

## Tema del mes

Maria Roch,  
Juan Carlos Juárez

Centro de Información de  
Medicamentos. Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Barcelona

“  
**Actualmente, la  
enfermedad no está  
presente en Europa,  
aunque podría  
emerger como  
consecuencia de su  
rápida progresión en el  
continente americano  
y de la expansión del  
vector por el mundo»**

# Actualización en el virus Zika

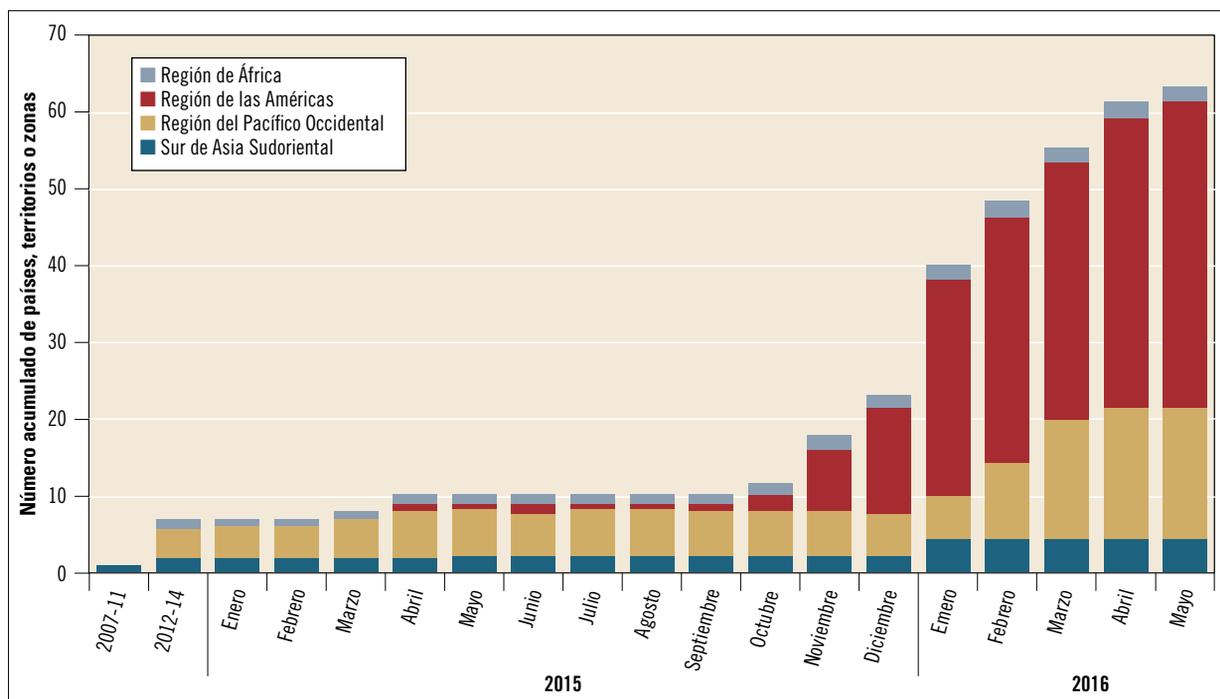
## Epidemiología y transmisión

El virus de Zika fue descubierto por primera vez en 1947, en una selva del mismo nombre con el que se denomina al virus, situada en Uganda<sup>1</sup>. Se trata de un arbovirus del género *Flavivirus*, muy cercano filogenéticamente a los virus del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y el virus del Nilo Occidental<sup>2</sup>. Estos virus se caracterizan por incluir un ARN monocatenario y una cápside icosaédrica<sup>3</sup>.

Su primer aislamiento se realizó en Uganda, por lo que se trataría de un virus patógeno que procede del biotopo selvático de África Ecuatorial. Hasta el año 2007, sólo se habían descrito casos esporádicos en algunos países de África y Asia; sin embargo, en la última década se ha expandido a nuevos territorios, como varias islas del Pacífico, donde ha dado lugar a distintos brotes epidémicos. La expansión de este virus se ha realizado en función de la dispersión de su vector: un mosquito del género *Aedes*. Durante el año 2015, se detectó la transmisión autóctona del virus en varios países sudamericanos. Actualmente se ha extendido en su forma epidémica en Centroamérica y Sudamérica continental (excepto Perú, Chile, Argentina y Uruguay), además de en una importante zona de los países insulares del Caribe.



©Jarun Ontakrai/123RF



**Figura 1.** Número acumulado de países, territorios y zonas que han notificado transmisión vectorial del virus del Zika en 2007-2014, y mes a mes, del 1 de enero de 2015 al 1 de junio de 2016<sup>5</sup>

Actualmente, la enfermedad no está presente en Europa, aunque podría emerger como consecuencia de su rápida progresión en el continente americano y de la expansión del vector por el mundo<sup>4</sup>. En las figuras 1 y 2 se muestra la distribución geográfica en la que se ha evidenciado la transmisión del virus y su propagación<sup>5</sup>.

El virus del Zika se transmite normalmente mediante la picadura de mosquitos del género *Aedes*, concretamente el *A. aegypti* y el *A. albopictus*, también transmisores de los virus del dengue y del chikungunya. El primero sería el responsable de la expansión del virus en amplias zonas tropicales y templadas del mundo, y el segundo de su expansión por el sudeste asiático. Se ha establecido que los reservorios serían los simios (macacos Rhesus). La posible transmisión de persona a persona sin un artrópodo como vector es muy improbable desde el punto de vista epidemiológico<sup>6</sup>. Hay evidencia de transmisión en mujeres embarazadas infectadas, de forma transplacentaria o durante el parto, y también de transmisión sexual a través del semen<sup>7</sup>. Cabe destacar que el virus se ha detectado en sangre, saliva y orina, por lo que se ha descrito la posibilidad de transmisión por transfusión de sangre<sup>8-10</sup>. También se ha detectado en leche materna, aunque hasta ahora no se ha demostrado la transmisión del virus a través de la lactancia<sup>11</sup>. La técnica PCR utilizada permite identificar material genético vírico en los diferentes fluidos orgánicos, siempre que proceda de individuos en la fase aguda virémica.

## Clínica y patogenia

Tras la inoculación, el virus se replica en los histiocitos de la dermis, posteriormente invade los ganglios linfáticos regionales y, finalmente, el torrente sanguíneo. Las infecciones asintomáticas son frecuentes y se estima que sólo 1 de cada 4 personas infectadas desarrolla sintomatología clínica. El periodo de incubación habitual de la enfermedad es de 3 a 12 días, con un máximo de 15 días. En el ser humano, el periodo virémico se mantiene hasta una semana desde el inicio de los síntomas. Durante este periodo, si el vector pica a una persona infectada puede transmitir la enfermedad a las personas a las que pique con posterioridad. La enfermedad suele ser leve en el ser humano y los síntomas se resuelven en un periodo de entre 2 a 7 días. La inmunidad a la reinfección se produce después de la infección primaria.

Los síntomas y signos en adultos de la infección por el virus del Zika incluyen la aparición brusca de fiebre de bajo grado (de 37,8 a 38,5 °C), erupción maculopapular pruriginosa al segundo o tercer día de la fiebre, artralgia (en particular, las pequeñas articulaciones de las manos y pies) y conjuntivitis (no purulenta). Otras manifestaciones clínicas más comunes incluyen mialgia, dolor de cabeza, dolor retroorbital y astenia. Los síntomas menos comunes observados son dolor abdominal, náuseas, diarrea y ulceraciones de la membrana mucosa. En algún caso también se describió trombocitopenia y petequias palatinas<sup>12</sup>. En conjun-

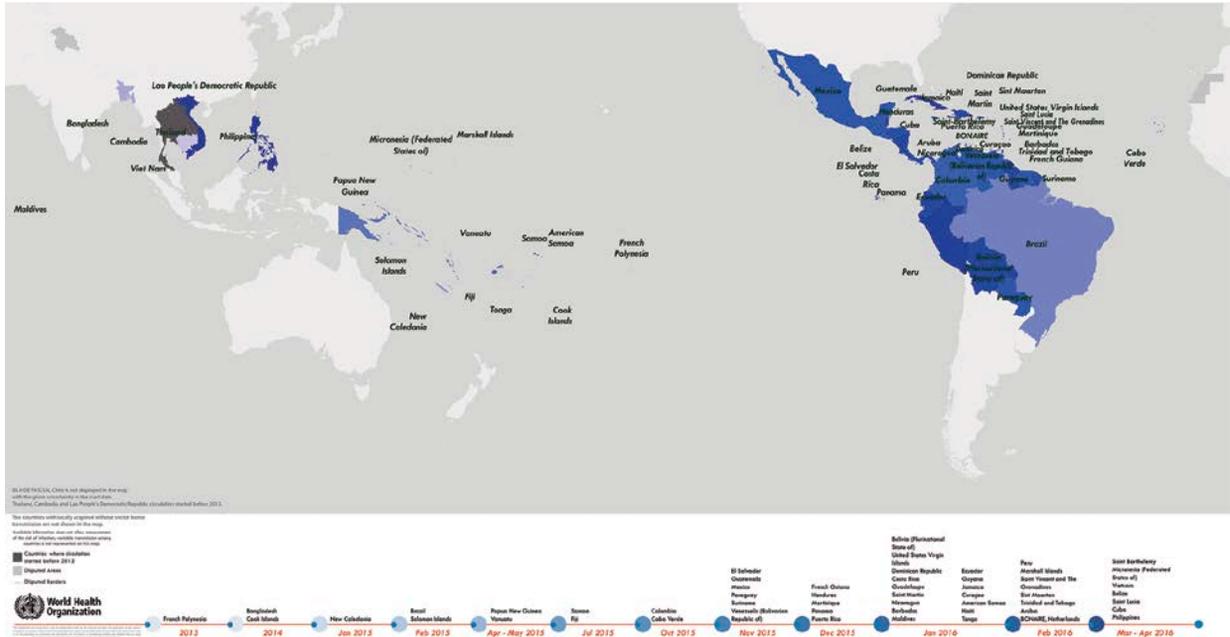


Figura 2. Propagación mundial del virus del Zika, 2013-2016<sup>5</sup>

to, se trata de una enfermedad autolimitada y benigna donde las complicaciones son muy raras, a excepción de alteraciones neurológicas en adultos (en forma del síndrome Guillain-Barré) o en fetos. Durante los grandes brotes que se han producido en la Polinesia francesa en 2013 y en Brasil en 2015, las autoridades sanitarias nacionales notificaron potenciales complicaciones neurológicas y autoinmunitarias. Recientemente, las autoridades sanitarias brasileñas han observado un aumento de las infecciones por este virus en la población general y, coincidiendo con ellas, un aumento de los casos de síndrome de Guillain-Barré<sup>13,14</sup>. También se ha asociado a otras complicaciones neurológicas, como isquemia cerebral, mielitis<sup>15</sup> y meningoencefalitis<sup>16</sup>. No obstante, es necesario llevar a cabo más investigaciones para entender mejor esta relación. Por el momento, se ha descrito que el síndrome de Guillain-Barré puede aparecer en un pequeño porcentaje de pacientes tras haber superado la enfermedad. Ello se manifiesta por un efecto inmunológico cruzado sobre los componentes de la mielina<sup>3</sup>. Este síndrome es la principal causa de la mortalidad atribuida al virus del Zika.

En los niños puede darse infección congénita por transmisión vertical durante el embarazo (intrauterina) o por transmisión vertical en el momento del parto, e infección posnatal (transmisión a través de las picaduras de mosquitos).

La infección congénita por el virus del Zika en todos los trimestres se ha asociado a anomalías fetales. El mayor riesgo de secuelas graves del feto se da en el primer trimestre<sup>17</sup>. La transmisión vertical del virus Zika de la madre al feto se ha asociado a varias secuelas, las más gra-

ves de las cuales son microcefalia<sup>18</sup>, anomalías oculares<sup>19</sup> (retinopatía pigmentaria y hemorrágica, atrofia coriorretiniana, desarrollo vascular anómalo, maculopatía torpedo y anomalías del nervio óptico), anomalías del sistema nervioso central (ventriculomegalia, hidranencefalia), hidrocefalia fetal, restricción del crecimiento fetal y pérdida fetal. Se desconocen los procesos patológicos por los que el virus del Zika puede dañar el cerebro fetal, y hasta el momento la relación sigue siendo de carácter epidemiológico<sup>3</sup>. Cabe señalar que no es una complicación frecuente, y que además la incidencia es muy diferente según la zona en la que se extiende la pandemia.

Las manifestaciones clínicas en lactantes y niños con infección posnatal son similares a las de los adultos. La artalgia es difícil de detectar en recién nacidos y niños pequeños, y puede manifestarse como irritabilidad, cojera, dificultad de movimiento o negativa a mover una extremidad, dolor a la palpación o dolor con el movimiento activo o pasivo de la articulación afectada. Hasta el momento, no se han observado complicaciones en el desarrollo de niños sanos con infección posnatal por el virus del Zika.

### Diagnóstico

Para el diagnóstico, además de la presentación de sintomatología clínica compatible que no pueda explicarse por otras causas, se requiere el cumplimiento de los criterios epidemiológicos y microbiológicos<sup>20</sup>.

### Criterios epidemiológicos

- Residir o haber visitado áreas epidémicas en los 15 días anteriores a la aparición de los síntomas.

- Coincidencia en el tiempo y en la misma zona donde se hayan producido otros casos probables o confirmados de enfermedad causada por el virus del Zika.
- Haber mantenido relaciones sexuales sin preservativo con hombres que hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus, durante las 8 semanas posteriores al regreso del viaje si no han presentado síntomas en ningún momento, o durante los 6 meses posteriores al regreso si han presentado sintomatología.

### Criterios microbiológicos

Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Aislamiento del virus en muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico en muestra clínica.
- Detección de anticuerpos neutralizantes en suero: presencia de IgM en suero, seroconversión de IgG específicas del virus o aumento 4 veces del título entre muestras en fase aguda y fase convaleciente (10 a 14 días después del inicio). Cabe destacar que las IgM son detectables a partir de los 4-5 días de la evolución clínica mediante ELISA.

El ARN viral puede detectarse en suero mediante una PCR con transcripción inversa, siempre que se realice en muestras tomadas durante los primeros 5-7 días. Sin embargo, debido a la rápida desaparición de la viremia, si el resultado es negativo no puede descartarse la infección.

Por otro lado, podría haber reacciones cruzadas con otros flavivirus, como es el dengue, y en los vacunados para la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa. En este caso, el diagnóstico de laboratorio requiere pruebas de neutralización de anticuerpos más complejas.

### Prevención y tratamiento

En las zonas donde se ha detectado presencia del vector, la medida más eficaz para prevenir la transmisión es impedir el contacto con el mosquito vector. Las personas en áreas con riesgo de transmisión deben tomar medidas para evitar las picaduras de mosquitos (protección personal, y medidas de control de su entorno y del medio ambiente). El *Aedes* pica durante el día y en el crepúsculo, y se reproduce en el agua estancada. Las medidas de protección personal incluyen: prevención de las picaduras de mosquitos mediante el uso de mangas largas y pantalones largos, uso de repelente de insectos, y mosquiteros en la cama y en puertas y ventanas. Asimismo, las personas con infección por el virus del Zika pueden reducir la propagación de la infección a otras personas siguiendo las mismas precauciones para evitar las picaduras de mosquitos durante la primera semana de la enfermedad. Las medidas de control ambiental incluyen la identificación y eliminación de posibles criaderos de mosquitos (agua estancada), de modo que los residentes deben evitar acumulaciones de agua al aire libre (como en macetas, baldes, botellas, frascos u otros recipientes similares cerca de las casas)<sup>21</sup>.



©enterline/123RF

Como otras medidas de prevención, las organizaciones sanitarias recomiendan informar adecuadamente a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas sobre el riesgo de infección, los mecanismos de transmisión, la sintomatología y el periodo de incubación y las medidas de protección individual frente a las picaduras de mosquito. Se comunicará a estos viajeros la importancia de acudir al médico si presentan síntomas compatibles con la enfermedad dentro de los 15 días siguientes de haber abandonado la zona endémica.

Se han establecido también algunas recomendaciones según el sexo de la persona. Así, las mujeres embarazadas (colectivo más sensible por la posibilidad de transmitir la infección al feto) no deberían viajar a zonas endémicas durante el embarazo, y las que quieran iniciar un embarazo no deberían hacerlo hasta 30 días después de haber abandonado estas zonas (el doble de tiempo del periodo de incubación). Por otro lado, si se han padecido episodios febriles durante la estancia en un país endémico o incluso hasta 4 semanas después del regreso, sería conveniente no quedarse embarazada hasta pasados 6 meses.

En cuanto al sexo masculino, actualmente hay poca evidencia, pero se recomienda que si ha viajado a zonas endémicas y su pareja está embarazada utilice preservativo hasta al final del embarazo. En el caso de planear un embarazo, se recomienda que los hombres con infección sintomática por el virus del Zika (confirmada o sospechosa) esperen al menos 6 meses antes de tener relaciones sexuales sin protección, y que los hombres asintomáticos con exposición al virus esperen al menos 8 semanas antes de tener sexo sin protección<sup>22</sup>. La duración de la persistencia viral en el semen se desconoce por el momento; en un informe se describe la detección de ARN del virus en el semen 62 días después del inicio de la enfermedad febril, cuando ya no era detectable en la sangre.

Los donantes de órganos que se han visto infectados por el virus del Zika o con una exposición epidemiológica relevante deben ser considerados no elegibles para la donación durante al menos 6 meses; los donantes fallecidos con infección por el virus en los 6 meses anteriores también deben ser considerados no candidatos<sup>23</sup>.

No existe un tratamiento específico para la infección por el virus del Zika. El manejo de esta infección consiste sobre todo en reposo y tratamiento sintomático. También incluye beber líquidos para prevenir la deshidratación y la administración de antitérmicos como el paracetamol para aliviar la fiebre y el dolor. Cabe destacar que el ácido acetilsalicílico (AAS) y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben evitarse hasta que la infección por dengue se haya descartado, para reducir el riesgo de hemorragia. El AAS no debe usarse en niños con enfermedad viral aguda, debido a su asociación con el síndrome de Reye.

El futuro en la prevención reside en el desarrollo de una vacuna. Actualmente no existe, pero, considerando que sí hay otras vacunas frente a flavivirus y que sólo existe un serotipo de este virus, parece que su desarrollo no debería presentar gran complejidad, aunque según los datos disponibles no se espera que esté disponible hasta, como mínimo, dentro de 2 años<sup>4</sup>.

Finalmente, cabe destacar que la OMS ha puesto en marcha un marco de respuesta estratégica mundial y un plan de operaciones conjuntas para guiar la respuesta internacional a la propagación de la infección por el virus del Zika y las malformaciones neonatales y trastornos neurológicos relacionados con ella. También ha emitido una orientación inicial en el apoyo psicosocial para los pacientes y las familias afectadas por la infección del virus.

Como conclusión, resaltar que las enfermedades infecciosas importadas de estas características, como es el caso del virus del Zika, constituyen un problema sanitario cada vez más frecuente. Ello obliga a los profesionales, que deben trabajar de manera transversal entre los diferentes niveles asistenciales, a conocer los puntos clave de estas patologías. De esta forma, se conseguirá un diagnóstico y tratamiento lo más rápido y eficiente posible. ●

## Bibliografía

1. World Health Organization. Emergencies: The history of Zika virus. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/>
2. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1.552.
3. Valerio Sallent L, Roure Díez S, Fernández Ribas G. Infección por el virus Zika o el futuro de las enfermedades infecciosas. *Med Clin (Barc)*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.012>.
4. Up to Date: Zika virus infection: An overview. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208826/1/zikasitrep\\_2Jun2016\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208826/1/zikasitrep_2Jun2016_spa.pdf?ua=1).
6. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: Transmission. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>.
7. Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21: 359.
8. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014; 19(14). pii: 20761.
9. Musso D, Roche C, Nhan TX, et al. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol*. 2015; 68: 53.
10. Gourinat AC, O'Connor O, Cálvez E, et al. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21: 84.
11. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, et al. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016; 387: 1.051.
12. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10: e0004636.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Zika virus disease epidemic: Potential association with microcephaly and Guillain-Barre syndrome (first update), 21 January 2016. Stockholm: ECDC, 2016. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>.
14. 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(9). pii: 20720.
15. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016; 387: 1.481.
16. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1.595.
17. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro--Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Mar 4. [Epub ahead of print].
18. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet*. 2016; 387(10.033): 2.125-2.132.
19. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2016 May 26. [Epub ahead of print].
20. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: For Health Care Providers: Diagnostic Testing. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html>.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: Prevention. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and Answers: Zika and Sexual Transmission. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/qa-sexual-transmission.html>.
23. US Food and Drug Administration. Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Guidance for Industry, March 2016. (Última consulta: junio de 2016). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM488582.pdf>.