

Artículo de revisión

Zika en Panamá y Latinoamérica: Aspectos clínicos y moleculares de una problemática emergente.

Zika virus in Panamá and Latinamérica: Clinical and molecular aspects of an emerging issue.

Mendez-Rios JD^{1,6}, López-Vergès S¹, Suarez JA¹, Moreno B¹, Vergès de López C^{2,3}, Méndez DE⁴, Estripeaut D³, González-Santamaría J^{1,5}, de Villareal G¹, Valderrama A¹, Cáceres L¹, Sosa N¹

1. Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud; 2. Universidad de Panamá; 3. Hospital del Niño; 4. Caja de Seguro Social; 5. Universidad Interamericana de Panamá; 6. Infomedic International

Palabras claves:

ZIKAV, control de vector, brote, vigilancia epidemiológica, microcefalia

Keywords:

Zika virus, vector control, outbreak, surveillance, microcephaly

Correspondencia a:

Nestor Sosa

Correo electrónico:

nsosa@gorgas.gob.pa

Resumen

El propósito de esta revisión es presentar al equipo de salud latinoamericano y de la región del caribe un panorama de la situación actual con el virus Zika (ZIKAV), y al mismo tiempo, proveer conocimiento clínica y molecular relevante para enfrentar este problema emergente. Esperamos que esta revisión tenga un impacto positivo en el diagnóstico, vigilancia, y tratamiento de esta enfermedad viral, especialmente en comunidades endémicas, como parte de un esfuerzo colectivo para enfrentar este virus. Este manuscrito será distribuido electrónicamente y físicamente como una iniciativa de salud pública y epidemiológica.

Abstract

The purpose of this review is to provide Latin America's and the region's healthcare professionals with an overview of the current situation related to Zika virus (ZIKAV), and at the same time, to provide relevant clinical and molecular knowledge against this emerging problem. We expect to have a positive impact in diagnostic, surveillance and treatment of this viral disease, specially in those endemic communities, as part of a collective effort against the virus. This review will be distributed as hard-copy and online as a public health and epidemiological initiative.

INTRODUCCIÓN

La fiebre por virus Zika (ZIKAV) es una enfermedad transmisible y nueva para nuestra población en las Américas. Su llegada está asociada a la migración de individuos de regiones de Polinesia Francesa y Asia al Brasil en el 2014 [1].

Los primeros casos reportados en mayo del 2015 en Brasil coincidieron con un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas como la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré (GB). Aunque el cuadro clínico es leve o moderado, estas complicaciones tienen consecuencias nefastas para los productos de madre infectadas, y un peso económico y social enorme para los sistemas de salud.

Presentamos aquí un compendio del conocimiento básico y clínico sobre ZIKAV para el personal en salud,

con miras a que tenga un impacto positivo en la salud pública; elevando así la sospecha diagnóstica, y educando sobre el manejo del paciente, con énfasis en la importancia del diagnóstico en pacientes embarazadas.

Historia del virus ZIKA

Hace más de siete décadas en el bosque tropical de ZIKA, con densa vegetación, enclavado a 23 Kms de la capital ugandesa, se descubrió de forma accidental en un macaco Rhesus, el ZIKAV en 1947. Un año después, se logra el aislamiento del ZIKAV en el *Aedes africanus* en el mismo bosque, posterior a lo cual estudios seroepidemiológicos detectaron el virus en varias localidades del África subsahariana como el Oeste de África (Nigeria, Sierra Leona, Costa de Marfil Camerún y Senegal), en el África Central (Gabón, Uganda y República Centro Africana), y en Asia (Pakistán, Indo-

R M P

2015: Volumen 35(3):11-20

nesia, Filipinas, Malasia, Camboya y Tailandia). Durante estas décadas el ZIKAV se mantuvo entre los monos y mosquitos en un ciclo enzoótico; sin embargo, hubo reportes de humanos que ocasionalmente se infectaron. En el año 2007 ocurre el primer brote fuera de Asia y África, el virus se introduce hacia la Isla de Yap perteneciente a los Estados Federados de Micronesia en el Pacífico donde se reportaron 49 casos confirmados y 59 casos probables. En este brote el *Aedes hensilli* fue reportado como vector [2, 3]. Es durante el período 2013-2014 cuando el brote de ZIKAV se extiende a otras islas de la Polinesia Francesa en el Pacífico con la particularidad de la aparición de un nuevo vector competente como fue el *Aedes polynesiensis* y el hallazgo de síndrome de Guillain Barré (GB) asociado al ZIKAV [3, 4].

En febrero de 2014 se reporta la circulación autóctona del ZIKAV en las Américas, específicamente en la Isla de Pascua (Chile). En mayo de 2015, las autoridades de salud pública de Brasil confirman la transmisión autóctona de ZIKAV en los estados de Bahía y Rio Grande del Norte. El día 7 de ese mismo mes, Brasil envía una alerta por infección por ZIKAV. A partir de noviembre de 2015, 15 estados habían confirmado la transmisión del virus autóctono. De modo inesperado, la epidemia de Brasil entre enero y julio de 2015 reporta 121 casos con antecedentes de enfermedad eruptiva y manifestaciones neurológicas y síndrome de GB.

El 11 de noviembre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil declaró una emergencia de salud pública por el aumento en la incidencia de microcefalia en recién nacidos en el estado de Pernambuco. El Instituto Oswaldo Cruz del Brasil confirmó por técnica de RT-PCR la presencia de ARN de ZIKAV en muestras de líquido amniótico tomadas a dos mujeres embarazadas con microcefalia fetal en el estado de Paraíba, quienes presentaron síntomas compatibles de infección ZIKAV durante su embarazo [4].

El 1ro de diciembre de 2015, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS / OMS) emitió la primera alerta epidemiológica en relación con el aumento de la microcefalia en el noreste de Brasil. Más recientemente, se declaró estado de alerta en las Américas y restricciones de viaje a áreas endémicas. En Panamá se declara Alerta Sanitaria Nacional el 17 de febrero del 2016 con un total de 60 casos de ZIKAV [5], y más de 26 países con transmisión de este virus.

Aspectos generales del virus ZIKAV

El ZIKAV es un arbovirus emergente que pertenece a la familia Flaviviridae y está estrechamente relacionado a otros Flavivirus como el virus de la fiebre amarilla (YFV), virus del dengue (DENV) y el virus del Oeste del Nilo (WNV) [6]. Es un virus envuelto en membrana lipídica-proteica, con estructura helicosaédrica, de 50nm de diámetro. Su genoma consiste en un molécula de ARN

de cadena sencilla y polaridad positiva que codifica para una poli-proteína que da lugar a tres proteínas estructurales: la cápside (C), la precursora de membrana (prM) y la envuelta (E); y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) [7]. Este genoma de ARN es infeccioso en sí, y suficiente como ARN mensajero [8].

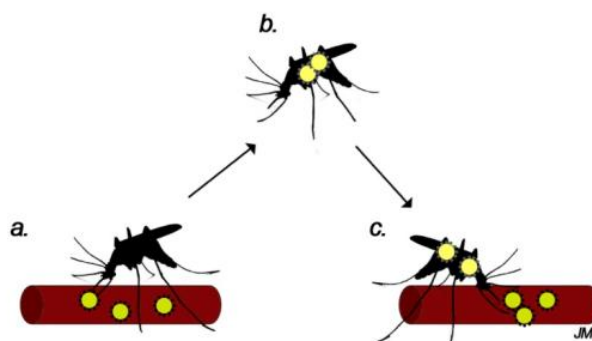
Aunque ha causado múltiples epidemias en los últimos años, hay escasa información sobre la biología y patogénesis. No obstante, se ha demostrado que este virus es capaz de infectar distintos tipos de células en la piel, entre ellas fibroblastos, queratinocitos y células dendríticas [9]. En estos estudios, se observó que la entrada del virus a estas células esta mediada por receptores celulares como DC-SIGN, AXL y Tyro3. Estos hallazgos tienen importancia por la posibilidad de desarrollar nuevos medicamentos que impidan la entrada del virus a la célula.

Transmisión

El *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son mosquitos que afectan al hombre mediante la transmisión de distintos virus como el DENV, el virus de chikungunya (CHIKV), YFV, ZIKAV, entre otros. El ciclo de transmisión de estos virus, incluyendo al ZIKAV, ocurre cuando un mosquito hembra de estas especies ingesta sangre de un reservorio o individuo infectado, adquiriendo así el virus (Fig. 1) [10]. Dentro del mosquito, el virus se replica y disemina en una ruta migratoria desde el intestino anterior hacia el intestino medio, para pasar posteriormente a las glándulas salivares (Fig. 2). El mosquito hembra durante su fase adulta requiere alimentarse de sangre para su ciclo gonotrófico y en la picada inyecta el virus al humano.

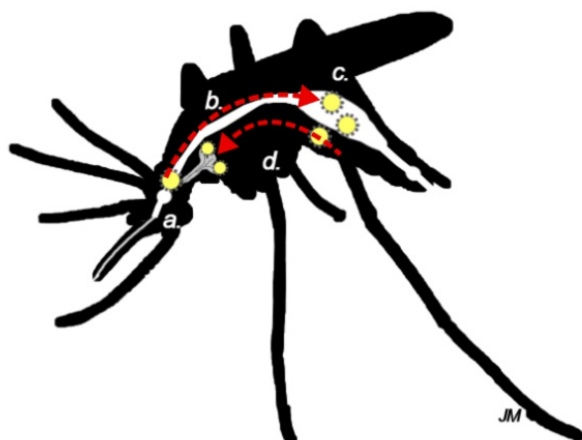
Se ha demostrado que estas especies de *Aedes* tienen la habilidad de adquirir el virus y transmitirlo exitosamente;

Fig. 1. Mecanismo de transmisión del virus por los mosquitos *Aedes* sp.



a) Ingesta de sangre (hospedero virémico), b) infección y diseminación del virus en el vector, c) ingesta de sangre (transmisión del virus). Basado en trabajo de Coffey, L.L., et. al, Viruses, 2014.

Figura 2. Ciclo de replicación viral dentro del mosquito.



Rutas migratorias y sitios de desarrollo del virus dentro del mosquito.

a) El mosquito ingesta sangre de un hospedero/reservorio infectado, b) la deglución lleva a las partículas virales al intestino medio en donde ocurre la replicación, c) el virus es llevado internamente hasta llegar a infectar las glándulas salivales, facilitando la infección del siguiente hospedero/reservorio al alimentarse nuevamente. Basado en trabajo de Franz, A.W., et al, Viruses, 2015.

sin embargo, esta eficiencia depende de numerosos factores como:

- 1- La tolerancia del vector a la diseminación y replicación del virus dentro de éste.
- 2- Capacidad del virus de infectar y replicarse en un hospedero susceptible.

En términos generales tanto el *Aedes aegypti* como el *Aedes albopictus* comparten las siguientes características:

- 1- Tienen una amplia distribución mundial.
- 2- Son considerados insectos de importancia médica.
- 3- Su exitosa expansión se debe principalmente a su tolerancia a la desecación de los huevos.
- 4- La adaptación a pequeños hábitats acuáticos durante su fase inmadura.

Es importante resaltar estas características para entender los ciclos epidemiológicos, las emergencias y re-emergencias de las enfermedades transmitidas por estos vectores, y para la eficiencia de un control vectorial.

Recientemente, se ha sospechado casos de infección por ZIKAV por transmisión sexual en los Estados Unidos y en las Polinesias Francesas [11]. Estas sospechas han causado una alarma en todo el mundo por la rareza del evento. Aunque no se haya confirmado, el CDC de Atlanta ha publicado guías y recomendaciones para ser implementadas por el equipo de salud en mujeres emba-

razadas en casos de brotes, y así prevenir este tipo de transmisión [12]. Estas mismas sospechas fueron abordadas por el gobierno de Brasil, en donde se inició la prevención por transmisión sexual mediante recomendaciones de abstinencia.

Prevención

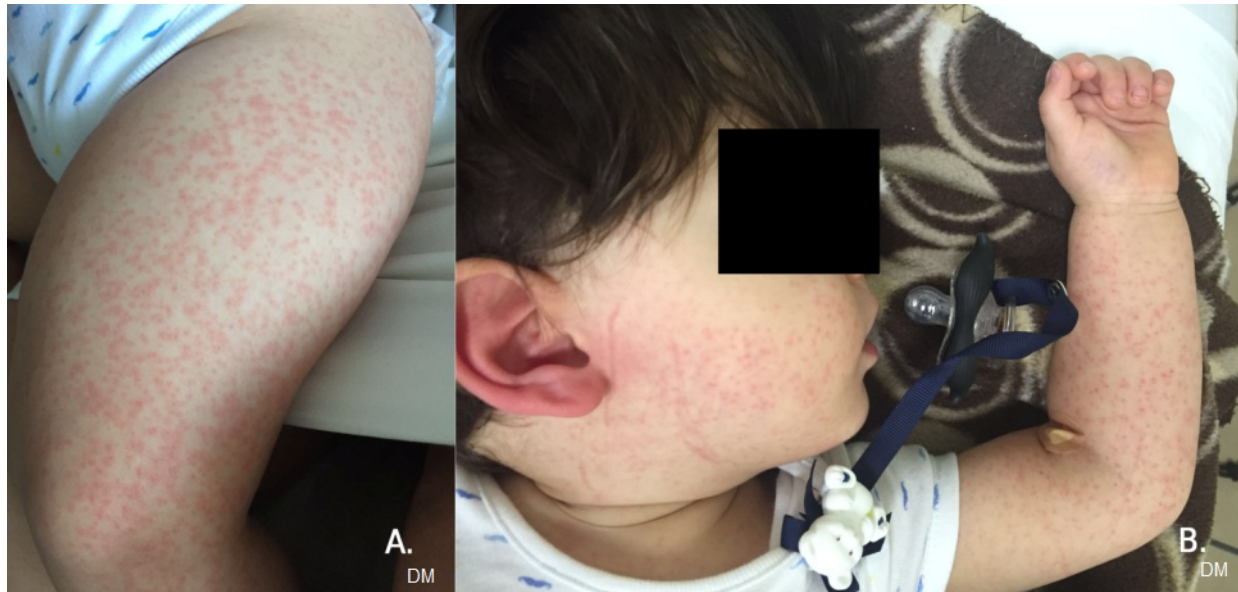
Existen múltiples medidas de prevención siendo el control de vectores punta de lanza por su efectividad. Como se ha mencionado anteriormente, el control del *Aedes* sp. tiene efecto en el control del DENV, CHIKV, y ahora del ZIKAV. Además, se recomiendan medidas individuales como el aislamiento de los pacientes infectados durante la fase virémica (primera semana de la enfermedad), y la reducción del contacto de los pacientes infectados con los mosquitos [13]. La utilización de mosquiteros impregnados o no con insecticidas también es recomendado para la prevención. El uso de ropas que cubran la piel junto al uso de insecticidas/repelentes también son útiles, en especial áreas donde no se ha logrado un control adecuado de los vectores.

Control del vector: lucha anti-vectorial contra el *Aedes aegypti*

En la actualidad los virus CHIKV y ZIKAV, al igual que el DENV, se distribuyen en áreas urbanas, y la circulación de estas enfermedades coincide con la distribución geográfica de *Ae. aegypti*, principal vector en las Américas [14]. La reducción de la población de *Ae. aegypti* en la actualidad es la única opción viable disponible para controlar la transmisión de estas enfermedades. Las estrategias de control incluyen la reducción de criaderos, saneamiento ambiental, control biológico y químico [15]. En las Américas, la presión selectiva ejercida contra poblaciones de *Ae. aegypti* a través de la aplicación indiscriminada de insecticidas sintéticos en los programas sanitarios han generado resistencia en esta especie de mosquito, convirtiéndose en el principal problema técnico que afecta esta estrategia en los programas de control de vectores [14, 16].

La falta de métodos de control eficaces contra poblaciones de mosquitos en zonas endémicas, el aumento del tráfico aéreo internacional y el deterioro en la infraestructura de salud pública en los países en desarrollo también son importantes factores que podrían explicar la rápida propagación de la enfermedad a nivel regional [17]. La distribución del *Ae. aegypti* y la transmisión del DENV, CHIKV y ZIKAV en las Américas, están asociadas muy estrechamente a factores socio-ambientales. En las Américas y otros continentes, su presencia se asocia en forma estrecha con viviendas con falta de saneamiento ambiental básico del medio domiciliario. Esto sugiere que un aspecto crítico para infestación intradomiciliaria por *Ae. aegypti* es el irregular abastecimiento de agua, el deficiente saneamiento de las viviendas y la falta de servicios de desagües o

Figura 3. Brote máculo-papular generalizado en paciente pediátrico proveniente de área endémica de ZIKAV.



Paciente pediátrico de 10 meses de edad, proveniente de área endémica por ZIKAV, presenta cuadro de brote máculo-papular en a) piernas, b) mejillas, y brazos. Fuente: Fotos A y B por DM.

alcantarillados [18]. Otros factores que afectan el control del vector es la capacidad de respuesta de los equipos de salud ante la amenaza [19], el uso inadecuado de insecticidas, y el cambio climático [20], en especial en regiones tradicionalmente subtropicales [21].

Tecnologías emergentes son indispensables para controlar al vector. Las estrategias basadas en la técnica de insectos estériles (SIT), uso de mosquitos transgénicos (cepa *Ae. aegypti* OX513A), reduce a la mitad la vida útil de un mosquito adulto haciendo ineficiente la transmisión del virus [22]. Técnicas entomoviológicas para determinar el porcentaje de mosquitos transmisores del virus es también una alternativa novedosa en la lucha contra el *Ae. aegypti* [23].

Diagnóstico clínico y manejo oportuno

El cuadro febril por zika es muy similar a otras enfermedades febriles transmitidas por mosquitos [12, 24]. Entre estas tenemos el dengue y chikungunya, muy comunes en nuestra región. Un caso sospechoso de zika se define como un paciente que presenta un cuadro exantemático (Fig. 3) y/o elevación de la temperatura corporal axilar de mayor de 37.2°C, y uno o más de los siguientes síntomas (no explicables por otras condiciones): a) artralgias o mialgias, b) conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival (Fig. 4), c) cefalea o malestar general, d) haber viajado o permanecido al menos 15 días a una región con transmisión autóctona de ZIKAV. Sin embargo, sólo 20% de las personas infectadas presentan síntomas. La enfermedad usualmente tiene un curso clínico leve con síntomas que usualmente duran de 4 a 7 días.

Tabla 1 - Signos y síntomas más frecuentes en fiebre por ZIKAV.

Síntoma	Frecuencia
Brote maculo-papular	90%
Artralgias	65%
Fiebre	65%
Conjuntivitis	55%
Mialgias	48%
Cefalea	45%
Dolor retroocular	39%
Edema	19%
Vómitos	10%

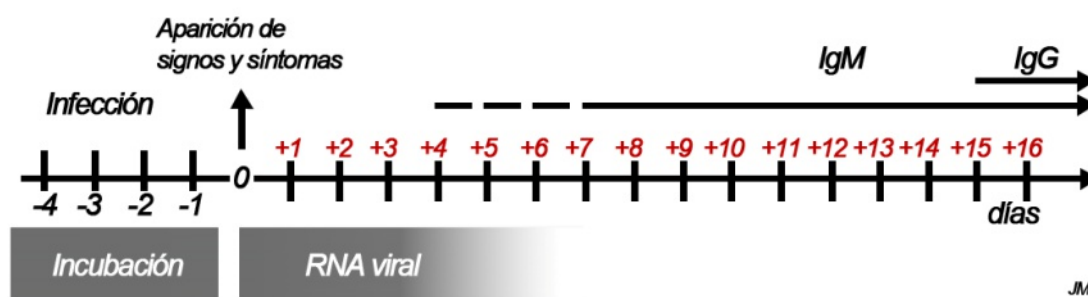
Fuente: Duffy MR, et. al, NEJM, 2009.

Figura 4. Conjuntivitis en paciente adulto proveniente de área endémica de ZIKAV.



Adulto, proveniente de área endémica por ZIKAV, presenta cuadro de conjuntivitis bilateral. Fuente: Fotos por TS.

Figura 5. Representación esquemática de presencia de RNA viral y anticuerpos.



Fuente: adaptado de Sullivan Nicolaidis Pathology 2014.

El exantema del ZIKAV es muy similar al exantema causado por DENV o CHIKV, distribuyéndose en rostro, extremidades y tronco (Fig. 3). En comparación con el dengue, los pacientes con ZIKAV tienen un cuadro agudo más leve, y una menor duración. Es posible que ocurra co-infecciones con otros agentes virales en regiones endémicas complicando el diagnóstico [13].

El diagnóstico diferencial también se debe hacer con otras infecciones como leptospirosis, malaria, rickettsia, Streptococcus del grupo A, Rubeola, sarampión, parvovirus, enterovirus, adenovirus y alfavirus (ejm. CHIKV). Dado que los síntomas se asemejan al cuadro por dengue y chikungunya, podemos orientar nuestras sospechas diagnósticas por sintomatología (Tabla 1), e historia de visitas a áreas endémicas; sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza a través de pruebas de PCR/RT-PCR, complementándose por serología.

Diagnóstico por PCR

El diagnóstico de laboratorio específico del ZIKAV se basa principalmente en el diagnóstico molecular con la detección directa del ácido ribonucleico (ARN) del virus a partir de muestras clínicas durante la fase aguda, período virémico. Sin embargo, la oportunidad para la toma de muestra disminuye ya que este período es corto y además, los síntomas iniciales suelen pasar desapercibidos.

La detección por PCR es muy útil, durante la fase aguda, ya que es fácil encontrar virus circulantes. En Panamá y la región, se ha establecido protocolos para el diagnóstico de ZIKAV, DENV y CHIKV. El diagnóstico en los primeros días de enfermedad (0-5 días de evolución) en muestras de suero es determinante para la identificación del agente etiológico [25].

El CDC de Atlanta recomendó recientemente la extensión de esta ventana diagnóstica por PCR hasta 7 días desde la aparición de síntomas [25]. Aún con dicha extensión, es indispensable que el médico tenga la sospecha diagnóstica temprano y que las muestras sean tomadas dentro del tiempo recomendado (Fig. 5 y 6).

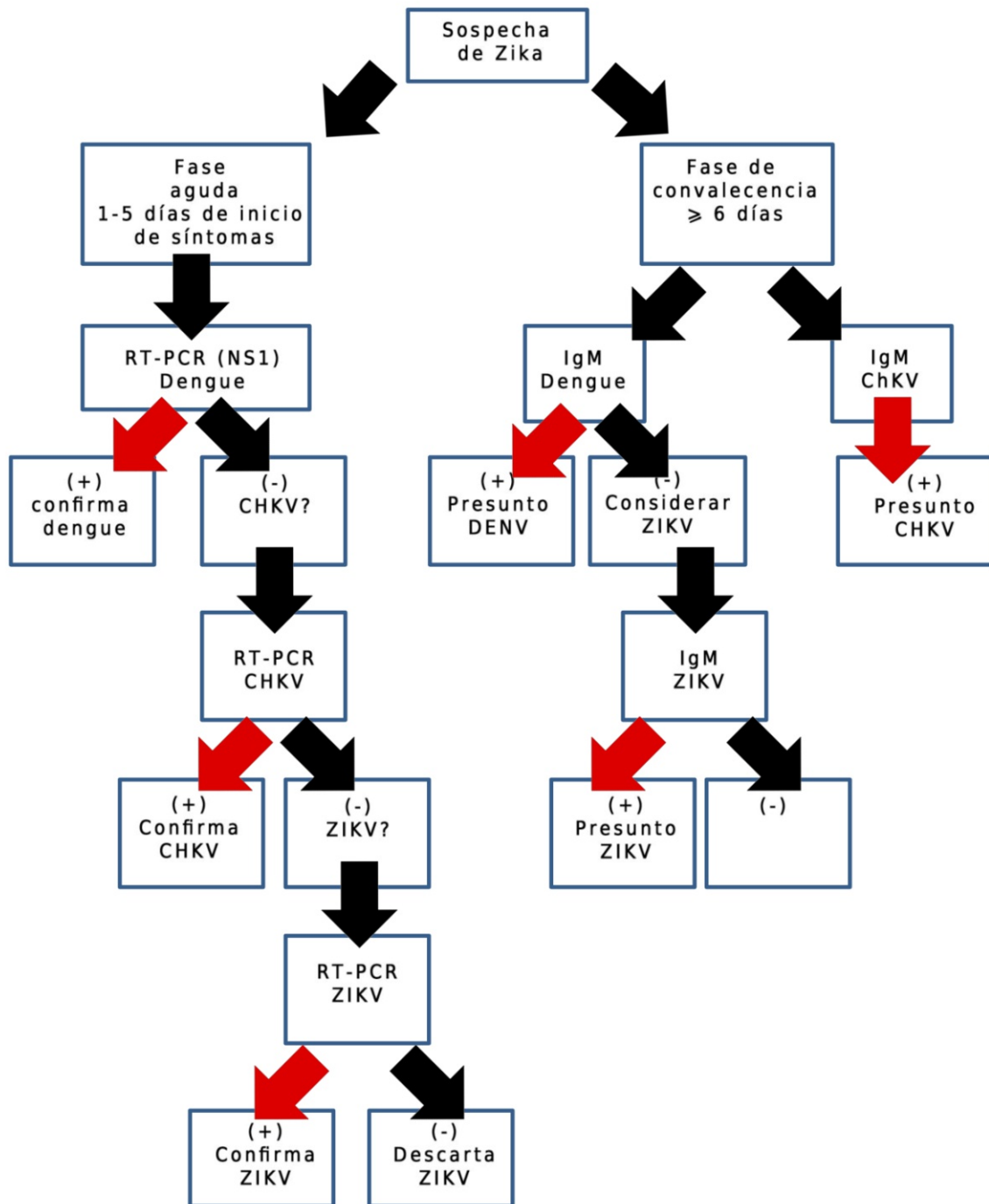
Las pruebas moleculares son aplicadas para las muestras tomadas en fase agudas, siendo el RT-PCR en tiempo real específica para ZIKAV la mejor opción por la especificidad y el corto tiempo de respuesta [26]; sin embargo, el RT-PCR tiempo final para el género Flavivirus seguido de secuenciación del fragmento genómico amplificado del ZIKAV [27], aumenta la sensibilidad para aquellos laboratorios que tengan la capacidad de realizarlo. Los resultados positivos por pruebas moleculares o por aislamiento e identificación viral confirman el agente causal de la enfermedad, mas los resultados negativos no son suficientes para descartar ZIKAV.

Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico en la fase convaleciente detecta anticuerpos IgM específicos contra el ZIKAV mediante la prueba de ELISA. La técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT) confirma la detección de anticuerpos neutralizantes (IgG) [28]. Se ha establecido en Panamá y otros países protocolos para la toma de muestra en la fase aguda que comprende los primeros 5 días de inicio de síntomas y para la fase convaleciente 6 días de evolución (Fig. 5 y 6). Sin embargo, recomendaciones recientes han ajustado estas ventanas diagnósticas, en donde se recomiendan ambas pruebas (PCR y serología) a partir del cuarto día de aparición de síntomas [25]. Otros países como Colombia [29], España, Guatemala [30], México [31] también han establecido sus propios protocolos y metodologías de emergencia para abordar este problema.

Idealmente se utiliza muestras pareadas con un período de tiempo de una o dos semanas entre ellas para demostrar la seroconversión (negativo a positivo) o un incremento hasta cuatro veces el título de anticuerpos. Sin embargo, este diagnóstico serológico se dificulta ya que el virus puede presentar reacciones cruzadas con otros Flavivirus (DENV, WNV, entre otros) o inmunizaciones previas (YFV, por ejemplo). Siendo así, la interpretación debe hacerse con precaución por la posibilidad de falsos positivos.

Figura 6. Flujograma de diagnóstico por PCR y serología para DENV, CHIKV y ZIKAV.



Fuente: basado en reporte por CDC, Memorandum, Feb 7 2016.

Las reacciones cruzadas son más probables en infecciones secundarias que las primarias, en donde los títulos de anticuerpos neutralizantes pueden ser cuatro veces mayores. Por tal razón, títulos IgM contra ZIKAV 4 veces los títulos neutralizantes del DENV en sueros en recién nacidos o fluido cerebro espinal (CSF) constituyen evidencia de infección congénita por el virus de ZIKAV. Valores menores a este límite se consideran inconclusos. En este momento está disponible pruebas experimentales de ELISA o por inmunofluorescencia indirecta comercialmente [32].

Recomendaciones en el manejo de pacientes embarazadas

Dada la asociación de malformaciones neurológicas en productos de madres infectadas por ZIKAV [33], todos los proveedores de salud que atiendan embarazadas deben preguntar sobre historia de viajes recientes. Las embarazadas que hayan viajado a zonas de transmisión de ZIKAV y aquellos pacientes que presenten dos o más síntomas consistentes con enfermedad por ZIKAV (fiebre de inicio agudo, exantema maculopapular, artralgias o conjuntivitis) durante o dentro de las 2 semanas después del viaje o quienes tengan hallazgos de un ultrasonido fetal compatible con microcefalia o calcificaciones intracraneales, deber realizarle prueba de detección de infección por ZIKAV y avisar a las autoridades locales de vigilancia [34].

La prueba por ZIKAV no está indicada para mujeres que no hayan viajado a un área de circulación del virus.

La embarazada se puede infectar en cualquier trimestre del embarazo pero no hay evidencia que sugiera que tienen mayor susceptibilidad que la población general o que presenten una enfermedad más severa que el resto de la población.

En aquellas embarazadas con evidencia de laboratorio de infección por ZIKAV, deben realizarse ultrasonidos seriados para monitoreo del crecimiento y anatomía del feto y referirla a un especialista en enfermedades infecciosas con experiencia en manejo de embarazadas. La infección por ZIKAV ha sido confirmada en infantes con microcefalia y en la epidemia actual en Brasil se ha notado un importante aumento del número de recién nacidos con microcefalia [35]; sin embargo, se desconoce cuántos casos de microcefalia están asociados a la infección por ZIKAV.

Para todo recién nacido con evidencia de enfermedad maternal o fetal por ZIKAV, se recomiendan los siguientes exámenes:

- Examen histopatológico de la placenta y del cordón umbilical,
- Prueba de ARN en tejido congelado de placenta y cordón umbilical,

- Serología IgM y anticuerpos neutralizantes por DENV, CHIKV y ZIKAV en sangre de cordón umbilical.

Tratamiento

El CDC está desarrollando guías para el manejo de infantes infectados con ZIKAV.

Hasta el momento no hay tratamiento específico contra el ZIKAV, sólo se recomienda tratamiento de sostén.

Complicaciones

Como se ha mencionado anteriormente, es inusual que el virus cause cuadros severos. Sin embargo, la relevancia de este virus radica en las posibles complicaciones. La microcefalia en productos de madres infectadas en el primer trimestre del embarazo [36] es una de las posibles complicaciones. Aunque no existe pruebas de causalidad, estudios epidemiológicos realizados en Brasil y retrospectivos en las Polinesias Francesas demostraron un incremento paralelo de microcefalias e infección por ZIKAV [3]. Desde el punto de vista de salud pública, ante esta sospecha, el clínico y el sistema de salud de cada país, debe tomar medidas asumiendo que este es el caso.

Reportes del gobierno de Brasil sobre ZIKAV describen un incremento en el número de casos reportados de microcefalia. Para el día 3 de febrero del 2016, se habían reportado 4,074 casos de microcefalia [37]. Es importante destacar que estos reportes no son confirmación de microcefalia por ZIKAV. De hecho, un gran porcentaje de estos casos han sido descartados por tener perímetros craneales normales, o por presentar microcefalia por otras causas. Del total de casos reportados de microcefalia, 508 casos fueron confirmados, y 837 casos fueron descartados por las razones antes mencionadas. Sin embargo, sí es inminente el incremento de casos de microcefalia, en el estado de Pernambuco, Brasil. Alrededor del ~60% de los casos investigados han sido reportados en el 2015, y ~40% en lo que va del año 2016 [38]. No se debe descartar otras posibilidades como causa de microcefalia como la sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes viral, o químicos. Estudios epidemiológicos de cohorte y retrospectivos en países con brotes de ZIKAV serán de gran valor para confirmar o descartar estas importantes asociaciones.

El síndrome de GB también ha sido asociado al ZIKAV. Este síndrome se presenta como una poliradiculoneuritis aguda posterior a una enfermedad viral o bacteriana [39]. Es una enfermedad autoinmune que se manifiesta con signos y síntomas neurológicos caracterizados por una debilidad simétrica, rápidamente progresiva y ascendente, afectando la musculatura distal y avance proximal con ausencia de reflejos osteo-tendinosos, agregándosele la pérdida de la sensibilidad. Es importante recordar que en sus presentaciones más severas afecta la musculatura diafragmática, llevando a parálisis res-

piratoria súbita, por lo que requiere de atención crítica inmediata. En más de dos tercios de los casos se asocia con infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal. Los microorganismos más frecuentes relacionados al GB son: *Campylobacter jejuni*, algunos herpes virus (Citomegalovirus, EBV, VVZ), *Haemophilus influenzae*, y el *Mycoplasma pneumoniae* [39]. El diagnóstico diferencial debe incluir la esclerosis lateral amiotrófica, que tiene aspectos muy parecidos [40]. En cuanto a la asociación entre el ZIKAV y GB, las evidencias también son pocas. En el 2013 se reportó un caso de GB inmediatamente después de una infección de ZIKAV, y recientemente se observó aumento en la incidencia en El Salvador [41]. En este país Centro Americano, el promedio de casos de SG eran de 169 por año. Sin embargo, desde el primero de diciembre del 2015 al 6 de enero del 2016 se reportaron 46 casos, y dos muertes relacionadas. Otras asociaciones con ZIKAV que requieren confirmación incluyen malformaciones oculares y atrofia macula-papular [42], y una creciente evidencia de abortos espontáneos [43].

Aspectos éticos relacionados al virus ZIKAV

La ética, desde el punto de vista individual y colectivo (ya sea poblacional o institucional), tiene un impacto en la salud pública por medio de la implementación de normas y procedimientos para enfrentar dilemas en salud.

Algunos aspectos éticos a considerar son:

1. La autonomía como libertad de participar en las decisiones sobre el tratamiento y la prevención de la enfermedad implica una información completa sobre la difusión del virus, los síntomas y las complicaciones de la enfermedad. La participación de los medios de comunicación bajo la orientación de los Ministerios de Salud permite cumplir con esta obligación, con un lenguaje común y a la vez adaptado a los diferentes niveles educativos.
2. La libertad se acompaña de responsabilidad social e individual: - responsabilidad social de los organismos de gobiernos en la lucha contra vectores, y la programación de recursos para hacer frente a las complicaciones de la enfermedad: a) limpieza, recolección de basura y fumigación, b) vigilancia de las personas afectadas y recursos para atender secuelas, c) educación sexual, acceso a anti-conceptivos adaptados a las condiciones individuales de cada mujer y contracepción de emergencia en mujeres embarazadas afectadas por el virus – responsabilidad individual en cumplir con las recomendaciones de lucha contra los mosquitos: limpieza y disposición adecuada de la basura, participación y vigilancia de estos aspectos localmente.
3. Beneficencia y no maleficencia, compasión y solidaridad: las disposiciones anteriores tienen un efecto benéfico para la población actual y futura. Para la

población actual: buscan disminuir la difusión de la enfermedad, la mortalidad y secuelas de los casos severos complicados. Para la población futura, implica revisar el abastecimiento de los centros de salud y policlínicas en métodos anticonceptivos para las mujeres en edad fértil, y de personal capacitado para el tamizaje por ultrasonido del embarazo para la detección temprana de microcefalia y la posibilidad para la mujer de optar por un aborto temprano. La ley panameña considera que el aborto por peligro de vida del feto es aceptable; en el caso del ZIKAV, es la calidad de vida y su pronóstico de vida a corto plazo de los que se verán afectados (compasión). Por ello no se considera ético someter a un niño y su familia a este trauma y la sociedad juega un papel importante en permitir o no a las mujeres decidir lo que consideren mejor para el proyecto de vida que han elegido luego de recibir una información completa sobre la enfermedad, sus riesgos y las alternativas posibles en Panamá (solidaridad); organizaciones internacionales como la ONU promueve esta postura, tomando datos científicos y las creencias y valores individuales en consideración. El tema se complica por la falta de evidencias de causalidad de microcefalia por ZIKAV [36].

Aspectos moleculares e inmunología asociadas al ZIKAV

El conocimiento actual de la respuesta inmune durante la infección por ZIKAV es escaso. Sin embargo, los estudios que se han hecho con otros virus similares del género *Flavivirus* pueden servir de referencia. Los *Flavivirus* al infectar a su hospedero replican inicialmente en las células dendríticas cerca del lugar de la inoculación por picada, con posterior diseminación a los nódulos linfáticos, para luego pasar a la sangre [44]. El ZIKAV también puede infectar otras células de la piel (fibroblastos y keratinocitos) [9], neuronas y glía [45]. En estas células infectadas, la respuesta inmune innata va a ser la primera barrera que encuentra el virus.

La infección por ZIKAV induce la expresión de sensores del sistema inmune innato que reconocen el ARN de doble hebra foráneo que se forma durante la replicación viral. De manera interesante, la infección de los fibroblastos de la piel con ZIKAV induce la formación de autofagosomas que, como parte de la respuesta inmune innata, normalmente deberían destruir el virus; sin embargo, no lo logra y permite un ambiente propicio para la replicación del virus, y por ende la presencia de autofagosomas favorece la replicación de ZIKAV en las células [9]. Estudios inmunológicos han mostrado que la recuperación de la infección por ZIKAV es asociada con la restauración del número normal de células inmunes en la periferia así como una función normal de las células presentadoras de antígeno [46].

La respuesta humoral anti-ZIKAV produce anticuerpos que tienen una alta reactividad cruzada con otros

Flavivirus especialmente con DENV, aunque también con YFV, encefalitis japonesa (JEV), encefalitis del Valle de Murray (MVEV) y WNV [47]. Los anticuerpos IgM se pueden detectar desde el día 3 de inicio de síntomas y en ellos la reactividad cruzada es más alta que para los IgG, sobre todo en las personas que han tenido previamente una infección con otro Flavivirus como el DENV, endémico en nuestra región [47].

ZIKAV causó una gran epidemia en Polinesia Francesa en el 2013-2014 con circulación concomitante del DENV y un aumento inusual de complicaciones neurológicas severas como el síndrome de GB y malformaciones congénitas neurológicas. Hay sospechas de una relación entre la respuesta inmune a ZIKAV y el GB, que puede ser fatal. Estudios han demostrado la asociación entre co-infección primaria o secundaria por otros Flavivirus especialmente el virus del dengue y el desarrollo de síntomas neurológicos [48]. Sin embargo, esto se tiene que seguir investigando. Igualmente el problema de la respuesta cruzada de anti-cuerpos a traído la hipótesis de que las mujeres embarazadas que ya tienen anticuerpos contra DENV tengan una respuesta inmune contra ZIKAV menos intensa y esto puede aumentar la probabilidad de que el virus cruce la placenta e infecte al feto [48]. El hecho de que la infección por ZIKAV en la embarazada, sobre todo en el primer trimestre, se haya asociado con microcefalia en el producto es alarmante [49], ya que demuestra que ZIKAV puede pasar la barrera placentaria durante el embarazo.

El ZIKAV ha sido detectado en el líquido amniótico de mujeres embarazadas quienes tenían diagnóstico de feto con microcefalia en Brasil, igualmente en recién nacidos con microcefalia y evolución a muerte [50]. Los anticuerpos IgM no pasan la placenta, por lo tanto habría que identificar anticuerpos IgM contra ZIKAV en sangre de cordón umbilical lo que sería una evidencia de que el recién nacido fue infectado en el útero [48].

REFERENCIAS

- [1] Gautret, P. and F. Simon, Dengue, chikungunya and Zika and mass gatherings: What happened in Brazil, 2014. *Travel Med Infect Dis*, 2015.
- [2] Fauci, A.S. and D.M. Morens, Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med*, 2016.
- [3] Duffy, M.R., et al., Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*, 2009. 360(24): p. 2536-43.
- [4] Chen, L.H. and D.H. Hamer, Zika Virus: Rapid Spread in the Western Hemisphere. *Ann Intern Med*, 2016.
- [5] MINSA, Panamá declara Alerta Sanitaria Nacional por el virus zika. *Alerta Sanitaria*, 17 de febrero, 2016.
- [6] Gatherer, D. and A. Kohl, Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol*, 2015.
- [7] Baronti, C., et al., Complete coding sequence of zika virus from a French polynesia outbreak in 2013. *Genome Announc*, 2014. 2(3).
- [8] Enfissi, A., et al., Zika virus genome from the Americas. *Lancet*, 2016. 387(10015): p. 227-8.
- [9] Hamel, R., et al., Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol*, 2015. 89(17): p. 8880-96.
- [10] Wolfe, N.D., et al., Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. 64(5-6): p. 310-6.
- [11] McCarthy, M., Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. *BMJ*, 2016. 352: p. i720.
- [12] Petersen EE, S.J., Meaney-Delman, D, et al., Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, (2016;65:30-33.).
- [13] OPS/OMS, Infección por Zika. Actualización Epidemiológica Oct 2015.
- [14] Bisset, J.A., M.M. Rodríguez, and L. Caceres, [Levels of resistance to insecticides and their mechanisms in 2 strains of *Aedes aegypti* from

CONCLUSIONES

El cuadro febril por ZIKAV es una enfermedad emergente en nuestro continente. Dada la falta de protección adquirida y el aumento de la migración, esta enfermedad se ha distribuido rápidamente por nuestros países. Por fortuna, el cuadro clínico es más leve que otras enfermedades como el dengue, mas su asociación con malformaciones congénitas y abortos espontáneos son la mayor preocupación. La OMS y OPS está siendo cauteloso ante la sospecha de estas complicaciones; pero a la vez, mantiene las alarmas epidemiológicas y recomendaciones pertinentes. Esta situación es secundaria a la falta de conocimiento sobre el virus, lo cual requerirá acciones inmediatas para entender a que nos enfrentamos. Sin embargo, esta situación nos sirve para aumentar nuestras capacidades de respuesta como país y como región ante brotes y epidemias que amenazan a nuestra población, y reconocer el déficit después de una autoevaluación.

Preparación del manuscrito

Este manuscrito se ha desarrollado de forma multidisciplinaria, y se contribuyó de la siguiente forma:

Historia: JAS; Generalidades: JGS; Transmisión: AV; Diagnóstico y manejo clínico: NS, DE, JDM; Diagnóstico molecular: GDV, BM; Control de vectores: LC; Aspectos éticos: CVL; Aspectos moleculares e inmunología: SLV; Complicaciones: JDM, DEM

Agradecimiento

JGS, AV, LC, DE, SVL son financiados como miembro del Sistema Nacional de Investigadores de la SENACYT, Panamá. Agradecemos a los pacientes por permitir el uso de fotos para esta publicación académica.

- Panama]. *Rev Cubana Med Trop*, 2003, 55(3): p. 191-5.
- [15] Pimsamarna S, e.a., Detection of insecticide resistance in *Aedes aegypti* to organophosphate and synthetic pyrethroid compounds in the north-east of Thailand. *Dengue Bulletin*, 2009. 33.
- [16] Marcombe, S., et al., Exploring the molecular basis of insecticide resistance in the dengue vector *Aedes aegypti*: a case study in Martinique Island (French West Indies). *BMC Genomics*, 2009. 10: p. 494.
- [17] Teurlai, M., et al., Socio-economic and Climate Factors Associated with Dengue Fever Spatial Heterogeneity: A Worked Example in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015. 9(12): p. e0004211.
- [18] Pozo E, e.a., Factores asociados a la infestación intradomiciliaria por *Aedes aegypti* en el distrito de Tambogrande, Piura 2004. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 2007. 24(2): p. 144-51.
- [19] Gomez-Dantes, H., et al., [Integrated prevention and control strategy for dengue in Mesoamerica]. *Salud Publica Mex*, 2011. 53 Suppl 3: p. S349-57.
- [20] McMichael, A.J., R.E. Woodruff, and S. Hales, Climate change and human health: present and future risks. *Lancet*, 2006. 367(9513): p. 859-69.
- [21] Fredericks, A.C. and A. Fernandez-Sesma, The burden of dengue and chikungunya worldwide: implications for the southern United States and California. *Ann Glob Health*, 2014. 80(6): p. 466-75.
- [22] Moreira, L.A., et al., A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell*, 2009. 139(7): p. 1268-78.
- [23] Mendez Galvan J, e.a., Detection of *Aedes aegypti* Mosquitoes Infected with Dengue Virus as a Complementary Method for Increasing the Sensitivity of Surveillance: Identification of Serotypes 1, 2, and 4 by RT-PCR in Quintana Roo, Mexico. *South-western Entomologist*, 2014. 39(2): p. 307-316.
- [24] CDC, Clinical Evaluation & Diseases for Health Care providers. 2016.
- [25] CDC, Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories Memorandum, 7 Feb, 2016.
- [26] Lanciotti, R.S., et al., Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis*, 2007. 13(5): p. 764-7.
- [27] Ayers, M., et al., A single tube RT-PCR assay for the detection of mosquito-borne flaviviruses. *J Virol Methods*, 2006. 135(2): p. 235-9.
- [28] CDC - Division of Vector-Borne Diseases, A.D.a.d.B., Updated diagnostics testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. January 13, 2016.
- [29] Grupo Transmisibles, E.V.E.-M.C., Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Enfermedad por Virus Zika. Enero 2016.
- [30] Epidemiología, M.d.S.P.y.A.s.C.N.d., Protocolo de vigilancia epidemiológica enfermedad febril por virus Zika. Julio 2015.
- [31] Salud, S.d., Infección por virus Zika en México. Febrero 2016.
- [32] Euroimmune, U., New Tests Overcome Problems of Flavivirus Cross Reactivity. Press release, 2015.
- [33] Oliveira Melo, A.S., et al., Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016. 47(1): p. 6-7.
- [34] Rodriguez-Morales, A.J., Zika and microcephaly in Latin America: An emerging threat for pregnant travelers? *Travel Med Infect Dis*, 2016.
- [35] Schuler-Faccini, L., et al., Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016. 65(3): p. 59-62.
- [36] Tetro, J.A., Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect*, 2016.
- [37] Boadle, A., Brazil says Zika-linked microcephaly cases rise to 4,074. Reuters, Feb 2, 2016.
- [38] Microcefalias, C.d.o.d.e.e.S.P.s., Informe Epidemiológico No13. COES - Microcefalia, 13 de febrero, 2016.
- [39] Olshansky, A., Diagnosis and treatment of guillain-barre syndrome. *Virtual Mentor*, 2007. 9(8): p. 552-4.
- [40] Hosokawa, M., et al., Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barre syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid. *Int J Neurosci*, 2014. 124(5): p. 344-9.
- [41] OMS, Guillain-Barré syndrome – El Salvador. Emergencies preparedness, response 21 January 2016
- [42] Ventura, C.V., et al., Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*, 2016. 387(10015): p. 228.
- [43] OPS/OMS, Virus del Zika – Incidencia y tendencias. Actualización Epidemiológica, 3 de marzo, 2016.
- [44] Diamond, M.S., et al., Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *Viral Immunol*, 2003. 16(3): p. 259-78.
- [45] Bell, T.M., E.J. Field, and H.K. Narang, Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch*, 1971. 35(2): p. 183-93.
- [46] Zammarchi, L., et al., Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill*, 2015. 20(23).
- [47] Lanciotti, R., et. al, Genetic and serologic properties of Zika Virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, Aug 2008.
- [48] Vogel, G., EMERGING DISEASES. A race to explain Brazil's spike in birth defects. *Science*, 2016. 351(6269): p. 110-1.
- [49] ECDC, Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome.
- [50] Brasil, M.d.S.-G.d., Ministério da Saúde atualiza casos suspeitos de microcefalia. Enero 2016.