Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 41-45

Enfermedad por virus de Zika y sus complicaciones neurológicas

Autor: **Dr. Alcy Torres [1]**

Recibido para publicación: 30 de mayo 2017
Aceptado para publicación 01 de junio 2017

Resumen

El virus de Zika es un Flavivirus, transmitido por picadura de mosquito, descubierto en África en 1947. La mayoría de personas afectadas con la infección por virus de Zika no tienen síntomas y cuando estos se presentan son generalmente leves e incluyen fiebre, exantema máculo-papular, artralgia y conjuntivitis. Desde el comienzo del año 2015 el virus se ha diseminado a través de las Américas a más de 31 países y territorios hasta comienzos de este año. Personas de toda edad pueden enfermar con esta infección incluyendo fetos por transmisión materno-fetal. La evidencia sugiere que cuando el feto está expuesto al virus durante el embarazo, particularmente en los primeros meses, se asocia con microcefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central. Las secuelas a largo plazo sin embargo de las presentaciones: congénita, perinatal y pediátrica son desconocidas. No existe vacuna disponible para prevenir la infección por este virus y el tratamiento es sólo de soporte. Este artículo revisa algunas características epidemiológicas, clínicas, exámenes de laboratorio, tratamiento y prevención con atención a los problemas neurológicos hasta la fecha.

Palabras clave: *virus de Zika, niños, complicaciones neurológicas*

Abstract

Zika virus is a mosquito-borne flavivirus identified in Africa in 1947. Most affected people has no symptoms and when present they are mild and include: fever, maculopapular rash, athralgias, and myalgias. Since 2015 the virus has spread through the Americas to more than 31 countries and territories until the beginning of this year. People of all ages could be affected by Zika including fetus. Maternal-fetal transmission has been documented. Evidence suggest that congenital Zika virus occurs when the fetus is exposed to the virus during the first few months of gestation and is associated with microcephaly and other central nervous system malformations. Zika long term sequelae of congenital, perinatal and pediatric diseases are largely unknown. No vaccine to prevent Zika virus infection is available and the treatment is only of support. This review article is an update regarding the main epidemiologic, clinical, laboratory testing, treatment and prevention with particular attention to the neurological complications.

Keywords: *Zika virus, children, neurological complications*

Conflictos de interés: *El autor certifica que no existen conflictos de interés que impidan la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.*

[1] *Pediatra Neurólogo Hospital de Boston, Universidad de Boston*
One Boston Medical Center Place, Boston, MA 02118 .Correo electrónico: artorres@bu.edu

Revista Pediátrica de Panamá. Derechos reservados 2020. Editorial Infomedic Intl. Acceso libre. Prohibida redistribución.

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 41-45

Revista Pediátrica de Panamá. Derechos reservados 2020. Editorial Infomedic Intl. Acceso libre. Prohibida redistribución.

Introducción

El virus de Zika pertenece al género Flavivirus, y está relacionado los virus del dengue, el oeste del Nilo y la fiebre amarilla. [1] Es transmitido por picadura de mosquito. Fue descubierto en África en 1947 y es conocido por dar lugar a cuadros esporádicos de enfermedad auto limitada. [2] El virus de Zika se ha diseminado rápidamente en Brasil hasta llegar a 1.300.000 casos sospechosos al final del 2015. Para octubre del mismo año, el ministerio de salud pública de Brasil reportó un incremento en los niños nacidos con microcefalia. Desde octubre del 2015 hasta febrero del 2016 más de 5000 niños con sospecha de microcefalia fueron reportados en las cuales se confirmó microcefalia en 1300. [3]

El síndrome de Gillian-Barré también ha sido descrito en relación con este virus. [4] La infección por el virus de Zika depende de la distribución del vector primario el mosquito *Aedes aegipti* y otro posible vector es el *Aedes albopictus*. La transmisión del virus es también posible en países del hemisferio norte como en Estados Unidos.. [2,5] Primates humanos y no humanos son los principales huéspedes vertebrados del virus de Zika; el cual se transmite primariamente a los humanos a través de una picadura del mosquito más comúnmente el *Aedes aegipti* y posiblemente el *Aedes albopictus*. [2] Las especies Aedes de mosquitos son comensales agresivos durante el día y viven dentro o cerca de los asentamientos humanos y son difíciles de erradicar. Pueden reproducirse en pequeños contenedores de agua al igual que otros virus por ejemplo dentro de llantas abandonadas a la intemperie.[5]

Otras rutas de potencial infección que se han descrito ha sido la exposición en el laboratorio, la transmisión sexual, intraparto y materno fetal. [5] Otros virus han sido transmitidos por leche materna pero no se ha reportado todavía casos de ese tipo con el virus de Zika. Sin embargo basados en la evidencia disponible el riesgo de transmisión por el virus de Zika a través de la leche materna es superada por los conocidos efectos benéficos a la alimentación al seno materno. Aunque el virus RNA de Zika se ha encontrado en la saliva y en la orina no existe evidencia de que estos virus sean transmitidos a través de estas rutas. [1,5]

El período de incubación del virus de Zika en humanos es desconocido pero se cree que es similar a otros la vivir en el rango de 3 a 14 días. En general la frecuencia de ataque en menores de 19 años se considera menor al de los adultos. [5] El virus de Zika ha captado la atención global desde que se reconoció la asociación con microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré.

Casos humanos del virus fueron primeramente identificados en Uganda y Tanzania en 1950 pero desde entonces se han reportado casos en el resto de Africa, Asia y las Américas; sin embargo ninguna epidemia del virus ha ocurrido hasta el 2007 en la isla de Yap, un estado federado de Micronesia y en el 2013 en la Polinesia francesa. El virus brasileño se relaciona al de la Polinesia. La epidemia de Zika fue declarada como una emergencia internacional de salud pública el primero de febrero del 2016. En julio del 2016 el Centro de Control de las Enfermedades en Estados Unidos (CDC) reportó el primer caso en el estado de la Florida en el que hasta la fecha se han diagnosticado 43 casos. [1, 2,5]

La asociación del virus de Zika con microcefalia y otras alteraciones neurológicas severas particularmente de la fosa posterior y anomalías oculares identificadas en recién nacidos de mujeres infectadas fue primero reportada en Brasil en el 2015. Aunque la relación causal entre el virus y las lesiones descritas no han sido probadas hay muchos aspectos en la historia clínica de exposición que sugieren causalidad. El síndrome de Zika congénito reconoce un conjunto de anomalías asociadas con el virus durante el embarazo que incluyen microcefalia, calcificaciones intracraneales, y otras anomalías del cerebro o de los ojos y se convierte en un marco de referencia para el manejo de los recién nacidos, lactantes menores o niños expuestos o infectados. Las recomendaciones recientes para estos niños afectados tanto aquellos que tienen síntomas clínicos como para aquellos que se encuentran asintomáticos es que sean seguidos mediante evaluaciones periódicas por diferentes especialistas durante el primer año de vida.[6]

El hospital de Boston tiene al cuidado pacientes que provienen de todas las regiones del mundo y hasta la fecha se han detectado más de 100 mujeres afectadas por el virus lo cual ha requerido que se desarrollen algunos cambios como por ejemplo la formación de un equipo diagnóstico y seguimiento para estos niños afectados y al momento un estudio se viene realizando para aprender el comportamiento de estos niños en los primeros años de vida.

Entre los fetos y recién nacidos afectados, las anomalías identificadas mediante ultrasonido fetal o resonancia magnética nuclear incluyen: atrofia cerebral cortical o subcortical y asimetría, hidranencefalia, ventriculomegalia, alteraciones de la migración neuronal, calcificaciones cerebrales, estructuras cerebrales anormalmente formadas o ausentes por ejemplo del cuerpo calloso, el tálamo, la protuberancia, el vermis cerebeloso el tallo cerebral, hydrops-fetalis, artrogriposis y talipes.

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 41-45

Revista Pediátrica de Panamá. Derechos reservados 2020. Editorial Infomedic Intl. Acceso libre. Prohibida redistribución.

El examen postnatal pone en evidencia un exceso de piel del cuero cabelludo sugestivo de un síndrome de disrupción en el crecimiento del cerebro dando lugar a un colapso del cráneo. [6]

Más tarde estos niños pueden desarrollar irritabilidad, hipertonía, disfagia, convulsiones aunque la severidad y alcance varíe dependiendo del área cerebral afectada. Como la información de los niños con infección congénita del virus de Zika es limitada no se sabe cuáles son todas las manifestaciones neurológicas que más allá de las ya mencionadas podrían ocurrir por ejemplo discapacidad intelectual en ausencia de microcefalia o alteraciones estructurales y aunque el virus de Zika parece exhibir cierta preferencia por el sistema nervioso no se puede descartar la posibilidad de otros órganos afectados. [6]

Las infecciones por otros virus como el del oeste del Nilo o el del dengue no parecen aún aumentar significativamente el riesgo de anomalías congénitas la transmisión materno fetal de otras infecciones no relacionadas a los flavovirus, como por ejemplo: la rubeóla o el citomegalovirus, coriomeningitis linfocítica, Toxoplasmosis han sido asociados con microcefalia y otras presentaciones de estas infecciones congénitas incluyen alteraciones cerebrales calcificaciones hidrocefalia alteraciones oculares como catarata, coriorretinitis, daño auditivos, tamaño de la cabeza al nacer refleja el crecimiento intrauterino del cerebro basados en los hallazgos clínicos de otros pacientes con microcefalia se puede corregir por analogía que los niños afectados con la infección del virus de Zika tienen un mayor riesgo de alteraciones adversas a largo plazo incluyendo alteraciones intelectuales visuales auditivas y convulsiones.[6] La microcefalia congénita puede asociarse con exposición prenatal a otros agentes infecciosos y no infecciosos como el alcohol problemas genéticos como la microcefalia vera o incluso trastornos metabólicos, por los tanto estas etiologías tienen que ser completamente evaluadas cuando la infección por el virus de Zika se ha excluido.

Hasta hoy ha habido dos reportes de adquisición perinatal del virus, una madre desarrolló un brote cutáneo que comenzó dos días antes del nacimiento, pero su niña permaneció asintomática; la segunda madre desarrolló fiebre, mialgia y brote que comenzó tres días después del parto, su niño desarrolló trombocitopenia y un brote transitorio cuatro días después del nacimiento, en estos casos los niños y las madres tuvieron pruebas positivas de RNA en el suero para virus de Zika fueron dados de alta sin complicación. [3] Ambas madres seguramente experimentaron una viremia durante la labor de parto aumentando la posibilidad de riesgo de transmisión intraparto.

La transmisión perinatal de otros Flavivirus como el dengue ha sido asociada con enfermedad severa en neonatos. Estos recién nacidos presentan fiebre trombocitopenia y hemorragia. [6] Se notaron diferencias en tres niños afectados por infección del virus del oeste del Nilo transmitidos durante el periodo perinatal: 1) brote cutáneo 2) meningitis 3) encefalitis. [6] La presentación en recién nacidos afectados por el virus de Zika transmitido durante el periodo perinatal es desconocido. La duración de la enfermedad en niños mayores es menos de una semana. Las manifestaciones incluyen fiebre, malestar general, dolor de cabeza y dolor muscular. [6] Siete de los 10 niños descritos a través de casos reportados presentaron síntomas gastrointestinales pero si estos ocurren más frecuentemente en niños que en adultos no es conocido. El brote asociado con el virus de Zika en el adulto se caracteriza por un exantema maculo-papular, pruritico, que se origina en el tronco y se disemina hacia la cara y las extremidades; y puede dura de 2 a 14 días. Las complicaciones del virus de Zika pediátrico han sido raramente reportadas: dos muertes en adolescentes han sido reportados hasta la fecha. El primero una joven de 16 años hospitalizada con dolor de cabeza náusea y petequias. La prueba de Zika fue positiva y se descartaron dengue y chikungunya. El segundo ocurrió en una niña colombiana de 15 años con enfermedad de células falciformes con hemoglobina SC que no desarrollo enfermedad vasoclusiva, pero que fue hospitalizada con dolor abdominal taquicardia y taquipnea. Luego ella desarrolló un cuadro severo de distres respiratorio hemotórax y secuestro esplénico, también con resultados positivos para Zika y negativos para dengue, fiebre amarilla, chikungunya y malaria. [6] Entre los 38 casos con síndrome-de Guillain Barré, durante la epidemia en la Polinesia francesa ninguno caso de Guillain Barré ocurrió entre los niños, pero si se han reportado encefalomielitis aguda diseminada en seis casos confirmados con infección de virus por Zika en Brasil en pacientes de 2 a 57 años. [6]

Cuando existen niños nacidos de mujeres de alto riesgo la decisión de hacer los exámenes se realiza teniendo en cuenta la presencia de microcefalia o calcificaciones intracraneales identificada en ultrasonidos prenatales o posnatales y en los resultados del virus de la prueba de Zika en madre embarazadas y posnatales. Todo niño con estos factores de riesgo: microcefalia o calcificaciones intracraneales debe ser investigado por virus de Zika independientemente de los resultados de la madre. Para lactantes sin microcefalia o calcificaciones intracraneales la prueba está indicada en niños nacidos de madre con pruebas positivas o inconclusas o en aquellos nacidos con madres negativas o que no fueron examinadas mediante pruebas de laboratorio. [1, 5,6]

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 41-45

Revista Pediátrica de Panamá. Derechos reservados 2020. Editorial Infomedic Intl. Acceso libre. Prohibida redistribución.

Los pediatras deberán usar su juicio clínico al evaluar niños con otras alteraciones por ejemplo pérdida de la audición, nacidos de mujeres que viven o han viajado un área de riesgo para Zika o quienes han nacido de madres que han tenido contacto sexual con compañeros que han viajado o viven en una zona de riesgo. En estos casos los clínicos pueden considerar hacer pruebas a la madre para el virus de Zika antes de tomar una decisión sobre si se hacen o no exámenes a los niños. [7,11]

A transmisión perinatal del virus de Zika debe sospecharse en niños de menos de dos semanas de vida, si la madre ha viajado o vive en una zona de riesgo dentro de las dos semanas antes del parto y el niño tiene al menos dos de las siguientes condiciones: fiebre, brote cutáneo, conjuntivitis o artralgia. [6]

La artralgia puede ser difícil de evaluar en recién nacidos y niños pequeños. Algunos hallazgos claves para sospechar que las articulaciones están afectadas son: la incapacidad o el rechazo a mover una extremidad por dolor a la palpación o el movimiento pasivo y en niños más grandes por alteración de la marcha, cojera e irritabilidad. Los recién nacidos de madres con manifestaciones virus de Zika al momento de dar a luz deben ser monitorizados por otros síntomas de la enfermedad y ambos deben recibir pruebas de laboratorio si la enfermedad se desarrolla. [7]

Los exámenes en ese momento no están disponibles comercialmente sino a través de instituciones del estado en la mayoría de países. La autopsia de un niño reveló agiria, hidrocefalia, calcificaciones múltiples de la corteza su cerebral y en el espacio subcortical. [6]

Además de la microcefalia el examen posnatal debe incluir un examen completo oftalmológico. [7] Otras alteraciones pueden ser palidez del nervio óptico, coriorretinitis macular, cataratas bilaterales, calcificaciones intraoculares, lesiones de retina, subluxación del cristalino. Una de las dificultades sin embargo que ha habido para analizar los datos reportados por las distintas series es la variedad de definiciones que se han aplicado por ejemplo en el diagnóstico de microcefalia. [6,8]

El diagnóstico del virus de Zika se hace a través de una prueba de transcripción reversa de la reacción de cadena a la polimerasa (RT-PCR) en el líquido amniótico, placenta, suero fetal, tejido cerebral fetal, y líquido céfalo raquídeo o mediante pruebas inmuno histoquímicas en placenta, tejido cerebral y productos de la concepción.[6,9]

Los análisis patológicos de algunos de los fetos o lactantes menores afectados han incrementado nuestro entendimiento de la patogénesis de la infección por virus de Zika congénito. En un estudio el RNA del virus de Zika esos antígenos fue detectado en el análisis patológico del tejido cerebral de dos recién nacidos con microcefalia y en tejidos placentarios de dos mortinatos. En recién nacidos la detección del RNA del virus por RT-PCR y cambios histopatológicos de la infección fue limitada al cerebro. En otra autopsia realizada al término del embarazo el virus se evidenció por el método de RT-PCR, inmuno-fluorescencia y microscopia electrónica en el tejido cerebral pero ninguno de los otros órganos fue afectado. [6,10] Calcificaciones placentarias también fueron identificadas. Estos hallazgos han dado lugar a que los investigadores sugieran que el virus de Zika es neurotrópico y podría causar también daño cerebral y de la medula espinal. [6,10] La infección debe sospecharse sobre la base del sitio de residencia o viaje de las madres, la posibilidad de transmisión local, y la historia clínica que puede revelar la presencia de un brote cutáneo durante el primer y segundo trimestres del embarazo.

Los anticuerpos no son específicos pueden tener reactividad cruzada con otros virus y por lo tanto sus resultados deben ser interpretados con precaución. Debido a la alta sensibilidad y especificidad la prueba para detectar el virus de Zika es la prueba conocida como DT-PCR en una muestra de suero sanguíneo en la primera semana de enfermedad pero puede realizarse en otros especímenes como por ejemplo la placenta un resultado positivo consistente con la infección, sin embargo la prueba sólo puede detectar el virus durante períodos de viremia que generalmente ocurren la primera semana de enfermedad por consiguiente un resultado negativo después del quinto día no excluyen totalmente la infección cuando los resultados serológicos una prueba de placa de reducción y neutralización (PRNT) que puede ayudar a discriminar el virus de Zika de otros. [10]

Al momento no existe un tratamiento para el virus de Zika. Se debe evitar Aspirina por el riesgo con el síndrome de REYE y otras drogas antiinflamatorias no esteroidales como ibuprofeno en niños parcialmente deshidratados para disminuir la posibilidad de nefrotoxicidad y hemorragia hasta el momento no existe una vacuna para prevenir este virus, sin embargo CDC está trabajando activamente para ver si esto es posible, el CDC recomienda el uso de repelentes registrados con la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos de acuerdo con sus instrucciones los productos más efectivos son aquellos que contienen el N-Diethyl-meta-toluamida(DEET), picaridin, aceite de Limón eucalipto o Ethyl butylacetilaminopropionato que proveen protección contra las picaduras de mosquito. [6]

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 41-45

La combinación de productos que incluyen repelentes protectores solares debe ser evitada porque el protector solar puede necesitar ser aplicado en forma más frecuente y en cantidades mayores que las que se necesita para la protección del mosquito.[6,10]

Conclusión

Como resultado de esta epidemia que afecta a varios lugares del mundo pero en particular a nuestras Américas la transmisión a través de la picadura del mosquito, vertical y sexual ha sido ya documentada. Todas las personas que viven o viajan hacia lugares con concentraciones altas del virus tienen la posibilidad de ser afectados y por lo tanto aquellos con historia clínica de posible exposición deben recibir exámenes médicos y pruebas para su diagnóstico. Algunos modelos de daño neurológico sobretodo en la presentación congénita ya se han ido reconociendo pero estos pueden cambiar en el futuro y complementarse con el conocimiento del seguimiento de aquellos niños afectados con distinto grado para conocer el alcance su sus sequelas. Por lo tanto quedamos a la espera de la vacuna que parecería ser la forma más eficaz de evitar la transmisión de esta enfermedad con consecuencias potencialmente muy graves y que al momento no tiene tratamiento.

Referencias

1. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Available at: http://www.who.int/ mediacentre/ news/ statements/ 2016/ 1st-emergency-committeezika/en/. Accessed February 1, 2016.
2. Likos A, Griffin I, Bingham AM et al. Local Mosquito-Borne Transmission of Zika Virus — Miami-Dade and Broward Counties, Florida, June–August 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 September 2016. DOI: http://dx.doi.org/ 10.15585/mmwr.mm6538e1
3. França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. Lancet 2016. Epub June 29, 2016
4. Dub T, Fontanet A. Zika virus and Guillain-Barré syndrome. Rev Neurol (Paris). 2017 May
5. http://www.cdc.gov/zika/geo/united-states.html
6. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE et al. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. Pediatrics. 2016 May;137(5). pii: e20160621. doi: 10.1542/peds.2016-0621. Epub 2016 Mar 23
7. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. J Pediatr ID Society 2016;5:323-8.
8. Russell K, Oliver SE, Lewis L et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, August 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:870–878. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e2
9. https://www.hhs.gov/about/news/2016/09/08/hhs-awards-350000- to-american-academy-of-pediatrics.html
10. Alvaro MG and Schwartz DA, Zika Virus Infection in pregnancy, microcephaly, and maternal and fetal health: What we think, what we know, and what we think we know. Arch Pathol Lab Med 2017;141 (1): 26-32.
11. Raminer JJ, Sene A, Richner JM et al. Zika Virus Infection in Mice Causes Panuveitis with Shedding of Virus in Tears. Cell Reports 2016;16 (3): 208-18.

Revista Pediátrica de Panamá. Derechos reservados 2020. Editorial Infomedic Intl. Acceso libre. Prohibida redistribución.