

# Enfermedad por virus Zika: de la benignidad a la emergencia sanitaria internacional

Recibido: 11/12/2016 Aceptado: 21/12/2016

Kleber Giovanni Luz<sup>1</sup>, Yngra Bastos Mesquita Minora de Almeida<sup>2</sup>,  
Victor Rocha Nóbrega de Almeida<sup>2</sup>.

## Resumen

El virus Zika fue identificado originalmente en 1947 en el bosque de Zika en Uganda. Este virus causó casos aislados hasta el año 2007 en que el primer brote epidémico fue detectado en la isla de Yap. El virus es un miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, y es transmitido a los humanos por *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y otros mosquitos. En 2015 el virus fue detectado en Sudamérica, en el nordeste de Brasil y 1.500.000 de casos se han estimado que ocurrieron durante ese año. La fiebre por virus Zika es una enfermedad benigna y la mayoría de los pacientes desarrollan un cuadro de fiebre leve, exantema, decaimiento, artralgias y adenomegalias retro auriculares, siendo la conjuntivitis un signo común. Durante el brote de Zika el número de casos con síndrome de Guillain Barré se incrementó y hubo algunos casos de encefalitis y mielitis. El síndrome congénito de Zika fue detectado en octubre de 2015 y Brasil ha registrado alrededor de 1600 casos confirmados. El diagnóstico de la infección por virus Zika se basa en los signos y síntomas clínicos, pero las pruebas de laboratorio se recomiendan para mujeres embarazadas, recién nacidos con manifestaciones neurológicas y pacientes con síndrome de Guillain Barré (SGB). La técnica de RT-PCR es la más útil para la confirmación diagnóstica, pero en algunos casos especiales las pruebas serológicas pueden ser usadas, como en casos de SGB. El tratamiento de la infección por virus Zika es sintomático, pero en casos graves de SGB se pueden usar plasmafé-

<sup>1</sup>Profesor Asociado del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Federal de Río Grande del Norte, Consultor Internacional de OPAS/PAHO- WDC.

<sup>2</sup>Alumnos del noveno período del Curso de Medicina de la Universidad Federal de Río Grande del Norte.

**Dirección para correspondencia:**

Kleber Luz  
Departamento de Infectología. Instituto de Medicina Tropical da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Rua Cônego Monte, 110 – Quintas. Natal. RN. Brasil. CEP 59037-170.

E-mail: luz@ufrnet.br

**Conflicto de intereses:**

Los autores expresan no tener conflictos de intereses.

sis o inmunoglobulina. La mayoría de las infecciones congénitas necesitan la realización de técnicas de imágenes y el tratamiento de estos pacientes puede ser costoso para el sistema de salud. Es importante que los clínicos, pediatras y obstetras estén alertas de los casos sospechosos. En este artículo resumimos los principales aspectos clínicos de la infección por Zika.

**Palabras clave:** Zika, microcefalia, síndrome congénito por virus Zika, síndrome de Guillain Barré.

## Introducción. Epidemiología

El virus Zika (ZIKV) es un flavivirus responsable por una arbovirosis emergente en el mundo. Ese virus se conoce desde 1947, cuando se lo aisló por primera vez en la sangre de un mono Rhesus en la Floresta Zika en Uganda (1). La infección por el ZIKV es endémica en muchas regiones del África Subsahariana y del sur de Asia. Sin embargo, los primeros casos de infecciones transmitidos de forma autóctona en Brasil se relatan en 2015 (1). Los pacientes presentaron un síndrome con características similares al Dengue en Natal (Río Grande del Norte, Brasil) de los cuales se aisló el virus (2). Se cree que la cepa asiática del virus Zika llegó al país traída por turistas durante la Copa Mundial de Fútbol de 2014, y se confirmaron en laboratorio, con una alerta para el potencial de difusión global, de modo similar al virus Dengue (DENV) y virus Chikungunya (CHIKV) (3).

El virus Zika (ZIKV) es un miembro de la familia *Flaviviridae*, del género *Flavivirus*, y está relacionado evolutivamente con otras arbovirosis transmitidas por mosquitos, como el dengue, fiebre amarilla y la fiebre del Nilo Occidental. Posee una cadena de ARN como genoma y una estructura con una envoltura lipídica, alrededor de una nucleocápside con estructura todavía indefinida compuesta de la proteína C y el genoma viral. La envoltura viral contiene las dos proteínas de superficie (M y E) (4). La transmisión de ese virus está asociada a la picadura de un mosquito del género *Aedes* (*Aedes africanus*, *Aedes aegypti*, *Aedes hensilli* y *Aedes albopictus*) (4). Esos artrópodos son ampliamente difundidos en zonas tropicales y subtropicales, principalmente el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* (4). También existe la posibilidad de transmisión por vía sexual, por transfusión sanguínea y neonatal, aunque no se sepa el real poder de transmisión de esas vías en la propagación de la enfermedad (4). La vía de transmisión sexual se está volviendo una importante vía de transmisión, no por el número de casos, sino por el papel que puede representar, lo que permite que ocurran casos de infección por el virus Zika y sus

complicaciones en locales donde no haya presencia del mosquito.

En diciembre de 2015, el Ministerio de Salud del Brasil estimó que hayan ocurrido de 440 mil a 1.300.000 casos de la enfermedad del virus Zika hasta el final de aquél año. La Organización Panamericana de la Salud mostró una estimativa de casos en las Américas: Barbados (tres casos), Bolivia (cuatro casos), Brasil (1,5 millones de casos) Colombia (20.000 casos), Ecuador (33 casos), El Salvador (2.500 casos), Guayana Francesa (15 casos), Guadalupe (un caso), Guatemala (68 casos), Guayana (un caso), Haití (125 casos), Honduras (3649 casos), Martinica (47 casos), México (37 casos), Panamá (50 casos), Puerto Rico (22 casos), Saint Martin (un caso), Surinam (seis casos) y Venezuela (4,700 casos). En Estados Unidos se confirmaron 80 casos (1).

## Manifestaciones clínicas.

La presentación clínica de la fiebre por el ZIKA todavía no se estableció totalmente, pero por los casos estudiados se infiere que el período de incubación es de 3-12 días después de la picadura del mosquito. La presentación clínica puede ser un síndrome del tipo del dengue, como una enfermedad alérgica, pero también asintomática (4). La fiebre generalmente es baja y el paciente puede presentar dolores en las articulaciones principalmente en las manos, rodillas y tobillo. Los dolores suelen disminuir entre 3-5 días. Puede ocurrir un exantema maculopapular pruriginoso en el tronco, miembros, palmas de las manos y plantas de los pies. La conjuntivitis no purulenta también está presente en la mayoría de los casos. En algunos pacientes se pueden detectar adenomegalias retro auriculares. Otras manifestaciones inespecíficas incluyen anorexia, náuseas, vómitos, mareos y dolor retro-orbitario. También pueden estar asociados al apareamiento del Síndrome de Guillain-Barré (SGB) algunos días después del cuadro descrito arriba. Se describie-

ron casos de mielitis aguda asociados a la infección por ZIKV (5) y se han relacionado casos de microcefalia a la infección por ZIKV, donde se describe la presencia del ARN del virus en muestras de tejido nervioso de bebés microcéfalos a través de RT-PCR (6).

Actualmente, la epidemia de microcefalia asociada a la infección por el ZIKV ya contabiliza 6.000 casos sospechosos en Brasil. Su relación causal ya está bien documentada en estudios realizados en otras poblaciones que sufrieron brotes de Zika, como por ejemplo el de Polinesia Francesa en 2013-14. Cauchemez y col. estiman que el mayor riesgo de la microcefalia asociada a la infección por el ZIKV es mayor cuando la infección ocurre en el primer trimestre, con datos señalando un riesgo de aproximadamente el 1% (7). No obstante, ese dato no se observó en el estudio realizado por Brasil y col. que evidenció un riesgo del 22% de microcefalia después de infección sintomática por el ZIKV en primer trimestre de la gestación (8). Se supone que existan otros factores de riesgo asociados, como la presencia de síntomas clínicos o la infección por el DENV. Se espera que nuevos estudios vengan a dilucidar esos temas. Ya se observa una rápida producción de conocimiento durante esta epidemia (9). La infección congénita o perinatal por el virus zika puede producir una gran variedad de señales y síntomas clínicos en el recién nacido. Inicialmente se creía que la microcefalia era el marcador clínico, pero además de esta anomalía otros marcadores pueden estar presentes en el niño. Además de esto, ya se pueden identificar las manifestaciones en el nacimiento o se pueden percibir con el desarrollo del niño.

Debe investigarse la microcefalia por la medida del perímetro cefálico. La medida del perímetro cefálico no deberá realizarse antes de las primeras 24 horas de vida, si el perímetro cefálico está por debajo de dos desvíos estándar para el sexo y edad gestacional deberá considerarse un caso sospechoso de infección congénita por el virus Zika. El CDC utiliza una tabla más rigurosa que sería un perímetro cefálico menor a tres desvíos estándar. Sin embargo, hay casos de niños con perímetro cefálico normal que posteriormente al nacimiento se observan otras anomalías relacionadas al virus Zika. Los trabajadores de la salud que actúan en salas de parto deberán estar atentos a la posibilidad de desproporción entre el tamaño del perímetro cefálico y el tamaño del cuerpo del niño, si hay una desproporción y no hay una explicación para este fenómeno, también debe investigarse el caso para Zika.

La literatura ya registra un gran número de anomalías del sistema nervioso central causados por el

virus Zika, que son: hipoplasia o reducción de la dimensión del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo o del *vermis* cerebelar, polimicrogiria, calcificaciones intracraneales especialmente entre la sustancia gris y blanca, acumulación de fluidos extra axial, ventriculomegalia, reducción del volumen cerebral entre otras (10).

Como ya se esperaba, anomalías oculares se hacen presentes como atrofia coriorretiniana, anomalías del nervio óptico, microftalmia, catarata, nistagmos, displasia retiniana entre otras. La sordez sensorial se describe en algunos casos.

Las anomalías articulares, las artrogruposis, se encuentran con frecuencia y se deben utilizar para que se haga la sospecha de infección congénita.

Todas las mujeres embarazadas con diagnóstico de infección por el zika virus deberán ser evaluadas por ecografía para una investigación sobre malformaciones fetales, especialmente las del sistema nervioso central. Se recomienda que la primera ecografía se realice entre las semanas 18 y 20 de embarazo y otra entre las semanas 28 y 33. Otras ecografías podrán realizarse, pero dependen del criterio del médico asistente (11).

## Diagnóstico

Se puede hacer el diagnóstico por RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*). Las pruebas de RT-PCR en general están disponibles en laboratorios de referencia nacional o regionales, habitualmente la Organización Panamericana de la salud brinda estos insumos. Es muy importante que se establezcan criterios para la recolección de muestras para la RT-PCR a fin de que se eviten desperdicios de insumos. Se puede realizar la RT-PCR tanto en muestras de suero como en orina. Como se sabe, la viremia producida por el virus Zika es baja y de corta duración, por esa razón un resultado negativo para la investigación del ARN viral por la RT-PCR no es suficiente para que se excluya el diagnóstico de la infección. Se cree que tal recolección deberá ser preferencialmente realizada hasta el séptimo día de la enfermedad, es decir, la ventana óptima para recolección es entre el tercero y el séptimo día de enfermedad, pasado ese período se debe dar preferencia a la recolección de muestras de orina. En la orina se estima que las pruebas moleculares serán capaces de detectar el genoma viral hasta 15 días después del inicio de la enfermedad. Un aspecto muy importante a recordar es el cuidado con el manejo,

acondicionamiento y envío de las muestras, porque como la viremia es baja, es posible que cambios en la temperatura de la muestra podrían llevar a resultados negativos y pérdida de la oportunidad de confirmar el diagnóstico. Se debe recordar que el diagnóstico serológico puede tener reacción cruzada debido a infecciones previas por otros flavivirus (4). En este sentido, aunque se recomiende la recolección de muestras para detección de inmunoglobulinas de la subfracción IgG y IgM anti-Zika, su interpretación se debe hacer con mucho cuidado. Además de la posibilidad de que otros flavivirus puedan ocasionar reacción cruzada, la vacunación contra la fiebre amarilla también podrá falsear los resultados serológicos. Un fenómeno conocido como "el pecado original inmunológico" se debe recordar en este caso de infección por el virus del Zika (12).

Este pecado consiste en el hecho de que una vez que el sistema inmune haya entrado en contacto con el virus del dengue, cuando ocurre la infección por el virus Zika, el linfocito B irá a producir una IgM contra el virus del dengue y no una IgM anti-Zika. Tal hecho puede llevar a un error de diagnóstico, porque no se trata de reacción cruzada, sino de una producción de inmunoglobulina equivocada.

En la práctica si un individuo tiene una IgM positiva para Zika, este resultado deberá interpretarse como un resultado presuntivo de infección por el Zika. Excepción se hace cuando la prueba se realiza en un recién nacido. En estos casos si una IgM es positiva deberá interpretarse como confirmatorio de la infección (12).

En casos de dudas, se puede utilizar las pruebas de neutralización en placa, pero estas pruebas son de poca practicidad y no están disponibles en todas las regiones.

El diagnóstico de la infección por el virus Zika en mujeres embarazadas merece un comentario particular. No siempre la sospecha de infección por el virus Zika en embarazadas se hace en el momento de las manifestaciones agudas de la enfermedad. La consulta prenatal se puede realizar en un plazo de 14 días a partir del episodio agudo, o entre 14 días y 12 semanas o todavía después de 12 semanas del episodio agudo. Como se sabe, muchas veces el cuadro clínico producido por el Zika es muy poco sintomático o incluso asintomático, lo que hace que la embarazada no busque asistencia médica para esta intercurrentia. Se sabe también que en las embarazadas es posible que el período de viremia sea más prolongado que lo habitualmente visto en otros casos (13,14).

Se recomienda que ya en la primera visita en la que se haya notado la posibilidad de un cuadro clínico compatible con Zika, se proceda a la recolección de muestras de sangre, su adecuado almacenamiento y envío de las muestras para que se realicen pruebas moleculares y serológicas. Todavía no es consenso, pero también se puede hacer la recolección de la muestra de orina. Tal procedimiento se aplica si el episodio agudo ocurrió en las últimas doce semanas (12).

Una vez que el supuesto cuadro agudo haya ocurrido con una anterioridad de más de 12 semanas, solo se podrá hacer la investigación de la IgM y el estudio ecográfico para búsqueda de malformaciones (15).

El diagnóstico de la infección por el virus Zika en los casos de síndrome de Guillain-Barré, una vez que ya pasó la fase de viremia, se debe hacer por la búsqueda de IgM anti-Zika. La búsqueda de IgM anti-Zika como rutina en el prenatal estaría recomendada en la primera consulta y en las semanas 16 y 24, a fin de que oriente la realización de las ecografías (12).

Algunas veces no es posible la recolección de suero u orina, como puede darse en los casos de aborto o natimuerto, en estos casos se recomienda la recolección de tejido. Puede ser fragmento de hígado, bazo y en especial del cerebro para que se realice la inmunohistoquímica para detección de antígenos virales del virus Zika, esta técnica se ha revelado como una importante herramienta en el diagnóstico de estos casos. En rarísimas situaciones puede ocurrir un óbito en niños mayores o adultos y tal técnica también se aplicaría (13,14).

## Tratamiento

El tratamiento es con sintomáticos, reposo e hidratación (3). Analgésicos y antipiréticos deben usarse con cuidado, a fin de que eviten cualquier efecto adverso. Se debe recomendar que los pacientes eviten bañarse con agua caliente, el uso excesivo de jabón y usar hidratantes para la piel. Se pueden usar antihistamínicos para el prurito. Está contraindicado el uso de antiinflamatorios no hormonales. Los casos de SGB se deben tratar en ambiente hospitalario usando inmunoglobulina o plasmaféresis (3). En la práctica es muy importante que se haga una hidratación adecuada de los casos por vía oral o por otra vía, si es necesario, porque siempre delante de un caso sospechoso de Zika puede haber la posibilidad de tratarse de un caso de Dengue y de esta forma dejaríamos de tratarlo de forma adecuada.

## Comentario Final

Actualmente, la enfermedad ocasionada por el virus Zika es un gran desafío para los sistemas de salud de los países que están enfrentando casos de manera epidémica. Es necesario capacitar a los profesionales que trabajan en la salud para que reconozcan a la enfermedad y realicen el tratamiento adecuado. Además, se deben mantener las campañas de combate al mosquito transmisor a largo plazo, a fin de que se evite la proliferación y nuevos casos de una enfermedad que necesita la colaboración de la población para que esté controlada (9,16-19).

## Referencias

- Slenczka W. Zika virus disease. *Microbiol Spectrum*. 2016 4(3): EI10-0019-2016. DOI:10.1128/microbiolspecEI10-0019-2016.
- Zanluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV, Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2015;110:569-572.
- Luz K, Viana dos Santos G, de Magalhães Vieira R. Febre pelo vírus Zika. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015;24:785-788.
- Pinto Junior V, Kleber L, Parreira R, Ferrinho P. Vírus Zika: Revisão para Clínicos. *Acta Med Port*. 2015;28:760-765.
- Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T, Deschamps N, Mathon G et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016;387:1481.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374:951-958.
- Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet*. 2016;387 2125–2132.
- Brasil P, Pereira JP Jr, Gabaglia CR, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med*. 2016; published online March 4. DOI:10.1056/NEJMoa1602412.
- Rodrigues L. Microcephaly and Zika virus infection. *Lancet*. 2016; 387:2070-2071.
- Freitas, Bruno de Paula, Oliveira Dias J, Prazeres J, Sacramento G, Ko A, Maia M et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *Jama Ophthalmol*. 2016;134: 529-535
- Costello A, Dua T, Duran P, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016;94:406.
- Centers for Disease Control and Prevention. Question and Answers: Zika virus infection (Zika) and pregnancy. <http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/question-answers.html> (Accessed on November 10, 2016, 2016).
- Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet* 2016;388:898.
- Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159.
- van der Linden V, Filho EL, Lins OG, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ* 2016;354:i3899.
- The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisories. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories> (Accessed on November 09, 2016).
- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1347.
- World Health Organization. WHO Director General summarizes the outcome of the Emergency Committee on Zika <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergencycommittee-zikamicrocephaly/en/> (Accessed on November 07, 2016).
- Thomas DL, Sharp TM, Torres J, et al. Local Transmission of Zika Virus--Puerto Rico, November 23, 2015-January 28, 2016 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:154.

## **Zika virus disease: from the mildness to the international public health emergency**

### Summary

*In 1947 Zika virus was originally identified in the Zika Forest of Uganda. This virus caused sporadic cases until 2007, in this year the first outbreak was detected in the Yap Island. The virus is a member of the family Flaviviridae, genus Flavivirus, and is transmitted to humans by Aedes aegypti and Aedes albopictus and others mosquitos. In 2015 the virus was detected in South America, in the northeast of Brazil and 1,500,000 cases were estimated occurred during the 2015 year. Zika fever is a benign disease and the majority of patients developed a low grade fever, rash, malaise, arthralgia and retro auricular adenomegaly, conjunctivitis is a common signal. During the zika outbreak the numbers of Guillain-Barré syndrome increased and there were some encephalitis and myelitis cases. The congenital Zika syndrome was detected in October 2015 and Brazil registered about 1,600 confirmed cases. The diagnosis of Zika infection is based in clinical signals and symptoms, but laboratory test is advised for pregnant woman, newborns with neurological manifestations and patients with Guillain-Barré syndrome(GBS). The RT-PCR is the most useful technique for the diagnosis confirmation, but in some special cases serology tests may be used like in GBS. The Zika infection treatment is only symptomatic, but in the SGB plasmaferese or immunoglobulin may be used for severe cases. The majority congenital infections need to be submitted to an images exams and the treatment of these patients may expensive for the health system. It is important that the clinicians, pediatricians and obstetricians be aware for the suspect's cases. In this article, we summarized the principal clinical aspects of the Zika infection.*

**Key words:** Zika; microcephaly; congenital Zika syndrome; Guillain Barré syndrome