



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Editorial

## Virus de Zika: se expande su culpabilidad por asociación



### Zika virus: Growing guilt from association

Orlando Acosta\*

Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

El virus de Zika (ZIKV) pertenece a la familia *Flaviviridae* y es transmitido por mosquitos del género *Aedes*<sup>1</sup>, así como sucede con otros miembros de esta familia, tales como el virus del dengue (DENV), el virus de la fiebre amarilla (YFV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el virus Nilo Occidental (WNV), entre otros. El ZIKV tiene un genoma constituido por una molécula de RNA (ácido ribonucleico) que codifica una poliproteína cuyo procesamiento conduce a la producción de 3 proteínas estructurales (C, prM y E) y 7 proteínas no estructurales (NS)<sup>2,3</sup>. Estudios sobre su evolución molecular indican 3 linajes principales de ZIKV: uno de Asia y 2 de África<sup>4,5</sup>. Estudios recientes muestran que ha experimentado varios eventos de recombinación, una vez surgió en Uganda a principios del siglo XX, y que luego se movió hacia África Occidental y Asia<sup>6</sup>. Análisis de árboles filogenéticos muestran que las cepas o razas del ZIKV de Surinam pertenecen al genotipo de Asia, y están íntimamente relacionadas con la cepa que circuló en la Polinesia Francesa en 2013, con la que comparten el 99,7% de la información genética y el 99,9% de la identidad en la secuencias de aminoácidos que conforman las proteínas<sup>7</sup>.

El cuadro clínico de la infección con ZIKV se asemeja al de la fiebre por dengue y el *chikungunya*. Se presenta fiebre, cefalea, artralgia, mialgia y erupción maculopapular, constituyendo un complejo de síntomas que hace difícil el diagnóstico diferencial. A esto se añade que una alta proporción de las infecciones con ZIKV son asintomáticas, y muchas están asociadas solamente con una enfermedad leve<sup>8</sup>. Aunque el ZIKV tiene como vector a especies del mosquito *Aedes*, la transmisión sexual del ZIKV fue sugerida a partir de la detección del

ZIKV en semen de un paciente del brote viral de la Polinesia Francesa en 2013<sup>9</sup>. Se ha reportado que es posible la transmisión sexual del ZIKV en 3 casos<sup>10</sup>, lo que ha causado especial preocupación durante el periodo de gestación. También se ha informado de la potencial transmisión de ZIKV a través de transfusión de sangre<sup>11</sup>, mientras que las autoridades de salud de Brasil han informado de 2 casos de transmisión de ZIKV a través de transfusión<sup>12</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la expansión del ZIKV, el 1 de febrero de 2016, como una urgencia de salud pública de alcance mundial<sup>13</sup>. Los expertos han declarado una fuerte asociación temporo-espacial entre la infección con ZIKV y el aumento de malformaciones congénitas y complicaciones neurológicas. Sin embargo, se enfatiza sobre la necesidad de mayor investigación para determinar con certeza científica que el ZIKV causa microcefalia, no obstante, que la relación causal entre la infección con ZIKV durante la gestación y microcefalia es fuertemente sospechada. Se ha hecho una urgente llamada dirigida a coordinar los esfuerzos internacionales para investigar y entender mejor esta enfermedad, y para posibilitar el eventual desarrollo de una vacuna protectora.

En 2015 se reportó la expansión del ZIKV en Latinoamérica y el Caribe, particularmente en Brasil donde los casos a finales de ese año se calcularon en 440.000-1.300.000<sup>14,15</sup>, y se reportó un incremento de aproximadamente 20 veces en los casos de recién nacidos con microcefalia asociados a infección con ZIKV durante la gestación<sup>15-18</sup>. Una reciente publicación en el *New England Journal of Medicine* (NEJM)

\* Autor para correspondencia. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Ciudad Universitaria, Carrera 30 N.º 45-03, Bogotá D.C., Colombia.

Correo electrónico: [oacostal@unal.edu.co](mailto:oacostal@unal.edu.co)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.03.001>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(9 de febrero de 2016)<sup>19</sup>, aunque referida como asociación entre ZIKV y microcefalia, fortalece la sospecha sobre la relación causal. En esta publicación se informa de una ciudadana europea que fue infectada con ZIKV durante la semana 13 de gestación en Brasil, mostrando imágenes ultrasonográficas en las semanas 14 y 20 sin anomalía fetal. Sin embargo, entre las semanas 29-32 se determinó retardo en crecimiento intrauterino, microcefalia, estructuras cerebrales difusas y calcificaciones en cerebro<sup>19</sup>. Una vez interrumpida la gestación, la autopsia reveló un cerebro fetal gravemente afectado, una masa cerebral relativamente pequeña (84 g) y ausencia de circunvoluciones. Pruebas histopatológicas y moleculares revelaron numerosos hallazgos neuropatológicos, destacándose la presencia multifocal de calcificaciones en la corteza y la materia blanca subcortical. La microscopía electrónica mostró partículas con morfología similar a flavivirus en homogenizados de cerebro. Se recobró el genoma viral del tejido cerebral, mientras que no se detectó presencia de virus o cambios patológicos en ninguno de los otros órganos fetales<sup>19</sup>.

Sin embargo, de acuerdo con el rigor científico, los resultados reportados no constituyen una prueba absoluta de que el ZIKV causa microcefalia<sup>20</sup>. Los criterios de causalidad de Robert Koch en 1891<sup>21</sup>, requieren el aislamiento del agente causal y el evento de reinfección de un individuo susceptible con el fin de reproducir la enfermedad y aislar el agente causal. Dadas las manifestaciones devastadoras e intratables de la enfermedad, los criterios de Koch se han juzgado difíciles de aplicar<sup>20</sup>, recomendándose la combinación de las evidencias científicas y epidemiológicas.

La infección por ZIKV también se ha asociado con el poco común pero preocupante síndrome de Guillain-Barré (GBS). Este síndrome autoinmune se ha reportado en pacientes de la Polinesia Francesa y de Brasil durante brotes del ZIKV<sup>15,17,22</sup>, aunque se ha insistido en la necesidad de mayor investigación para entender la posible asociación. Entre enero y noviembre de 2015, en Brasil se reportaron 1.708 casos del GBS, encontrándose incrementos que fluctuaron entre el 100% y más del 500% en varios estados donde circula el ZIKV y otros flavivirus, comparado con las cifras de 2014<sup>23</sup>. Se adelantan en Brasil estudios de casos y controles para determinar las causas de estos incrementos del GBS para corroborar o descartar una relación causal con el ZIKV.

Mientras se adelanta investigación científica sobre los mecanismos básicos que expliquen la replicación del ZIKV y que posibiliten el eventual desarrollo de estrategias de prevención primaria y de interferencia terapéutica de la infección viral, la infraestructura en salud pública de los países afectados debe afrontar el desafío de controlar y erradicar el vector, implementar los procedimientos diagnósticos, fortalecer los programas contraceptivos y de prevención de enfermedades sexualmente transmitidas, atender a la mujer gestante y garantizar el derecho a la interrupción del embarazo, entre otros desafíos conexos.

## Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1347-50.
- Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649-88.
- Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol*. 2007;152:687-96.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1232-9.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: Geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1477.
- Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, Velasco C, de Oliveira J, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2636.
- Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet*. 2016;287:227-8.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536-43.
- Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:359-61.
- Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:120-1.
- Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, 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:pii= 20761.
- Johnson R, Magalhaes L. Brazil identifies two cases of Zika transmitted by blood transfusions. *The World Street Journal*. February 3, 2016. [consultado 12 febrero 2016]. en: <http://www.wsj.com/articles/brazil-identifies-two-cases-of-zika-transmitted-by-blood-transfusions-1454544342>
- World Health Organization (WHO). Zika virus. [consultado 3 febrero 2016]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2016/02/02/health/zika-virus-world-health-organization.html>
- Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MUG, German M, Creatore MI, Kulkarni MA, et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*. 2016;387:335-6.
- European Centre for Disease Prevention and Control, Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: Potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. 2015; Stockholm. [consultado 11 febrero 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>
- Yakob L, Walker T. Zika virus outbreak in the Americas: The need for novel mosquito control methods. *Lancet*. 2016;4:e148-9.

17. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas. Yet another arbovirus threat. *N Engl J Med.* 2016;374:601-4.
18. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47: 6-7.
19. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:951-8.
20. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:984-5.
21. Koch R. *Über bakteriologische Forschung* Verhandlung des X Internationalen Medicinischen Congresses, Berlin, 1890, 1, 35. August Hirschwald, Berlin. Xth International Congress of Medicine, Berlin, 1891.
22. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Eur Surveill.* 2014;19:pii: 20720.
23. World Health Organization (WHO). Guillain-Barré syndrome-Brazil. February 8, 2016. [consultado 10 febrero 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/8-february-2016-gbs-brazil/en/>