



## EDITORIAL

**Virus Zika: Crónica de una pandemia ¿impensada?\***

**Zika virus: chronicle of an “unexpected” pandemic**
**María Laura Minassian**
*Editora Asociada de REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina*

Recientemente hemos sido testigos de la emergencia abrupta y explosiva del virus Zika (*Zika virus*, ZIKV) a lo largo de Oceanía y el continente americano. Este patrón epidemiológico es similar al observado en muchos otros arbovirus, tales como el virus dengue (*dengue virus*, DENV), virus del Nilo Occidental y virus chikungunya (*chikungunya virus*, CHIKV), los cuales han emergido o reemergido y diseminado en forma global.

El ZIKV pertenece a la familia *Flaviviridae* y fue aislado por primera vez en 1947 de un mono Rhesus febril, en el contexto de un estudio de vigilancia de fiebre amarilla selvática en el bosque Zika de Uganda. En el hombre, la enfermedad febril –moderada y autolimitada– fue reconocida por primera vez en Nigeria en 1953. Estudios posteriores de seroprevalencia evidenciaron que la infección por ZIKV en humanos estaba confinada a países de África oriental, África occidental, Egipto, Nigeria, India y sudeste asiático. Sin embargo se han comunicado, hasta los primeros años del siglo XXI, solo algunos casos esporádicos.

En el año 2007 el *status* epidemiológico global del ZIKV cambió de manera sorpresiva al registrarse un brote masivo

en la isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) en el océano Pacífico. Era la primera vez que el virus era detectado fuera de África y Asia. Se estimó que el 73% de la población había sido infectada<sup>3</sup>. Entre 2013 y 2014, el ZIKV originó un gran brote epidémico en la Polinesia francesa. En esta ocasión, se estimaron en más de 28.000 los casos sospechosos. Si bien la mayoría de los casos clínicos fueron leves y similares a los observados en la isla de Yap, se evidenció un aumento en la incidencia del síndrome de Guillain-Barré y de otras complicaciones neurológicas graves. Posteriormente, el ZIKV continuó diseminándose a otras islas del Pacífico, dando origen a brotes en Nueva Caledonia, Islas Cook e Isla de Pascua. Llamativamente, muchos de estos brotes coincidieron con la cocirculación del DENV y el CHIKV<sup>10</sup>.

En mayo de 2015 se confirmó la llegada del ZIKV a América durante el brote de una enfermedad exantemática febril en Bahía, Brasil. El virus se diseminó ampliamente por aquel país siendo los estados del noreste brasileño los más afectados, principalmente Bahía con el 93% de los casos<sup>5</sup>. El ZIKV se propagó en forma rápida por América del Sur, América Central, el Caribe y México; confirmándose la presencia de casos autóctonos (transmisión vectorial) de la infección por el virus en 39 países del continente americano hasta el momento. Colombia es el segundo país más afectado luego de Brasil<sup>11</sup>. La cocirculación del DENV y el CHIKV en la región podría interferir en la incidencia real de la infección por ZIKV debido a que las manifestaciones clínicas suelen confundirse. Además, los ensayos de diagnóstico serológico actualmente utilizados pueden presentar reactividad cruzada con otros flavivirus. Por otra parte, el número de casos

\* **Nota:** Mientras este artículo se encontraba en prueba de galera se identificaron en Argentina 31 casos positivos autóctonos de infección por el ZIKV (22 confirmados y 9 probables) correspondientes a un brote en la provincia de Tucumán. (Ministerio de Salud, Argentina. Boletín integrado de vigilancia N315 SE25. 2016. [Online]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N315-SE25.pdf>).

Correo electrónico: [marialauraminassian@yahoo.com.ar](mailto:marialauraminassian@yahoo.com.ar)

podría estar subestimado ya que el 80% de las infecciones suelen ser asintomáticas.

En octubre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil informó un incremento inusual de casos de niños nacidos con microcefalia. Hasta el momento, se confirmaron 1.384 casos (y otros 3.332 casos se están estudiando y requieren de su confirmación), en bebés nacidos de mujeres con antecedentes de infección aguda por ZIKV, que viven en su mayoría en los estados del noreste brasileño, donde la incidencia de este virus es alta<sup>8,11</sup>. Se identificó el primer trimestre de embarazo como el período crítico para la infección por ZIKV y el desarrollo de microcefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central<sup>8</sup>. La asociación temporal y geográfica entre el brote de ZIKV y el aumento de la prevalencia de microcefalia en Brasil apuntan a que existiría una relación entre estos 2 eventos epidemiológicos. Asimismo, mediante un análisis retrospectivo del brote de ZIKV en la Polinesia francesa se evidenció un aumento de la prevalencia de microcefalia y otras anomalías neurológicas<sup>2</sup>.

Hasta el momento, 7 países del continente americano afectados por ZIKV (entre los que se encuentran Brasil y Colombia) han reportado un aumento de casos de síndrome de Guillain-Barré<sup>11</sup>. Un estudio caso-control en la Polinesia Francesa documentó que existe una fuerte asociación (*odds ratio* > 34) entre una infección previa por ZIKV y el desarrollo de este síndrome<sup>1</sup>.

El análisis filogenético de las secuencias genómicas completas del ZIKV evidenció que los aislamientos provenientes del continente americano se agrupan dentro del genotipo asiático y comparten un ancestro común con la cepa del ZIKV que circuló en la Polinesia francesa<sup>5</sup>.

Para poder establecer si existe un vínculo causal entre los linajes de ZIKV de la Polinesia francesa y de América con el síndrome de Guillain-Barré, la microcefalia y otras anomalías congénitas debería profundizarse el estudio y la evaluación de posibles variaciones aminoacídicas con respecto a los linajes preepidémicos ancestrales del sudeste asiático<sup>5</sup>.

El ZIKV circula en 2 ciclos de transmisión: un ciclo selvático entre primates no humanos y mosquitos arbóreos del género *Aedes* (como *Aedes africanus*), y un ciclo urbano/suburbano entre humanos y mosquitos domésticos como *Aedes aegypti* y en menor medida *Aedes albopictus*. Se ha señalado a *Aedes hensilli* y *Aedes polynesiensis* como los vectores implicados en los brotes de la isla de Yap y Polinesia francesa, respectivamente<sup>3,10</sup>. Si bien la transmisión vectorial es la principal vía de infección del ZIKV, existen otras. Se ha documentado la transmisión de ZIKV de la madre al feto durante el embarazo<sup>7</sup>. El genoma viral ha sido detectado en el líquido amniótico de madres cuyos fetos presentaban anomalías cerebrales confirmadas por ecografía. El ARN viral y diferentes antígenos virales fueron detectados en el tejido cerebral de 2 bebés con microcefalia que murieron al poco tiempo de nacer, y en la placenta y tejidos del producto de la concepción de 2 abortos espontáneos. La detección del ZIKV y los cambios histopatológicos de la infección estaban limitados al cerebro, no encontrándose afectados otros órganos fetales. Esto sugeriría que el ZIKV es un virus neurotrópico. Recientemente, Garcez et al.<sup>6</sup> (2016) evidenciaron el impacto perjudicial de la infección por ZIKV en la neurogénesis al demostrar que el virus induce la muerte de las células madre neuronales, promueve anomalías

morfológicas al interferir en la formación de neuroesferas y reduce el crecimiento de organoides cerebrales humanos (modelos que mimetizan el desarrollo cerebral durante el primer trimestre de embarazo). Ninguno de estos efectos fue observado en experimentos similares con el DENV.

En concordancia con el creciente caudal de evidencia, el 13 de abril de 2016 los *Centers for Disease Control* de EE. UU. reconocieron la relación causal entre la infección del ZIKV durante el embarazo y la microcefalia y otras anomalías cerebrales graves, tras analizar la evidencia sobre la patogenia del ZIKV<sup>12</sup>. Sin embargo, quedan muchos interrogantes por responder, entre ellos, determinar la prevalencia de malformaciones fetales en las infecciones congénitas por ZIKV y ponderar la incidencia de factores –como la edad gestacional, la coinfección con otros virus, la preexistencia de inmunidad contra otros flavivirus, factores genéticos, etc.– en la magnitud y ocurrencia de los efectos observables. Cabe destacar que aún no se han publicado estudios que demuestren la teratogenicidad del ZIKV en modelos animales.

Además de la transmisión del ZIKV durante el embarazo existen otras vías que no involucran al mosquito vector<sup>4</sup>. Se han reportado 2 casos de transmisión perinatal. También, se han documentado varios casos de transmisión sexual de hombres infectados a sus parejas. Se ha detectado ARN viral en muestras de semen (con una carga viral mucho mayor a la hallada en suero) hasta 62 días después del inicio de la sintomatología clínica. A pesar de que el genoma viral puede estar presente en la leche materna, la orina y la saliva, no existe evidencia de que el ZIKV pueda ser transmitido a través de dichos fluidos. Potencialmente, podría ocurrir la transmisión a través de transfusiones de sangre. Durante el brote en la Polinesia francesa, el 3% de los donantes de sangre (asintomáticos al momento de la donación) resultaron positivos para ZIKV por RT-PCR, avalando un potencial riesgo de transmisión derivado de las transfusiones de sangre<sup>4</sup>.

Aún no se conocen las causas de la emergencia repentina y diseminación explosiva del ZIKV a nivel global a partir de 2007. Acorde con esto, se postulan varias hipótesis que no necesariamente se excluyen entre sí. Los fenómenos de globalización y urbanización parecen ofrecer un mecanismo en común con la emergencia y diseminación del DENV y el CHIKV. Además eventos climáticos como El Niño contribuyen a crear condiciones permisivas para el mosquito vector. La introducción del ZIKV en una población susceptible nunca antes expuesta al virus podría ser otra explicación. Es posible que en África y Asia la inmunidad adquirida por la circulación endémica del ZIKV limite la aparición y la magnitud de los brotes epidémicos. Otra hipótesis incluye la aparición de mutaciones que afecten la virulencia y transmisibilidad del virus.

No existe aún una vacuna contra el ZIKV. Al igual que con el DENV y el CHIKV, las medidas de prevención y control se centran en reducir la población del vector *A. aegypti* mediante estrategias integradas que involucran la eliminación de contenedores de agua que actúan como criaderos de mosquitos, el uso de larvicidas y la aplicación de insecticidas para matar a los mosquitos adultos. Sin embargo, estas estrategias tienen limitaciones y fallas. Se encuentra en evaluación una nueva tecnología para el control del *A. aegypti* que se basa en la liberación de mosquitos machos modificados genéticamente que le transmiten un gen letal a sus crías.

En la Argentina se han confirmado hasta el momento 3 casos de infección por el ZIKV de transmisión local<sup>9</sup>. El primer caso se registró en una mujer de Córdoba que se contagió por vía sexual de un hombre con antecedentes de un viaje a Colombia y sintomatología compatible con la enfermedad. Los otros 2 casos recientes pertenecen a 2 mujeres de la provincia de Tucumán sin antecedentes de viaje, encontrándose bajo investigación la vía de contagio. En lo que va del año hemos asistido a la aparición de un brote del DENV de una magnitud sin precedentes. Con motivo de la confirmación de los casos autóctonos del CHIKV en Salta y Jujuy, deberíamos ser capaces de trasladar esta experiencia para establecer políticas y programas que eviten lo que asoma como el escenario más probable: la circulación endémica del ZIKV en nuestro país.

## Bibliografía

1. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet*. 2016;387:1531–9.
2. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, Salje H, van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet HP. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. *Lancet*. 2016;387:2125–32. Publicación electrónica 15 Mar. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2816%2900651-6/fulltext>
3. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536–43.
4. ECDC. Rapid risk assessment. Zika virus disease epidemic: Potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Fifth update, 11 Abr 2016. [Online] Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-11-april-2016.docx.pdf>.
5. Faria NR, Azevedo Rdo S, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, Thézé J, Bonsall MB, Bowden TA, Rissanen I, Rocco IM, Nogueira JS, Maeda AY, Vasami FG, Macedo FL, Suzuki A, Rodrigues SG, Cruz AC, Nunes BT, Medeiros DB, Rodrigues DS, Nunes Queiroz AL, da Silva EV, Henriques DF, Travassos da Rosa ES, de Oliveira CS, Martins LC, Vasconcelos HB, Casseb LM, Smith Dde B, Messina JP, Abade L, Lourenço J, Carlos Junior Alcantara L, de Lima MM, Giovanetti M, Hay SI, de Oliveira RS, Lemos Pda S, de Oliveira LF, de Lima CP, da Silva SP, de Vasconcelos JM, Franco L, Cardoso JF, Vianez-Júnior JL, Mir D, Bello G, Delatorre E, Khan K, Creatore M, Coelho GE, de Oliveira WK, Tesh R, Pybus OG, Nunes MR, Vasconcelos PF. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352:345–9.
6. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, Nacsimento JM, Brindeiro R, Tanuri A, Rehen SK. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 2016;352:816–8.
7. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, Fischer M, Fleming-Dutra KE, Villanueva J, Powers AM, Mead P, Honein MA, Moore CA, Rasmussen SA. Zika virus disease: A CDC update for pediatric health care providers. *Pediatrics*. 2016;137:e20160621.
8. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, de Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, Araújo de França GV. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy- Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:242–7.
9. Ministerio de Salud, Argentina. Boletín integrado de vigilancia N309 SE19. 2016. [Online]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N309-SE19.pdf>.
10. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:595–6.
11. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica, 19 de mayo de 2016, Washington D.C. OPS/OMS. 2016. [Online]-Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es).
12. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects-Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016;374:1981–7.