

## Artículo de revisión

## Alteraciones Neurológicas por virus Zika

## Neurological Alterations by the Zika virus

\*Anastasia Bellido Sokol

\*Universidad Latina de Panamá, Panamá.

**Palabras claves:**

virus Zika, alteraciones neurológicas, recién nacidos, neurología pediátrica.

**Keywords:**

virus, Zika, neurological disorders, newborns, pediatric neurology.

*Correspondencia a:**Anastasia Bellido.**Correo electrónico:**anastasia25may  
@hotmail.com*

La autora declara no tener conflicto de intereses en la publicación de este trabajo.

**Resumen**

El propósito de la siguiente revisión es establecer la relación documentada entre las alteraciones del sistema nervioso y la presencia de la infección por el virus Zika. El virus Zika, perteneciente a la familia de Flaviviridae, es el responsable de la fiebre del Zika y en la mayoría de casos la manifestación clínica se presenta en forma leve en la población adulta.

El mayor interés se atribuye a los recién nacidos por ser el grupo etario más afectado a nivel neurológico por la virulencia del Zika. La presencia del transmisor del virus, mosquito hembra *Aedes aegypti* en el territorio de Panamá, representa un factor de riesgo para el aumento de la incidencia de la microcefalia en recién nacidos.

**Abstract**

The purpose of the following review is to establish the documented relationship between alterations of the nervous system and the presence of Zika virus infection. Zika virus, forming part of the Flaviviridae family, is responsible for the Zika fever and in most cases the clinical manifestation occurs mildly in the adult population.

The greatest interest is attributed to newborns since it is the age group that is mostly affected at the neurological level by the virulence of Zika. The presence of the viral transmitter, mosquito *Aedes aegypti* in the territory of Panama, represents a risk factor for the increase in the incidence of microcephaly in newborns.

**INTRODUCCIÓN**

A principios de abril del año 2015, en Brasil, surgió un brote de fiebre de Zika que se fue extendiendo a otros países de Latinoamérica y el Caribe. La OMS reporta el virus de Zika como un flavivirus, que fue identificado por primera vez en 1947 en Uganda al realizar un monitoreo de la fiebre amarilla.

Este virus es transmitido por la picadura de mosquitos hembras *Aedes aegypti* [1]. La enfermedad presenta sintomatología a los 3-12 días posteriores a la picadura con hipertermia, hiperemia, exantema, artralgia, cefalea y dolor en el área lumbar [2].

Durante el brote endémico del año 2015, se encontró un aumento, con respecto a los años anteriores, de la cantidad de recién nacidos con microcefalia y calcificaciones

intracraneales. El ARN del virus se aisló en el tejido cerebral, placenta y líquido amniótico de estos pacientes.

En si la enfermedad tiene un curso bastante moderado y presenta baja mortalidad en la población adulta. Los más afectados son los recién nacidos de madres que se contagiaron con el virus durante el embarazo. Por esta razón específica, la pediatría fue el área que más se intensificó durante el brote endémico.

En Panamá desde el comienzo del brote en el 2015 hasta el 15 de octubre del 2016 fueron captadas 105 embarazadas con sospecha de estar infectadas por el virus, de las cuales 30 resultaron positivas. Panamá por ser un país tropical, donde el mosquito *Aedes* es un vector endémico, se encuentra en el epicentro de cualquier enfermedad transmitida por este hematófago.

**Breve cronología del virus**

Desde su descubrimiento, las infecciones humanas por

el virus de Zika solo se encontraban en África y Asia en formas leves. El primer brote memorable fue reportado en el 2007 en la isla de Yap (Estados Federados de Micronesia), demostrando que el virus se movilizó desde el continente asiático hacia las islas del Pacífico. Durante el brote registrado en la Polinesia Francesa, entre 2013-2014, se estableció cierto vínculo entre el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia en recién nacidos. En el año 2015, el RNA viral fue descubierto en el líquido amniótico de un embarazo gemelar. Uno de los recién nacidos se presentó sano, mientras que el segundo se presentó con microcefalia y se llegó a considerar el paciente 0 de la epidemia del ZikaV [3].

En la mitad del año 2015, el ministerio de salud de Brasil reportó la asociación de virus de Zika con el síndrome de Guillain-Barré en la población adulta. En octubre del mismo año, se volvieron a reportar casos del virus de Zika; esta vez relacionados con recién nacidos que presentaban microcefalia. Se reportaba que las madres de estos recién nacidos se encontraban expuestas al virus durante el embarazo. En aquel instante no se encontraban pruebas concretas que indicaran un vínculo entre el virus y las complicaciones neurológicas. En febrero del 2016 la OMS declaró que el virus de Zika está relacionado con desórdenes neurológicos y la microcefalia. Fue declarado un estado de emergencia de salud pública de importancia internacional ya que más de 20 países en la región de las Américas reportaban casos.

#### **Parálisis flácida aguda y seguimiento del virus de Zika (Islas del Pacífico)**

Como parte de la investigación fue encontrado material relacionado a la parálisis flácida aguda y su posible relación con el virus de Zika [4].

El estudio realizado documentó todos los brotes del virus de Zika en los territorios del Pacífico entre los años 2007-2015. Aparte de esto se basaron en los datos de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis sobre la incidencia anual de parálisis flácida aguda en niños menores de 15 años.

Al final del estudio solo se logró demostrar un solo caso, en el 2015 en las islas de Salomón, donde hubo un aumento estadístico en el reporte de casos de parálisis flácida aguda conjunto con la aparición de un brote del virus de Zika. Se reportaron 9 casos de parálisis flácida aguda en comparación con los 2 casos esperados. Ninguno de los otros países monitoreados por este estudio demostró significancia entre la parálisis flácida aguda y el virus de Zika. Por esta razón se descartó la utilidad de utilizar la parálisis flácida aguda como signo de alarma para los brotes de este virus.

#### **Relaciona el virus de Zika (ZikaV) con las afectaciones neurológicas**

Se ha demostrado un fuerte vínculo entre la infección que ocurre en las madres entre las semanas 7-13 de gestación y la microcefalia. El RNA viral se ha detectado

en el líquido amniótico, la placenta y en el tejido cerebral de recién nacidos con microcefalia. Se ha establecido que el ZikaV infecta y se llega a reproducir en las células nerviosas progenitoras. También se encontró que el virus tiende a infectar más a las células progenitoras y menos a las células maduras y desarrolladas. Dado esto, hay más afectación del cerebro fetal que del cerebro de un adulto [5].

Se estudiaron casos de microcefalia ocurridos durante el brote del ZikaV en la Polinesia Francesa. De los siete casos con microcefalia, a cinco se le practicó IRM y de estos cinco casos tres fueron positivos para el ZikaV. La IRM demostró los siguientes hallazgos:

- 1) marcada microcefalia con muy bajos parámetros biométricos cerebrales;
- 2) el diámetro transversal del cerebelo por debajo del límite inferior;
- 3) anomalías en el cuerpo caloso;
- 4) ausencia de la protuberancia anular y aumento de la fisura primaria del cerebelo.

El tronco del encéfalo y el cerebelo parecen ser las áreas cerebrales más afectadas por el virus. El neurotropismo del ZikaV se ha demostrado in vivo e in vitro y no solo se asocia a la microcefalia sino también al ya hablado síndrome de Guillain-Barré, mielitis y meningoencefalitis.

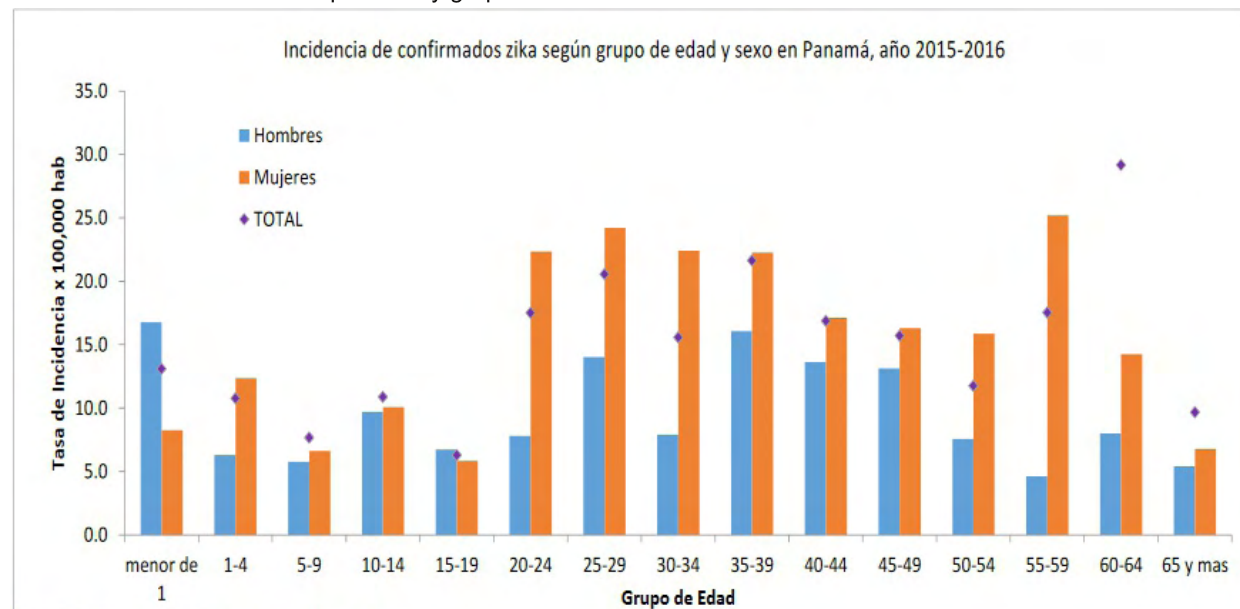
Se ha encontrado un proceso inflamatorio en la placenta en las madres infectadas por el ZikaV. Esta inflamación conlleva a la interrupción de la producción de los neuropéptidos y los factores del crecimiento necesarios para un adecuado desarrollo cerebral. En los estudios realizados en Brasil, se tomaron muestras de líquido cefalorraquídeo y suero de recién nacidos con microcefalia. Se encontraron IgM específicas del ZikaV; como las IgM no traspasan la placenta, se dio a entender que los recién nacidos habían adquirido la infección.

Como dato cabe mencionar que se han realizado estudios en organoides (cultivos de células tridimensionales que imitan la estructura y la función de un órgano). En estos estudios los organoides que imitaban el cerebro fueron infectados con el ZikaV y se demostró que el virus incrementaba la muerte celular y reducía la proliferación celular. Las siguientes etapas de estos estudios constarán en analizar como el virus afecta los diferentes estadios del desarrollo cerebral y buscar las posibles drogas antivirales.

Al final del año 2016 se concluyó lo siguiente con respecto al virus de Zika:

- 1) el virus afecta las neuronas y las células nerviosas progenitoras;
- 2) causa calcificaciones cerebrales;
- 3) neonatos tienen marcada disminución en el volumen cerebral (de 2-7 desviaciones por debajo de lo normal);
- 4) alteración en el desarrollo del cráneo;

Grafica 1. Incidencia de Sika por sexo y grupos etarios.



Fuente: Departamento Nacional de Epidemiología

- 5) los neonatos presentan irritabilidad, espasticidad, convulsiones, artrogriposis y rechazo al alimento [6].

#### Primer caso confirmado de recién nacido con microcefalia relacionad al virus de Zika en Panamá

Se presentó el caso de un recién nacido de una madre de 20 años G3P2A0C0, que tuvo 7 controles prenatales, serología VDRL, VIH, toxoplasmosis, citomegalovirus y rubeola negativos. La madre negó cualquier tipo de patologías o uso de medicamentos durante el embarazo. A las 25 semanas se le realizo un USG de control, en el cual se detectaron hallazgos de microcefalia y lesión a nivel de occipucio compatibles con encefalocele. La madre fue trasladada a la maternidad del HST donde se le realizo inducción de parto [7].

Nació un producto masculino vía parto vaginal, de 31-32 semanas con un peso de 1020 gramos, perímetro cefálico de 23cm, talla de 34 cm y un Apgar 1'5-5'5. El recién nacido presentaba pobre esfuerzo respiratorio acompañado de un mal estado general. Presentaba microcefalia y encefalocele en el área occipital de unos 15x7cm. Por sospecha de infección fetal por virus de Zika, se solicitaron muestras sanguíneas del cordón umbilical, placenta y suero. El recién nacido presentó empeoramiento del estado general y falleció a las 5 horas de vida. Las muestras de RT-PCR en tiempo real de sangre del cordón umbilical y del suero postnatal se reportaron positivas por virus de Zika. En cambio el suero materno fue reportado negativo por virus de Zika [7].

#### Análisis de graficas presentadas por el departamento de epidemiologia - Boletín epidemiológico N° 34: Zika (16 de octubre de 2016)

Para este trabajo se decidió analizar las gráficas [8] donde se mostraran los casos de la enfermedad presente en la población femenina y en las mujeres embarazadas. En la Grafica #1 se puede observar que las mujeres son el

Tabla 1.Embarazadas captadas con resultados positivas y negativas por virus Zika según región de salud en la Rep. de Panamá, año 2015(sem 47) - 2016 (sem 41)

Región	Positiva		Negativa		Total
	30	75	30	75	
Total	Puér-pera	Emba-razada	Puér-pera	Emba-razada	105
Bocas del Toro	0	0	0	0	0
Coclé	0	0	2	0	2
Colón	0	0	1	1	2
Darién	0	0	1	0	1
Chiriquí	0	0	9	0	9
Herrera	0	0	0	0	0
Los Santos	0	0	1	1	2
Metropolitana	7	8	6	19	40
P. Oeste	1	1	8	4	14
P. Norte	2	0	0	2	4
P. Este	0	0	0	3	3
San Miguelito	0	4	4	4	12
Veraguas	1	0	0	0	1
Guna Yala	2	1	3	2	8
Ngabe Bugle	0	2	4	0	6
Importados	1	0	0	0	1
SD	0	0	0	0	0
Total	14	16	39	36	105

Fuente: Departamento Nacional de Epidemiología/MINSA

sexo más afectado donde el primer grupo de edad en riesgo es de 35-39 años, seguido de 25-29 años. La afectación particular de estos grupos de edad implica el mayor riesgo y necesidad de vigilancia obstétrica ya que entre estos lapsos es que la mayoría de las mujeres quedan embarazadas.

En la Grafica #2 se puede observar que entre los años 2015-2016 se reportaron un total de 105 casos sospe-



Tabla 2. Malformaciones congénitas con resultado Zika positivo (madre o producto) según región, República de Panamá, año 2016 (sem 41)

Región	Resultados		Con- dición	Malformaciones visibles
	Hijo (a)	Madre		
	positivo	negativa	muerto	microcefalia con meningoencefalocele
P. Oeste	positivo	negativa	muerto	óbito con macroglosia y cuello corto
	positivo	positiva	vivo	labio leporino
	negativo	positiva*	vivo	microcefalia con encefalocele
Guna Yala	positivo	positiva	vivo	microcefalia
San Miguelito	positivo	negativa	vivo	microcefalia
Veraguas	negativo	positiva**	muerto	holoprocencefalia
Metropolitana	negativo	positiva*	vivo	ventriculomegalia

Fuente: Departamento Nacional de Epidemiología/MINSA

chosos. De estos, 30 resultaron positivos y la mayor cantidad de casos correspondió al área metropolitana.

En la Grafica #3 se pueden observar los nacimientos con microcefalia donde el virus de Zika fue detectado positivo ya sea en la madre, en el producto o en ambos. Otras malformaciones neurológicas presentaban productos negativo y madres positivas para el virus de Zika.

#### Manejo de paciente durante periodo de gestación

Las pacientes embarazadas son el grupo prioritario que debe ser monitorizado y estudiando para la detección de la presencia viral.

Se debe realizar la prueba de la infección por el virus Zika a aquellas pacientes que han realizado viajes a zonas endémicas o que presenten manifestaciones clínicas que den sospecha del posible contagio [9,10].

En el caso de detectar una paciente embarazada con prueba positiva se debe monitorear el crecimiento fetal con ultrasonidos. Posterior al nacimiento, al recién nacido se le debe realizar 1) examen histopatológico y prueba de ARN a la placenta y el cordón umbilical, 2) serología de IgM y anticuerpos neutralizantes para dengue, Chikungunya, y Zika en sangre del cordón umbilical [9].

#### Comentario

Las afectaciones neurológicas de un neonato son siempre un gran desafío para la pediatría. La mayoría no se logra resolver con un tratamiento hasta el punto de brindarle un desarrollo adecuado al nuevo ser humano. Las secuelas no permiten llevar una vida funcional y muchos de estos pacientes no viven por más de unos cuantos años.

No se ha encontrado una terapia concreta para el tratamiento de un paciente infectado con el virus de Zika [9]. Aunque actualmente varios equipos científicos están presentando posibles tratamientos, la mayoría son drogas experimentales (utilizadas para otras enfermedades co-

mo el cáncer) [10]. Como para cualquier enfermedad, sin tratamiento definitivo, su manejo se hace aún más difícil y desafiante.

Panamá se encuentra en una región donde las enfermedades transmitidas por los mosquitos siempre han sido el punto número uno en el control epidemiológico.

Ya sabiendo las consecuencias que puede provocar el virus de Zika, es de suma importancia la educación de la población sobre importancia de la eliminación del vector de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

El virus de Zika es clasificado como un flavivirus que es transmitido por la picadura de mosquitos hembras *Aedes aegypti*. En sí, el virus cursa con sintomatología leve. Durante el brote, en la Polinesia Francesa, hace cuatro años fue que se estableció cierto vínculo entre el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia en recién nacidos. Desde octubre de 2015, Brasil informo más de 4 mil casos de microcefalia en áreas donde circulaba el virus.

Aunque todavía se están llevando a cabo estudios sobre el tema, todas las investigaciones apuntan hacia la relación entre la exposición al virus de Zika y la afectación neurológica de los recién nacidos donde predomina la microcefalia.

El virus tiene predisposición por las células precursoras del sistema nervioso, más que por las células adultas, por lo cual el grupo más afectado es el de los neonatos. El virus no solo se asocia de la microcefalia; también se ha relacionado con el síndrome de Guillain-Barré, mielitis y meningoencefalitis.

En Panamá, el grupo más afectado fueron las mujeres entre 25-39 años presentando un total de 105 casos sospechosos para la semana 41 del año 2016. De estos 105 casos sospechosos, 30 resultaron positivos. Se reportaron 4 casos de microcefalia y 2 casos de otro tipo de complicación neurológica.

## REFERENCIAS

- [1] Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus de Zika. Centro de Prensa. Septiembre de 2016. Disponible desde: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>
- [2] Ershova I.B, Osipova T.F. Infección provocada por el virus de Zika. To Help Practitioner. (en línea) 2016; 2(11): 67-70.
- [3] Mary Kay Kindhauser et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. Bull World Health Organ (en línea). 2016. 94:675–686C.

- [4] Adam T Craig et al. Acute flaccid paralysis incidence and Zika virus surveillance, Pacific Islands. Bull World Health Organ (en línea). 2017; 95:69–75.
- [5] Hajra A, Bandyopadhyay D, Hajra SK. Zika virus: New interest in neurology. Neurol India (en línea) 2016; 64:1102-4.
- [6] Brenda Banwell. Zika virus: Paediatric neurology in 2016: a year in review. The Lancet Neurology (en línea). 2017; 16(1): 14-15.
- [7] Norero et al. Zika y defecto del tubo neural. Pediatr Panamá. 2016; 45(1): 23-25.
- [8] Ministerio de Salud, Gobierno de Panamá. Dirección General de Salud: Departamento de Epidemiología. 16 de octubre de 2016. Disponible desde: [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicaciongeneral/boletin\\_34\\_zk\\_sem41.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicaciongeneral/boletin_34_zk_sem41.pdf)
- [9] Mendez-Rios, et.al., N. Zika en Panamá y Latinoamérica: Aspectos clínicos y moleculares de una problemática emergente. Rev Med Panama 2015; 35(3): 11-20. URL: <http://www.revistamedica.org/index.php/rmdp/article/view/388>
- [10] Suvi Kuivanen et al. Obatoclax, saliphenylhalamide and gemcitabine inhibit Zika virus infection in vitro and differentially affect cellular signaling, transcription and metabolism. Antiviral Research (en línea) 2017; 139: 117–128.