 2-GWC, Frankfort, KY 40621, United States ; *Preventive Medicine Reports* 10 (2018) 20–23.

26. Berry LE, Venkatesan P, Zika virus in pregnancy, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.06.009>.
27. Protocolo de actuación para los especialistas en ginecología y obstetricia en relación a la detección de las posibles complicaciones asociadas a la infección por virus Zika durante el embarazo ; Gobierno de España ; Ministerio de sanidad , servicios sociales e igualdad ; 15.02. 2016.
28. PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA ; Centro Nacional de Microbiología^[SEP]; Instituto de Salud Carlos III; Carretera Majadahonda-Pozuelo, km 2; 28220 Majadahonda-Madrid-ESPAÑA^[SEP] ; 2016.
29. Aspilcueta-Gho Daniel, Benites Villafane Carlos, Calderón Sánchez Martin Menel, Calderón Yberico José Gilmer. Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2017 Ene [citado 2020 Mar 04] ; 63(1): 57-64. Citado 2020 enero 24 Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000100007&lng=es.
30. Guillermo Agosta , Ximena Aguilera, Francisco Javier Carod Artal ; Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones , Perú ; Washington, DC: OPS, 2016. Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.
31. Gomes K, Pereira A, da Silva L, Amuy R, Honorio D. Ferreira F. análise da prevalência de casos soropositivos para zika vírus em gestantes no estado de Goiás. Centro universitario de Miineiros. Pesquisa UNIFIMES. Mayo 2019.

VII. Anexos:

ANEXO 1. SOLICITO: Permiso para realizar mi Proyecto de Tesis .



GOBIERNO REGIONAL
Dirección Regional de Salud Piura
E.S. I - 4 "CESAMICA"

"Año de la Lucha Contra la Corrupción y la Impunidad"

Castilla,

24 MAY 2019

CARTA N° 012 - 2017 - GOB.REG.PIURA-CESAMICA-DIR

Srta.
MARIA ISABEL NAJARRO HUAPAYA
Alumna de la Escuela Profesional de Medicina Humana
Universidad Privada Antenor Orrego Piura
Presente.-

ASUNTO : Aceptación para realizar proyecto de Tesis

De mi especial consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a usted, para saludarla cordialmente y al mismo tiempo de acuerdo a las coordinaciones verbales realizadas con su personal esta IPRESS I-4 CASTILLA ACEPTA que realice su Proyecto de Tesis: "ZIKA: EXAMEN DE ORINA COMO VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE ZIKA EN GESTANTES ASINTOMATICOS PIURA - CASTILLA 2019."

Atentamente,

C. C.
Archivo
EFF/rba.
P.24.05.2019



GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
IPRESS I-4 CASTILLA
Mg. Erika Angélica Flores Flores
DIRECTORA

www.diresapiura.gob.pe
Visítanos en FACEBOOK
ESTABLECIMIENTO DE SALUD CESAMICA
E-mail: CESAMICA@OUTLOOK.ES

Av. Ramón Castilla N° 385
Castilla - Piura
Telf. 347514

