

“ El virus Zika es el responsable de la última alarma a nivel mundial lanzada por la OMS. Cada año, y con más frecuencia, surgen nuevos virus emergentes o re-emergentes que pueden representar importantes retos para la Salud Pública de los países afectados. Como sucede cuando una epidemia de estas características traspasa fronteras, léase la epidemia del virus Ébola, los países que la sufren se ven superados inicialmente por la magnitud de la carga de infección en una población totalmente susceptible y se requiere un esfuerzo y colaboración enorme para controlar y, finalmente, aplicar medidas de prevención y diagnóstico eficaces. ”



## A. Soriano-Arandes

Unidad de Enfermedades infecciosas pediátricas e inmunodeficiencias  
Unidad de Salud internacional Drassanes-Vall d'Hebron  
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

# Editorial

## VIRUS ZIKA

### Introducción

El día 1 de Febrero de 2016 fue la fecha a partir de la cual, la infección por el virus Zika (ZIKV), perteneciente al género *Flavivirus*, se convirtió en una epidemia de alcance continental y riesgo mundial. Este virus fue reportado en seres humanos por primera vez en 1952<sup>(1)</sup>. Se transmite principalmente a través del vector –mosquito *Aedes aegypti* y otras especies del género *Aedes*–; pero, también, se ha descrito la transmisión placentaria e intraparto en las gestantes infectadas<sup>(2)</sup>. Se ha hallado el virus en: sangre, saliva, orina, semen y leche materna.

Las infecciones sintomáticas por ZIKV se limitaron inicialmente a casos esporádicos o pequeños grupos de pacientes, pero este patrón cambió en el 2007, cuando se registró el mayor brote en la isla de Yap (Micronesia), donde el 73% de la población fue infectada y desarrollaron síntomas un 18% de las personas infectadas<sup>(3)</sup>.

Hasta el mes de Mayo de 2015 no se había registrado ningún caso en Brasil, desde esa fecha se estima que miles de personas han sido infectadas, y otros 29 países de América han reportado transmisión autóctona de ZIKV<sup>(4)</sup>.

### Virología y patogénesis

ZIKV es un virus ARN monocatenario, de la familia *Flaviviridae*, que incluye otros virus de importancia clínica, como: dengue (DENV), West-Nile virus (WNV), y virus de la fiebre amarilla<sup>(5,6)</sup>.

Tras la inoculación del virus, la entrada en la célula es similar a la de otros flavivirus, a través de un receptor, que permite después su migración a los ganglios linfáticos y torrente sanguíneo. Pocos estudios han investigado la patogénesis de la infección por ZIKV; un estudio demostró que los fibroblastos cutáneos, queratinocitos y células dendríticas inmaduras permiten la entrada del ZIKV<sup>(7)</sup>. Han sido identificados factores de entrada y adhesión (p. ej., AXL: receptor de la quinasa de la tirosina) que facilitan la infección y la autofagia celular, necesarias para la replicación de los flavivirus, y refuerzan la replicación del ZIKV en los fibroblastos<sup>(8)</sup>. Tras entrar en la célula, los flavivirus se replican en las vesículas producidas en el retículo endoplasmático. No obstante, antígenos del ZIKV se han hallado exclusivamente en el núcleo de las células infectadas, sugiriendo que su replicación difiere de otros flavivirus y que requiere futura investigación<sup>(9)</sup>.

### Transmisión

ZIKV se transmite por mosquitos, principalmente del género *Aedes*, y se han identificado múltiples especies que incluyen: *A. Aegypti*, *A. africanus*, *A. hensilli* y *A. albopictus*<sup>(10-14)</sup>. *A. aegypti* parece ser el mayor vector en Asia<sup>(15)</sup> y sospechoso de ser el principal vector en el brote de la Polinesia Francesa<sup>(16)</sup>. *A. hensilli* fue el responsable del brote de la isla de Yap, pero ZIKV no se ha aislado posteriormente en estos mosquitos<sup>(17,18)</sup>. Estudios de aislamiento viral sugieren que *A. albopictus* fue el responsable del brote de ZIKV en Gabón en 2007<sup>(14)</sup>, siendo su distribución amplia

en otras áreas del mundo, como Europa y EE.UU., donde podría servir de vector para transmisión de ZIKV. **España, y principalmente el litoral mediterráneo, tiene áreas propicias para que el ZIKV pueda asentarse estacionalmente por la presencia del vector *Aedes albopictus*.**

La presencia de ZIKV o de anticuerpos específicos en varios primates y otros animales salvajes y domésticos, sugieren la presencia de múltiples reservorios<sup>(19)</sup>.

Otras vías de infección no vectoriales, incluyen: la transmisión congénita<sup>(20)</sup>, perinatal<sup>(21)</sup> y sexual<sup>(22)</sup>. La transmisión intrauterina viene apoyada por la presencia de ARN del ZIKV (por RT-PCR) en el líquido amniótico de dos madres con síntomas de infección por ZIKV durante la gestación, ambas dieron a luz recién nacidos con microcefalia<sup>(20)</sup>. También, se ha identificado ARN de ZIKV en tejido fetal de gestantes infectadas y en tejido cerebral de 2 recién nacidos con microcefalia que murieron menos de 20 horas después del nacimiento<sup>(23-26)</sup>. La transmisión intraparto también ha sido descrita<sup>(21)</sup> y se ha hallado en leche materna ARN viral (no virus)<sup>(21)</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En los seres humanos, el período de incubación desde la picadura de un mosquito al inicio de los síntomas es  $\approx$ 3-12 días. La infección es asintomática en  $\approx$ 80% de los casos<sup>(27)</sup>. Cuando se presentan los síntomas, por lo general son leves, auto-limitados y no específicos, siendo los más comunes: exantema máculo-papular pruriginoso, fiebre, artralgia, mialgia, fatiga, dolor de cabeza y conjuntivitis. Los síntomas se resuelven en menos de 2 semanas.

Durante el brote en curso en Brasil, los bebés que nacen con microcefalia se han incrementado notablemente (>3.800 casos, 20 casos/10.000 nacidos vivos frente a 0,5/10.000 nacidos vivos en años anteriores)<sup>(28)</sup>. **Finalmente, se ha podido establecer una relación causal de la infección por ZIKV con la presencia de microcefalia y de otros defectos congénitos detectados en los fetos/hijos de madres infectadas, según los criterios de causalidad de Shepard<sup>(29)</sup>.**

En resumen, se ha descrito: microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, alteraciones retinianas, y afectación auditiva. Ante un recién nacido con evidencia de infección materna o fetal por ZIKV, se recomienda realizar un examen histopatológico de la placenta y del cordón umbilical; PCR para el ARN del ZIKV de tejido de la placenta, del cordón umbilical, de la orina; y serologías IgM y anticuerpos neutralizantes de sangre de cordón para ZIKV y el virus del dengue.

## Diagnóstico

Debido a la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en relación a otros arbovirus, el diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio. **La evaluación para el ZIKV, CHIKV (virus Chikungunya), y DENV debe llevarse a**

**cabo al mismo tiempo para todos los pacientes que tienen: fiebre aguda, erupción, mialgia o artralgia recientes (2 semanas anteriores) tras viajar a un área epidémica para ZIKV<sup>(30)</sup>.** La amplificación molecular (RT-PCR) para ZIKV en suero, es la prueba diagnóstica más específica y el método preferido para el diagnóstico de la infección por ZIKV en su fase aguda, durante el período de viremia (<7 días desde la aparición de los síntomas)<sup>(30)</sup>. Por el contrario, las pruebas serológicas no se recomiendan durante la fase aguda, cuando la IgM para ZIKV puede ser indetectable<sup>(13)</sup>, pero se deben considerar si la RT-PCR para ZIKV es negativa<sup>(30)</sup>.

Las pruebas serológicas tienen limitaciones por su reacción cruzada con otros flavivirus (particularmente DENV), lo que limita la especificidad<sup>(31)</sup>. Los resultados de pruebas serológicas positivas deberían confirmarse con un ensayo de neutralización<sup>(13)</sup>. Sin embargo, la reactividad cruzada también puede plantear problemas en los ensayos de confirmación, especialmente para los pacientes inmunizados [p.ej., contra el VFA (virus de la fiebre aftosa) o el virus de la encefalitis japonesa] o infectados con otro flavivirus (p. ej., WNV o virus de la encefalitis de San Luis)<sup>(30)</sup>.

La utilidad diagnóstica de otros tipos de muestras (p. ej.: orina, saliva, líquido amniótico y tejido) se está evaluando<sup>(30)</sup>. La orina y saliva pueden ofrecer alternativas, particularmente cuando la extracción de sangre es difícil y, además, la viruria puede persistir más tiempo que la viremia. Por lo tanto, la RT-PCR de orina debe ser considerada cuando el ZIKV se sospeche clínicamente, a pesar de pruebas serológicas negativas<sup>(32)</sup>.

Se recomienda realizar el estudio de la **infección congénita por el ZIKV** a la siguiente población:

1. Hijos de madres diagnosticadas de la infección por virus Zika durante la gestación o incluso un mes antes de la misma, independientemente de las manifestaciones clínicas que tengan.
2. Hijos de madres procedentes de zona endémica (y con serología desconocida) que presenten signos ecográficos compatibles con la infección como: microcefalia, calcificaciones intracraneales o lesiones retinianas, siempre que se hayan excluido otras infecciones congénitas.

## Conclusiones

ZIKV es un virus que ha sufrido una expansión en el último año en la mayoría de países de América, y el riesgo de su llegada a Europa se debe tomar en consideración. Hemos de estar preparados para aplicar con rigurosidad los protocolos de actuación clínica consensuados por las diferentes Sociedades Científicas, sobre todo en la embarazada y en el período perinatal. Se necesitan estudios de cohorte para analizar el seguimiento de los hijos de madres infectadas con ZIKV, con ellos podremos dar respuesta a los enigmas que plantea esta infección actualmente.

## Bibliografía

- Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46: 509-20.
- Besnard M, Lastère S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19: pii=20751.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2536-43. En: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>.
- Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika Virus Spreads to New Areas. Region of the Americas, May 2015. January 2016. *MMWR* 29<sup>th</sup> January 2016, vol. 65, nº3.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1232-9.
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2636.
- Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol.* 2015; 89: 8880-96.
- Buckley A, Gould EA. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *J Gen Virol.* 1988; 69: 1913-20.
- WHO. Zika virus outbreaks in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90: 609-10.
- Brazil Ministry of Health. Microcephaly – Ministry of Health releases epidemiological bulletin. En: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agenciasaude/20805-ministerio-da-saude-divulgaoboletim-epidemiologico>.
- Brazil Ministry of Health. Ministério da saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. En: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agenciasaude/21014-ministerio-da-saude-confi-rmarelacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>.
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969; 18: 411-5.
- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 1347-50.
- Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa). 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2681.
- Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981; 75: 389-93.
- Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014; 19: 20720.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 595-6.
- Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e3188.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: e1477.
- Oliveira Melo AS, Malinge G, Ximenes R, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 6-7.
- Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19: 20751.
- Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 359-61.
- 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: 159-60. En: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. 2015 Dec [cited 2016 Feb 3]. En: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americaassociation-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>.
- Pan American Health Organization; World Health Organization. Epidemiological alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 2015 Dec 1 [cited 2016 Feb 10]. 2015-dec-1-cha-epi-alert-zika-neurosyndrome.pdf.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 374: 951-8. En: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>.
- Ioos S, Mallet HP, Leparac Goffart I, et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 302-7.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al.; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65: 59-62. En: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, and Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects—Reviewing the Evidence for Causality. *NEJM* 13 April 2016. doi: 10.1056/NEJMs1604338.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US public health laboratories. 2016 Feb 7 [cited 2016 Feb 8]. En: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf>.
- Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91: 1035-8. En: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.14-0151>.
- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, et al. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 84-6. En: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2101.140894>.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.