ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

2 de febrero de 2016

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del virus Zika es un cuadro causado por el virus Zika (ZIKV) y transmitido por un mosquito del género Aedes. Presenta un cuadro clínico de carácter generalmente leve, caracterizado por un cuadro febril leve, generalmente acompañado de una erupción maculopapular de intensidad variable. Hasta 2007, solo se habían documentado circulación viral y varios brotes de la infección en África tropical y en algunas zonas del sudeste asiático. Posteriormente, desde 2007, varias islas de la región del Pacífico han experimentado brotes, pero no ha sido hasta 2015 cuando se han comenzado a reportar brotes de enfermedad por ZIKV en Sudamérica.

Actualmente, es considerada por el ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control)* como una enfermedad infecciosa emergente. En 2014 se informó de un aumento significativo de la incidencia de casos **síndrome de Guillain-Barré** (GBS) en la Polinesia Francesa; algo parecido, junto con un aumento inusual de la **microcefalia congénita** se observó en niños nacidos de madres infectadas por ZIKV durante el embarazo, en algunas regiones en el noreste de Brasil en 2015, sin que la relación causal esté definitivamente establecida. Por el momento, no existe ninguna vacuna ni tratamiento específico para la infección por ZIKV, centrándose las medidas sanitarias fundamentalmente en la prevención de las picaduras de los mosquitos vectores y la eliminación de estos del ambiente.

2. VIRUS ZIKA (ZIKV)

Se trata de un virus ARN del género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae,* que está estrechamente relacionado con el virus *Spondweni*. Fue aislado por primera vez en 1947 en un mono de la selva de Zika, en Uganda (África); en ese mismo año de detectó la presencia de ZIKV en mosquitos de la especie *Aedes africanus*. El primer caso humano fue descrito en Nigeria, en 1952. Existen dos linajes, uno africano y otro asiático; este último es el que parece haber emergido en la región del Pacífico y las Américas, provocando la epidemia. Tal como ocurre con otros virus de su género *Flavivirus*, el ZIKV es un virus envuelto con cápside icosaédrica y su genoma está codificado en una única cadena (monocatenario) no segmentada de ARN. La circulación del ZIKV no parece limitarse a los monos o a los seres humanos, ya que también se han detectado anticuerpos específicos del virus en otros grandes mamíferos, tales como cebras, elefantes o búfalos, así como en roedores.

La transmisión del virus se realiza a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*, aunque se considera también como otros potenciales transmisores a *Ae. africanus, Ae. albopictus, Ae. polynesiensis, Ae. unilineatus, Ae. vittatus* y *Ae. Hensilli.* Todas estas especies suelen picar exclusivamente durante el día, en particular a media mañana y a última hora de la tarde, pero no suelen hacerlo durante la noche.

Probablemente, la patogénesis comienza con la infección de las células dendríticas cercanas al punto de la inoculación con la saliva del mosquito, seguido por la diseminación a los nódulos

linfáticos y de ahí a la sangre. Aunque frecuentemente los *Flavivirus* se replican en el citoplasma de las células, también se han encontrado elementos del ZIKV en el interior del núcleo celular.

Además de los mosquitos, también se ha identificado la transmisión perinatal, posiblemente a través de la placenta o durante el parto, cuando la madre está infectada. Hay datos puntuales que soportan la hipótesis de que pueda haber también transmisión sexual. Asimismo, atendiendo a sus características, se considera probable la transmisión a través de transfusiones sanguíneas.

3. ENFERMEDAD POR ZIKV

El periodo de incubación de la enfermedad oscila entre 3 y 12 días, tras la picadura del mosquito. Entre un 60% y un 80% de las infecciones permanecen completamente asintomáticas y, cuando aparecen los síntomas, suelen tener un carácter leve y autolimitado, consistiendo en fiebre no muy intensa de 4 a 7 días de duración y generalmente sin ninguna complicación patológica. Muy raramente es precisa la hospitalización y la mortalidad es prácticamente nula. Además de la fiebre, suele aparecer una erupción macular, dolor articular (artralgia) y muscular (mialgia), conjuntivitis no purulenta y cefalea. La erupción macular suele manifestarse inicialmente en la cara, distribuyéndose posteriormente al resto del cuerpo. En casos raros puede producirse dolor retro-orbital (dolor ocular) y síntomas digestivos (diarrea, vómitos, etc.).

Así pues, el problema patológico no está en la infección aguda por el ZIKV de personas nacidas, sino en la infección congénita, que puede determinar un grave daño en el feto en desarrollo, particularmente a nivel del sistema nervioso central. De hecho, en diciembre del 2015, el *Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades* (ECDC) publicó un aviso sobre la posible asociación del virus del Zika con microcefalia congénita. Los datos sugieren que en los fetos de las mujeres infectadas por el virus durante el primer trimestre del embarazo existe un riesgo alto de microcefalia y, eventualmente, del síndrome de Guillain-Barré.

Hasta hace poco no se había observado (o relacionado) la infección por ZIKV con el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia en fetos y recién nacidos procedentes de madres expuesta al ZIKV. De hecho, las primeras relaciones se produjeron en los brotes de la Polinesia Francesa (2014) y Brasil (2015).

El **síndrome de Guillain-Barré** es el término que engloba un conjunto de neuropatías post-infecciosas raras que aparecen en pacientes que, por lo demás, aparentan un buen estado de salud. Es clínicamente heterogéneo y comprende la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, la neuropatía axonal aguda motora, la neuropatía sensitivo-motora axonal aguda, el síndrome de Miller-Fisher y otras variantes regionales. Su incidencia global varía entre 1/90.000 y 1/55.000 por año. En la mayoría de los casos, una enfermedad infecciosa precede la aparición de debilidad de las extremidades. El pronóstico varía en función del tipo de síndrome y va desde la completa recuperación a una incapacidad de andar seis meses después de la aparición de la enfermedad, o incluso la muerte. Por su parte, la **microcefalia** implica la degeneración o malformación del cerebro que determina el nacimiento de niños con una cabeza de tamaño más pequeño que el normal, lo que puede limitar gravemente el desarrollo neurológico del niño y en ocasiones provocar su muerte.

El diagnóstico de la infección por ZIKV se fundamenta en la detección del ARN viral a partir de los pacientes durante la fase álgida de la enfermedad clínica (fase febril). El periodo virémico es

relativamente corto, lo que permite la detección directa del virus solo durante los 3-5 primeros días tras el inicio de los síntomas, aunque se ha detectado el ZIKV en la orina hasta 10 días después del inicio sintomático. La infección por ZIKV provoca la producción de anticuerpos de tipo IgM, específicos frente al virus.

4. EPIDEMIOLOGÍA

Tal como informe el *ECDC*, en mayo de 2015 se confirmó la transmisión autóctona de ZIKV en los estados de Bahía y Río Grande do Norte, en Brasil, pero se considera que probablemente el virus estuvo circulando por la zona desde principios de 2015. A finales de enero se han reportado casos autóctonos (es decir, infectados en la misma zona) en 27 países de Centro y Sudamérica, así como varias islas caribeñas; también se incluyen países del sudeste asiático, tales como Tailandia, o incluso Oceanía, como Samoa.

Es importante indicar que la importación de casos (personas infectadas en un lugar distinto de a donde se desplazan posteriormente) no presupone ningún riesgo especial de difusión de la enfermedad, dado que se requiere fundamentalmente dos elementos clave para la transmisibilidad: amplia distribución del mosquito vector y elevada prevalencia de personas infectadas, lo cual no sucede, por el momento, en América de Norte, Unión Europea o Asia del Norte y del Este. En la Unión Europea se ha reportado hasta finales de enero poco más de una decena de casos, todos ellos importados; tres de ellos lo han sido en España y otros cinco en Francia.

5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

No existe ninguna vacuna preventiva de la enfermedad por ZIKV, por lo que el tratamiento se centra en el control de los síntomas y de las posibles complicaciones en pacientes particularmente sensibles. En cuanto a la profilaxis, ésta se centra en medidas de salud pública específicamente dirigidas contra el mosquito vector de la enfermedad.

El tratamiento es meramente sintomático, basado en el control del dolor, la fiebre y los picores, por lo que el recurso farmacológico habitual son los analgésicos y los antihistamínicos. No obstante, dado que el ácido acetilsalicílico y otros AINE han sido relacionados con un incremento del riesgo de síndrome hemorrágico con otros *flavivirus* y con el síndrome de Reye tras infección viral en niños y adolescentes, no se recomienda el uso de este tipo de fármacos.

A nivel de salud pública, el esfuerzo fundamental va dirigido a reducir la incidencia del vector mosquito, reduciendo al máximo la exposición a las picaduras y desecando las posibles charcas y zonas donde se mantiene el ciclo reproductivo del mosquito. Asimismo, se utilizan diversos insecticidas (preferiblemente, con actividad larvicida).

Es importante adoptar medidas preventivas de las picaduras, mediante el empleo de repelentes (salvo en niños menores de tres meses), ropa de recubra adecuadamente la piel (camisas de manga larga, pantalones largos, etc.), uso de insecticidas domésticos, etc. Es importante extremas las medidas preventivas en pacientes con enfermedades inmunológicas o autoinmunes,

enfermedades crónicas graves, embarazadas (o con potencial de embarazo). También deben aplicarse estas mismas medidas a las personas infectadas, para prevenir la transmisión del virus por mosquitos inicialmente no infectados.

6. VACUNA ANTI ZIKV

Aunque, como se ha indicado, no se dispone actualmente de una vacuna específica frente al ZIKV, hay esperanzas razonables de poderla obtener en un plazo no excesivamente prolongado. De hecho, actualmente ya se dispone de vacunas efectivas frente a otros *Flavivirus*, como los causantes de la fiebre amarilla, el dengue, la encefalitis japonesa o la encefalitis transmitida por garrapatas. De hecho, Anthony Fauci, director del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* de Estados Unidos comunicó recientemente que ya se habían iniciado los trabajos para el desarrollo de una vacuna específica contra el ZIKV. Este instituto de investigación ya ha trabajado anteriormente en el desarrollo de vacunas contra virus particularmente problemáticos, como los del Nilo Occidental, el Chikungunya y el causante del dengue. Sin embargo, el tiempo requerido para desarrollar una vacuna comercial segura y efectiva es inevitablemente prolongado, entre 8 y 12 años; no obstante, la disponibilidad de una vacuna experimental podría requerir un periodo considerablemente menor (entre 2 y 5 años) .

7. RECOMENDACIONES A LOS VIAJEROS QUE VAYAN O VIVAN EN PAÍSES CON CASOS AUTÓCTONOS DOCUMENTADOS

El ECDC sugiere que se consulte al médico la conveniencia o no del viaje, en función de las condiciones específicas de cada persona:

- A **todos los viajeros**, para que adopten medidas eficaces de protección individual para evitar las picaduras de mosquitos. En este sentido, las medidas preventivas de picaduras de mosquito deben ser mantenidas durante todo el día, en particular a media mañana y a última hora de la tarde.
- A los **pacientes con patologías de tipo inmune o enfermedades crónicas graves**, sobre la conveniencia o no del viaje.
- A las **mujeres que estén embarazadas o que pudieran quedar embarazadas** (sexualmente activas y sin medidas anticonceptivas eficaces), sobre la conveniencia o no del viaje.
- Los **viajeros que experimenten síntomas de tipo gripal** (fiebre, artralgia, cefalea, etc.) **durante las tres semanas posteriores al regreso** de las zonas con ZIKV, deberán consultar con su médico.
- Las **embarazadas que hayan viajado en algún momento** de su embarazo a las zonas con ZIKV, deberán comunicárselo a su ginecólogo.

BIBLIOGRAFÍA

- **Blázquez AB, Escribano-Romero E, Merino-Ramos T, Saiz JC, Martín-Acebes MA**. Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy. *Front Microbiol*. 2014; 5: 266. doi: 10.3389/fmicb.2014.00266.
- **European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).** Zika virus infection. Factsheet for health professionals (27 noviembre 2015). http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx
- **European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).** Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update) (21 de enero 2016). http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf
- **Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G**. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus*. 2015 Nov 5: 1-6. doi: 10.2450/2015.0066-15.
- **Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ**. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet*. 2015; 386(9990): 243-4. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61273-9.
- **US News**. Vaccine Efforts Underway as Zika Virus Spreads. http://www.usnews.com/news/articles/2016-01-22/vaccine-efforts-underway-as-zika-virus-spreads