

# Manifestaciones Neurológicas Asociadas a Infección por Virus Zika

Daniel Moreno-Zambrano,<sup>1,2,3</sup> María-Alejandra Zavala,<sup>1</sup> Doménica Santamaría,<sup>2,4</sup> Rocío Santibáñez<sup>1</sup>

## Resumen

El virus Zika (VZ) es un arbovirus flaviviridae del género flavivirus, transmitido por relaciones sexuales y picadura de mosquitos. Desde su descubrimiento en 1947 careció de relevancia hasta su diseminación en América en 2015, debido a su asociación a manifestaciones neurológicas congénitas, por lo que la Organización Mundial de la Salud, declaró una emergencia de salud pública internacional en 2016. Ese mismo año, el primer caso de Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por virus Zika fue descrito en el Ecuador.

**Palabras clave:** Zika, Manifestaciones neurológicas, Ecuador, Guayaquil.

## Abstract

Zika virus is a flavivirus and it is part of the flaviviridae family. This virus is transmitted by Aedes mosquito bites and sexual intercourse. The virus was discovered in 1947 but it was almost unknown until it spread along America in 2015 and was associated with multiple neurological disorders. Due to this incidence, the World Health Organization declared an emergency status in 2016. In Ecuador, the first case of Guillain-Barre Syndrome associated with Zika virus infection was reported during the same year.

**Keywords:** Zika, Neurological disorders, Ecuador, Guayaquil

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 25, N° 1-3, 2016

## Introducción

### Virus Zika

#### Estructura, clasificación y transmisión

El virus Zika (VZ) es un virión icosaédrico encapsulado, de 40 a 50nm de diámetro. Contiene un genoma RNA positivo monocatenario no segmentado, miembro de la familia flaviviridae y del género flavivirus, que se transmite mediante relaciones sexuales y por mosquitos de la especie Aedes spp. tal como: Ae. aegypti, Ae. hensilli y Ae. luteocephalus.

Las partículas del VZ se unen a la superficie de las células diana a través de interacciones entre las glicoproteínas de la superficie viral y receptores de la superficie celular del huésped. Mediante endocitosis, el RNA viral es internalizado activando la respuesta celular innata del huésped; seguida de una compleja interacción, la cual incluye: liberación de interferón y proteínas desde el retículo endoplásmico, autofagia y apoptosis.

En infecciones en vivo, los flavivirus como el VZ, suelen atacar una variedad de células como las células dendríticas y macrófagos endoteliales y neuronales.<sup>1</sup>

### Presentación General

El período de incubación del VZ varía entre 2 a 12 días.<sup>2,3</sup> El 80% de los portadores son asintomáticos, el resto revela signos y síntomas similares a las personas con infección por Chikungunya (VC) y Dengue.<sup>4,5,6</sup> A pesar de que existen ciertos hallazgos característicos para cada enfermedad, en muy pocas ocasiones se encuentran presentes, lo que dificulta la diferenciación entre cada una.

Su presentación, casi siempre leve e ignorada por el enfermo, podría durar hasta una semana.<sup>7,8</sup> Esta característica lo diferencia de Chikungunya, que podría perennizarse por meses o años, a través de un cuadro caracterizado por artralgias remitentes o persistentes.<sup>9</sup> El cuadro general más común del Zika incluye: leve fiebre de inicio agudo, exantema maculopapular que dura de 2 a 14 días, y conjuntivitis.<sup>4,5</sup> Ante la presencia de dos o más de estos hallazgos el diagnóstico clínico es consistente. El cuadro clínico puede incluir malestares generales e inespecíficos como: mialgias, cefalea, dolor retroocular y edema articular, además de manifestaciones poco comunes como dolor abdominal, diarrea, náusea, y prurito las mismas que de-

<sup>1</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil-Ecuador.

<sup>2</sup>Clínica Santamaría. Guayaquil-Ecuador.

<sup>3</sup>Departamento de Neurología. Hospital Regional Doctor Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil - Ecuador.

<sup>4</sup>Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Samborondón-Ecuador.

Correspondencia

Daniel Moreno-Zambrano

E-mail: danielmorenozambrano@gmail.com

ben ser consideradas en el contexto de exposiciones, tal como viajes hacia áreas endémicas y relaciones sexuales con posibles portadores del virus.<sup>4,5</sup>

#### De África a Ecuador

El virus, fue descubierto en el bosque Zika cerca de Entebbe, Uganda en 1947. Se mantuvo como una entidad de poco interés para los científicos hasta 1977, año en el que se notificaron infecciones por VZ en siete personas en Java central, Indonesia. Treinta años más tarde, se identificó por primera vez fuera de África y Asia, durante una epidemia en la Isla de Yap, Micronesia. Entre el descubrimiento en 1947 de VZ en 1947 y 2007 sólo se documentaron 14 infecciones humanas esporádicas, pese a su evidente distribución geográfica. Para 2013 Polinesia Francesa experimentó un extenso brote epidémico que alertó a las autoridades de salud mundial.<sup>8</sup>

A principios de 2015, se reportó el primer caso confirmado de infección por VZ en Brasil. Una hipótesis para la infección, es la realización de la Copa Mundial 2014 (en el cual no compitió ningún país endémico del virus) y el Campeonato Mundial de Canoa ese mismo año, en el cual participaron cuatro países del Pacífico que reportaban casos de VZ en ellos.

En Brasil, el VZ circula junto con los virus Dengue y Chikungunya. En Brasil los casos de infección ascienden a más de 1,3 millones. Por la magnitud de la epidemia, el primero de febrero de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como urgencia de salud pública la relación entre la infección por VZ y trastornos neurológicos, los mismos que tomaron interés internacional<sup>8</sup> por los recientes informes de transmisión autóctona en varios países americanos, incluyendo Ecuador.<sup>9</sup>

En Guayaquil, Zambrano et al describió un caso presentado en marzo de 2016: una mujer de 57 años, con antecedentes de hipertiroidismo, admitida por cuadro clínico de 11 días de evolución, caracterizado por: fiebre, cefalea y dolor lumbar, que 5 días después desarrolló parestesias en manos, pies y cara, más cuadriparesia, arreflexia osteotendinosa y diplejía facial a las 48 horas posteriores. Por estas características, recibe el diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), que se confirma mediante electromiografía. Sin embargo, durante hospitalización, fueron procesadas muestras de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) que revelaron disociación albúmino-citológica, por lo que se realizó una prueba de reacción de cadena polimerasa (PCR) que dio como resultado positivo para Virus Zika (VZ). Y aunque los resultados también fueron positivos para Virus Chikungunya (VC), este caso representa, hasta el momento, la única asociación publicada entre Zika y manifestaciones neurológicas en la población ecuatoriana.<sup>10</sup>

A nivel mundial, durante el año 2016, se comenzó acumular evidencia científica que soporta el rol de la infección por VZ y el desarrollo de SGB, sin embargo no se

han determinado relaciones causales. Aunque, no hay consenso en el papel que juega el VZ en otros desórdenes neurológicos, existen reportes de casos y observaciones que manifiestan la asociación con otras condiciones neurológicas. Se procedió, entonces, a realizar una revisión de la literatura publicada mundialmente sobre la relación neurológica con la infección por virus Zika.

#### **Métodos**

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en español e inglés en base de datos electrónicas, incluyendo PubMed, Embase, Cochrane, Scholar Google, y el sistema de vigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (CEPCE). A través de las siguientes palabras claves: "Virus Zika", "manifestaciones neurológicas" y "asociaciones neurológicas", entre enero de 2008 y noviembre de 2016. Las listas de referencias de los artículos seleccionados, fueron buscadas manualmente para cualquier dato relevante. No hubo restricción para la revisión del estudio en los artículos buscados. La búsqueda bibliográfica fue iterativa, es decir, encontrando materiales hasta alcanzar la saturación teórica.

#### Colección y síntesis de datos

El estudio de los datos fue extraído por el primer autor. Revisado y escrito por el primero y segundo, posteriormente revisado por el tercer autor. El tamizaje principal para la selección de las publicaciones fue hecho por revisión de título y abstracto. Para la síntesis de los datos se usó análisis temático y síntesis narrativa.

#### **Resultados**

##### 1. Síndrome congénito y VZ

La microcefalia es un defecto neurológico congénito en el que se produce una disminución en el perímetro cefálico del neonato, dado que el cerebro de este no crece a un ritmo normal con relación a su edad y sexo. Puede presentarse al nacer o durante los primeros años de vida y se asocia con retraso en el desarrollo mental. En el año 2015, se incrementó el número de casos reportados por microcefalia, junto con el número de infecciones por VZ en el noreste de Brasil. El aumento de ambas entidades, junto con la evidencia de transmisión perinatal, permitieron analizar hipótesis que expliquen la relación entre ambas, lo que dio como resultado el estableciendo de la microcefalia congénita como principal complicación y manifestación neurológica del VZ. En algunos de estos casos, se pudo comprobar que la microcefalia congénita podría estar relacionada con el virus ya que este se encontró positivo en suero y RT-PCR. Se estudió el caso de 23 niños con presunta transmisión perinatal del virus y se determinó que esta estaba asociada con desproporción craneofacial, exceso de piel en el

cuero cabelludo occipital e imágenes anormales, en tomografía computarizada y resonancia magnética de encéfalo, como disminución del volumen cerebral, ventriculomegalia, malformaciones corticales, calcificaciones en unión de sustancia blanca cortical y subcortical y aumento de tamaño de la cisterna magna. Otras manifestaciones que se han presentado en el síndrome congénito por el VZ son los defectos oculares congénitos como atrofia de coroides y retina, anomalías en nervio óptico, coloboma y subluxación del cristalino, estas siendo las más comunes.<sup>5</sup>

## 2. Síndrome de Guillain-Barré y VZ

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB), una polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante o axonal, es la causa más común de parálisis generalizada aguda o subaguda. Es tan común que se presenta en todos los países del mundo y en todas las estaciones, afectando a niños y adultos de ambos sexos. El 60% de los casos que se reportan como SGB son precedidos por una leve infección respiratoria, gastrointestinal o inmunización de una a tres semanas antes de la aparición de los síntomas neurológicos. La infección por *Campylobacter jejuni* es la causa más común de SGB. Sin embargo, se han identificado un sin número de infecciones virales que pueden producir este síndrome, incluido el VZ. Los primeros síntomas que aparecen en el SGB son parestesias e hipoestesia en los dedos de los pies y menos común en dedos de las manos. Los pacientes presentan debilidad muscular simétrica ascendente que involucra primero a los miembros inferiores (músculos proximales y distales) en un periodo de días hasta 2 semanas y después afecta miembros superiores, tronco, cuello y músculos craneales. En algunos casos, la debilidad muscular progresiva ascendente puede provocar parálisis total motora con falla respiratoria. En el examen físico neurológico, los pacientes con SGB presentan arreflexia generalizada. Se analizó el caso de una mujer brasileña de 24 años que fue ingresada en el Hospital de Río de Janeiro en el año 2014 por cefalea, fiebre y exantema cutáneo. La paciente ingresó 5 días después de haber despertado con cefalea difusa, dolor retro-orbital, debilidad muscular y parestesias en manos y pies. Dos días después presentó fiebre y exantema cutáneo con prurito en cara, tórax, abdomen y miembros superiores. Al cuarto día, se encontraba afebril pero con dificultad para la marcha, edema doloroso de manos y pies y exantema cutáneo diseminado. Esta paciente reporta haber presentado dengue 5 años previos a este episodio. El examen físico neurológico reveló debilidad muscular en miembros inferiores, ausencia de reflejos osteotendinosos y respuesta indiferente a estímulo cutáneo plantar bilateralmente. Al sexto día se realizaron estudios de conducción nerviosa, electromiografía, punción lumbar y resonancia magnética de médula espinal. El resultado fue positivo para VZ en suero, líquido cefalorraquídeo, saliva y orina; mientras que fue negativo para dengue y VC. El VZ pro-

duce cuadros clínicos afebriles y con exantema cutáneo, similares al Dengue y Chikungunya. Casos similares fueron reportados durante el brote de VZ en la Polinesia Francesa en el año 2013.<sup>6</sup>

## 3. Mielitis y VZ

La mielitis es una patología desmielinizante inflamatoria aguda de la médula espinal, que en la mayoría de los casos se presenta como una expresión de la Esclerosis Múltiple. Se la denomina Mielitis Transversa por la presentación de las lesiones en un plano transversal, de forma asimétrica y de corta extensión en la médula espinal. Las manifestaciones clínicas se presentan en horas o días (aguda) y se caracterizan por paraparesia o paraplejía ascendente que pueden ser simétricas o asimétricas, hipoestesia en pies, nivel sensitivo en tronco, disfunción de esfínteres, y en la mayoría de los casos, se presenta el signo de Babinski bilateral. Al menos un tercio de los pacientes con Mielitis Transversa reporta haber presentado una infección semanas previas a la aparición de los síntomas neurológicos. En estos casos se sospecha que la causa de la Mielitis Aguda sería infecciosa y no desmielinizante como en la Esclerosis Múltiple. Se presentó el caso de una paciente de 15 años de edad con antecedentes de quiste de ovario que fue admitida en el Hospital de Guadeloupe, Antillas Francesas, con cuadro clínico caracterizado por hemiparesia izquierda, lumbalgia, parestesias en hemicuerpo izquierdo, retención urinaria, pérdida de sensibilidad y temperatura por debajo de T2 en el lado izquierdo y T4 en el derecho, y signo de Hoffman bilateral. En la resonancia magnética de médula espinal se observaron lesiones en el área cervical y torácica con edema. Se encontraron concentraciones elevadas de VZ en PCR, suero, orina y LCR. La epidemia del VZ que empezó en Brasil en 2015 se expandió a 28 países incluyendo a las Antillas Francesas.<sup>13</sup>

## 4. Meningoencefalitis y VZ

Los casos de meningoencefalitis, habitualmente tienen múltiples etiologías, de forma común, las bacterianas. En abril de 2016, médicos franceses describieron el caso de un hombre de 81 años, que presentó un cuadro caracterizado por confusión, fiebre (39.1°C), hemiplejía izquierda con signo de Babinski, paresia braquial derecha y respuestas osteotendinosas normales, con posterior estado de coma. Diez días antes había culminado un crucero de cuatro semanas en la zona de Nueva Caledonia, Vanuatu, las Islas Salomón y Nueva Zelanda; en el cual no había presentado ninguna anomalía de salud. El hombre fue admitido a Unidad de Cuidados Intensivos, la resonancia magnética demostró ser sugestiva de meningoencefalitis, con múltiples hiperintensidades asimétricas subcorticales y leve hiperintensidad en la cisura rolándica derecha sugestiva de meningitis. Su punción lumbar demostró típica de meningitis con 98% de polimorfonucleados. Inicialmente medi-

cado con amoxicilina, cefotaxima, gentamicina y aciclovir, fueron detenidos al quinto día, ya que múltiple serología viral fue negativa, excepto por altos títulos de VZ en el LCR. Evolucionó favorablemente y sin complicaciones durante su estadía en UCI y dado de alta en el día 17, y con la función recuperada en el día 38, con leve debilidad residual en el brazo izquierdo.<sup>14</sup>

### 5. Encefalomiелitis Aguda Diseminada y VZ

La asociación entre la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) y VZ fue confirmada en dos pacientes, en Brasil entre 2014 y 2015. Este desorden ataca el encéfalo y la médula espinal, habitualmente posterior a una infección mediante un mecanismo autoinmune, causando intenso daño y edema en la mielina, resultando en múltiples manifestaciones dependiendo del área comprometida. Los sujetos fueron sometidos a examinación clínica y neurológica, pruebas de laboratorio, además de PCR-RT para detección genómica del virus y resonancia magnética (RM). Los síntomas iniciaron con fiebre seguidos por exantema papulomaculoso, prurito, mialgias, artralgias e hiperemia conjuntival. Los síntomas y signología neurológica, aparecieron 15 días después del inicio de la fiebre y mostraron síntomas hasta seis meses.<sup>15</sup> La RM reveló lesiones en sustancia blanca compatibles con EAD.<sup>16</sup> La neurorradiología de la EAD relacionada a Zika, no difiere de la causada por otras etiologías, y hasta el momento no se ha descrito hallazgos distintivos. El patrón usual: lesiones, distribuidas asimétricamente, comprometiendo sustancia blanca y sustancia gris profunda, hiperintensa en T2 y FLAIR. Realce incompleto “en anillo” a través de contraste es común, pero realce completo, o ausencia de él es posible. En la fase aguda, restricción de la difusión periférica es típica, en contraste con la restricción central observada en los abscesos.<sup>17</sup>

### **Discusión**

La rápida diseminación de la infección por VZ es un nuevo desafío para las autoridades de salud ecuatorianas, para evitar la perpetuidad de este desorden que utiliza como vector un mosquito endémico de nuestro medio. Hasta el momento las medidas de prevención han demostrado ser efectivas, dado que se han reportado pocos casos en nuestra población (2 adquiridos localmente y 4 importados).<sup>18</sup> Los 98 casos reportados en Colombia, dieron lugar a las primeras infecciones obtenidas por VZ en este país, a diferencia de Brasil, en el cual los casos de infección autóctona dejaron de contabilizarse por su gran brote a nivel nacional, dando lugar a grandes proyectos de vigilancia, detección y prevención.<sup>18</sup>

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud no realiza ninguna restricción de los viajeros hacia Ecuador por los pocos casos reportados. Sin embargo, se sospecha de un sub-registro debido a que la mayoría de los porta-

dores son asintomáticos o sintomáticos leves. Teniendo en cuenta esta información, es importante que los servidores de salud estén debidamente capacitados para la rápida detección de la enfermedad a pesar de sus leves manifestaciones generales y neurológicas, recordando su asociación con el virus, tomando en cuenta factores de riesgo epidemiológicos y sexuales que permitan un diagnóstico oportuno.<sup>9</sup>

En Ecuador solo se ha reportado un caso de infección con manifestaciones neurológicas, siendo este asociado a Síndrome de Guillain-Barré,<sup>8,10</sup> a diferencia de Brasil donde el brote epidemiológico experimentado es alarmante, resultando en protocolos para detección temprana de condiciones neurológicas.<sup>18</sup>

### **Conclusiones**

El espectro de manifestaciones neurológicas asociadas a infección por Virus Zika, es amplio. Debido a similitudes con Dengue y Chikungunya, estas deben ser descartadas. Se debe tomar en cuenta la posibilidad de un sub-registro de casos debido a la forma de presentación leve/asintomática que presentan los sujetos portadores. Manifestaciones descritas previamente (fiebre, exantema maculopapular, artralgias, conjuntivitis) más exposición a un área endémica para el virus o relaciones sexuales con posibles portadores, deben ser tomados en cuenta para el diagnóstico oportuno de la enfermedad.

### **Referencias**

1. White MK, Wollebo HS, David Beckham J, Tyler KL, Khalili K. Zika virus: An emerging neuropathological agent. *Ann Neurol* 2016; Oct; 80(4): 479-89
2. Solomon I, Milner D, Folkerth R. Neuropathology for Zika virus infection. *J Neuroinfect Dis*. 2016; 7: 2.
3. O'Dowd A. UK records four cases of Zika virus in past six weeks. *BMJ* 2016; 352:i875.
4. Zika virus. The BMJ. Available at: <http://www.bmj.com/freekare/sources>. Accessed April 9, 2016.
5. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>. Accessed February 3, 2016.
6. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas-region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:55.
7. Hamer DH, Chen LH. Chikungunya: establishing a new home in the Western Hemisphere. *Intern Med* 2014;161:827-8.
8. Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis*. julio de 2016;16(7):119-126.
9. World Health Organization. Zika virus infection—Guyana, Barbados and Ecuador. *Disease Outbreak News*. 2016 Jan; 20.

10. Zambrano H, Waggoner JJ, Almeida C, Rivera L, Benjamin JQ, Pinsky BA. Zika Virus and Chikungunya Virus CoInfections: A Series of Three Cases from a Single Center in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 16-0323.
11. Araujo AQ, Silva MT, Araujo AP. Zika virus-associated neurological disorders: A review. *Brain* 2016.; 139: 2122-2130
12. Brasil P, Carvalho P, D' Avila A, Einsfeld H, Amaral G, Valls de Souza R, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with Zika virus Infection. *Lancet.* 2016; 387:1482.
13. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet.* 2016;387(10026):1481.
14. Cardeaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, Cleret de Langavant L, de Broucker T, Brun-Buisson C, Leparç-Goffart I, Mekontso Dessap A. Zika virus associated with meningoencephalitis. *New England Journal of Medicine.* 2016 Apr 16; 374(16):1595-6
15. Reuters. New Study Links Zika To Brain Disorder In Adults. *Huffington Post* [Internet]. 11 de abril de 2016 [citado 2 de diciembre de 2016]; Disponible en: [http://www.huffingtonpost.com/entry/zika-new-virus-adem-multiple-sclerosis\\_us\\_570bea5fe4b0885fb50db1e6](http://www.huffingtonpost.com/entry/zika-new-virus-adem-multiple-sclerosis_us_570bea5fe4b0885fb50db1e6)
16. Fyfe I. In the news: Zika virus hits the headlines at AAN 2016. *Nat Rev Neurol.* Mayo de 2016; 12(5):250-250.
17. Mehrjardi MZ, Keshavarz E, Poretti A, Hazin AN. Neuroimaging findings of Zika virus infection: a review article. *Jpn J Radiol.* 2016; 34(12):765-70.
18. World Health Organization. Zika virus infection—Brazil and Colombia. *Disease Outbreak News.* 2015 Oct 21; 21