

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Zika. Impacto y morbilidad en Pediatría

María José Mellado Peña y Milagros García López- Hortelano.

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Centro de Referencia (CSUR) de Enfermedades Tropicales Importadas- Ministerio de Sanidad y Política Social. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: María José Mellado Peña, mariajose.mellado@salud.madrid.org

Fecha de recepción: : 16 de junio de 2016 • Fecha de aceptación: 20 de junio de 2016

Fecha de publicación del artículo: 29 de junio de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:38.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Mellado Peña MJ, García López-Hotelano M. Zika. Impacto y morbilidad en Pediatría. Evid Pediatr. 2016;12:38.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:38>.

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

Zika. Impacto y morbilidad en Pediatría

María José Mellado Peña y Milagros García López- Hortelano.

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Centro de Referencia (CSUR) de Enfermedades Tropicales Importadas- Ministerio de Sanidad y Política Social. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: María José Mellado Peña, mariajose.mellado@salud.madrid.org

En los últimos años, fundamentalmente desde que el virus del Ébola irrumpió en nuestra sociedad y percibimos el riesgo real del contagio de las enfermedades infecciosas emergentes, varias alertas internacionales por patologías importadas se han sucedido; las más recientes producidas por arbovirus como dengue o chikunguña. La alerta actual, es la fiebre del virus del Zika (ZIKV); casi desconocido hasta la reciente epidemia en América Latina y el Caribe y con asociación inesperada y gravedad de manifestaciones neurológicas en neonatos y sospecha causal entre ZIKV y microcefalia. Por este motivo se declara por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero 2016 “Emergencia Internacional de Salud Pública”, con gran impacto por su morbilidad en Pediatría¹.

ZIKV es un arbovirus del género *Flavivirus* que se transmite principalmente por picadura del mosquito *Aedes*. Tiene un conocido linaje africano desde mediados del siglo XX, y un nuevo linaje asiático, responsable de las epidemias del sudeste asiático de 2007 y la Polinesia Francesa de 2013-2014, que salta posteriormente a las Américas, con una transmisión fundamentalmente diurna y urbana, que asegura una alta tasa de ataque, que infecta en epidemias alrededor del 80% de las poblaciones². ZIKV se ha convertido en una alerta sanitaria mundial por sus graves consecuencias en las gestantes y sus hijos a raíz de la epidemia de Brasil en marzo de 2015 y su posterior extensión a Latinoamérica³. A 28 de abril de 2016, 35 países o territorios de las Américas han comunicado casos autóctonos (www.phao.org/viruszika).

La infección por ZIKV además se transmite por vía vertical transplacentaria y parto, vía sexual y, aunque no está documentada la transmisión, el virus se elimina por leche materna. En los humanos, salvo en fetos y neonatos, produce una infección con buen pronóstico en el 80% de los casos, asintomática. Los cuadros sintomáticos presentan fiebre de bajo grado, exantema maculopapular pruriginoso, conjuntivitis no purulenta, adenopatías, artralgias y cefalea asociado a otras manifestaciones inespecíficas; inicialmente muy similar al dengue o al chikunguña⁴. Coincidiendo con la epidemia en las Américas, se ha evidenciado un inusual aumento del síndrome autoinmune de Guillain-Barré en adultos y de microcefalia congénita en los recién nacidos de madres infectadas por ZIKV durante la gestación, con las alteraciones neurológicas graves que se describen asociadas a esta entidad, como retraso intelectual y motor⁴. Este es sin duda el mayor impacto global en salud

pública de la enfermedad por ZIKV, habitualmente conocido por los pediatras como una infección viral congénita, con modelos tan clásicos como la rubeola o el citomegalovirus [CMV], y reportada también con fiebre del Nilo y chikunguña⁵.

Las causas de por qué en periodos iniciales de la epidemia no se describió el impacto de la microcefalia asociada son desconocidas; factores ambientales, genéticos y especialmente cepas de ZIKV más virulentas pueden estar implicados en este comportamiento selectivo. En marzo de 2016 se publica el informe de la infección en gestantes de la epidemia de ZIKV de Brasil, que incluye embarazadas con exantema entre las 5-38 semanas de gestación; el 88% con ZIKV en sangre, orina o ambas. Se comparan ecografías Doppler entre gestantes ZIKV positivas y negativas, confirmando alteraciones en el 29% de fetos de las positivas y en ninguno de las negativas. Se describen dos muertes fetales, crecimiento intrauterino retardado, microcefalia, calcificaciones ventriculares y otras lesiones del sistema nervioso central (SNC)⁶. En abril se confirma el aislamiento de ZIKV *post mortem* en el SNC de un neonato con afectación neurológica, hijo de madre infectada a la 11.ª semana de gestación, con disminución del perímetro cefálico desde el percentil 47 al percentil 24 entre las semanas 16-20 y con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para ZIKV y Zika-IgG e IGM positivas en sangre materna. Además de microcefalia grave, el feto presenta atrofia cerebral franca, hidrocefalia y calcificaciones, que ya se habían evidenciado intraútero mediante ecografía y resonancia⁷.

En un artículo sobre la epidemia de ZIKV de 2013-2014 en la Polinesia Francesa se realiza la estimación cuantitativa del riesgo de microcefalia en fetos/neonatos cuyas madres padecieron infección por ZIKV durante la gestación; el modelo predictivo demuestra mayor prevalencia de lesión neurológica fetal cuando la madre se infecta en el primer trimestre, con un riesgo de microcefalia estimado del 1%; sin descartar que no pueda producirse en cualquier trimestre⁸. La cifra parece baja comparada con el 13% de infección primaria congénita por CMV o el 38-100% de riesgo de rubeola congénita cuando la infección es en el primer trimestre o del 10% en infección por parvovirus B19. La clave es que la prevalencia de infección por ZIKV en la población general es muy alta en epidemias, del 65-88%, frente a una prevalencia del 1-4% en gestantes con CMV, del 0,5-1,5% en el caso de B19 y excepcional en la rubeola.

Este artículo es evaluado críticamente, investigando la fuerza y naturaleza de la asociación entre infección por ZIKV en gestantes y microcefalia fetal o postnatal, concluyendo que los resultados permiten establecer una estimación cuantitativa del riesgo de microcefalia en fetos y neonatos cuyas madres padecieron ZIKV durante la gestación, proporcionando un robusto soporte estadístico a la hipotética asociación entre ZIKV en gestantes y la microcefalia en su descendencia⁹.

Un punto de máxima importancia en esta epidemia es la agilidad diagnóstica en la embarazada y la valoración intraútero fetal. Los algoritmos incluyen en la mujer determinar PCR-ZIKV en sangre y orina, anticuerpos IgM-IgG frente a ZIKV, que pueden presentar positividad cruzada con el dengue, incluso con la vacunación contra la fiebre amarilla y que deben confirmarse por neutralización. La amniocentesis con determinación de PCR-ZIKV en el líquido amniótico, las ecografías seriadas y la resonancia magnética nuclear son determinantes para el diagnóstico de la infección fetal y las actuaciones en la evolución¹⁰.

No existe tratamiento para el ZIKV. Aunque hay vacunas frente a algunos flavivirus (fiebre amarilla, encefalitis japonesa, dengue), no existe vacuna para el ZIKV. El control del mosquito y la erradicación de larvas es lo más eficaz; aunque ya se han descrito resistencias a los insecticidas más eficaces, incluyendo piretroides, con un resurgimiento rápido de las arbovirosis¹¹. Recientemente se ha desarrollado la modificación genética de mosquitos machos para que transmitan genes letales a la hembra, previendo que el 80-95% de larvas no consigan el estadio adulto¹². Otra alternativa en marcha es introducir la bacteria *Wolbachia* en el mosquito *Aedes*, que le confiere resistencia a la infección por flavivirus¹³ que posiblemente pueda transmitirse en los lugares biológicos de su hábitat.

El Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y la mayoría de países¹⁴⁻¹⁶ desarrollan guías de diagnóstico y manejo. Las sociedades científicas pediátricas nacionales de la AEP publican en 2016 guías de actuación para la población pediátrica infectada y de diagnóstico en gestantes, fetos y neonatos durante la epidemia de ZIKV¹⁷. Las medidas disponibles especialmente indicadas en zonas epidémicas se refieren a minimizar en gestantes la exposición a las picaduras diurnas de los mosquitos con el uso de medidas físicas (ropas, mosquiteras etc.) y de repelentes, incluyendo DEET y picaridina, y desaconsejar viajar a zonas de epidemia e, incluso en autóctonas, informar de los riesgos y recomendar retrasar la gestación. El documento de Consenso de Sociedades de la AEP detalla el seguimiento exhaustivo de embarazadas procedentes de zona de epidemia y del feto, considerando el elevado porcentaje de inmigración y viajeros de Latinoamérica a nuestro entorno e incluyendo estudios serológicos, virológicos, de imagen, etc. El seguimiento a largo plazo neurológico, oftalmológico e infectológico de los niños se estructura tal como se viene haciendo en las infecciones congénitas. El estudio de las parejas madre-hijo infectadas, incluso expuestas, arrojará valiosa información epidemiológica.

El *A. aegypti* es considerado el principal vector transmisor en América, Pacífico y Asia, con una gran capacidad adaptativa para habitar zonas urbanas del cinturón tropical, siendo el principal responsable de la transmisión de otras arbovirosis como la fiebre amarilla, el dengue o el chikunguña. *A. albopictus* es otro de los vectores potenciales de transmisión de arbovirus y competente para transmitir ZIKV; su diseminación global durante las últimas décadas, causada por la actividad del hombre, puede alterar la dinámica de transmisión de las arbovirosis humanas y sustituir a *A. aegypti* en regiones donde este no puede sobrevivir¹⁸. En áreas no endémicas España, existe un riesgo potencial de enfermedad autóctona y las medidas preventivas de Salud Pública¹⁹ se focalizan en áreas de la cuenca del Mediterráneo y otras donde vive el mosquito *A. albopictus*, conocido como "mosquito tigre"; y donde deberán implementarse las medidas adecuadas de identificación y control vectorial.

Tendrá que vigilarse especialmente si algún caso importado reside en áreas de vector potencialmente transmisor, para aislarlo correctamente y evitar la exposición al mosquito durante el periodo agudo virémico, de la enfermedad, utilizando asimismo repelentes, mosquiteras, aire acondicionado, etc. Es importante además informar a la población del riesgo de transmisión sexual de los pacientes infectados, durante al menos ocho semanas tras el cuadro agudo, recomendándose el uso de métodos barrera. Deben establecerse medidas preventivas en centros de donación de sangre, por el riesgo de transmisión por transfusión sanguínea de paciente asintomático.

La situación inesperada del impacto en la morbilidad perinatal y pediátrica de ZIKV, y muy especialmente la aparición de la enfermedad importada en países ricos, sin duda va a contribuir a un enorme desarrollo de la investigación, que no hubiese sido de esta magnitud, de quedarse confinada en los países con pocos recursos. Una llamada de atención a situaciones epidemiológicas de esta envergadura, deben de plantearnos actuaciones solidarias sistemáticas con los países pobres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zika situation report. Feb 19, 2016. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 16/06/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/emergencias/zika-virus/situation-report/19-february-2016/en/>
2. Martínez Salazar P, Suy A, Sánchez-Montalvá A, Rodó C, Salvador F, Molina I. Zika fever. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:247-51.
3. Brasil P, Pereira JP Jr, Gabaglia CR, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - preliminary report. *N Engl J Med*. 2016. [en prensa].
4. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Gunther S, et al. Zika virus infection imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol*. 2015;63:32-5.

5. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:154-8.
6. Gerardin P, Samperiz S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2996.
7. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:951-8.
8. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387:2125-32.
9. Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. La infección por Zika en el primer trimestre aumenta el riesgo de microcefalia fetal. *Evid Pediatr.* 2016;12:41.
10. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:63-7.
11. Lima EP, Paiva MH, de Araujo AP, da Silva EV, da Silva UM, de Oliveira NM, et al. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceará, Brazil. *Parasit Vectors.* 2011;4:5.
12. Carvalho DO, McKeney AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alphey L, et al. Suppression on a field population of *Aedes aegypti* in Brazil, by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003864.
13. Walker T, Jhonso PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu Fd, McMeniman CJ, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* population. *Nature.* 2011;476:450-3.
14. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, Jamieson DJ. CDC. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:30-3.
15. Lehman D. Guidelines for evaluating neonates with possible Zika virus infection. En: *New England Medicine Journal* [en línea] [consultado el 16/06/2016]. Disponible en <http://www.jwatch.org/na40332/2016/01/29/guidelines-evaluating-neonates-with-possible-zika-virus#sthash.VU L4lqAq.dpuf>
16. Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika. En: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Sanidad y Asuntos Sociales [en línea] [consultado el 16/06/2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ProtocoloVigilanciaZIKA_11.02.2016.pdf
17. Grupo de Trabajo de Infección por virus Zika, Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neonatología (SENeo). Protocolo de actuación pediátrica y neonatal ante el brote de enfermedad por virus Zika en América. Monografías de AEP. [en línea] [consultado el 16/06/2016]. Disponible en <http://www.aeped.es/documentos/protocolo-actuacion-pediatria-y-neonatal-ante-brote-enfermedad-por-virus-zika-en-america>
18. Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Álvarez Manzanares J, Vázquez A, De Ory F, Sánchez-Seco Fariñas MP. First case of imported Zika virus infection in Spain. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:243-6.
19. Simón Soria F. Emergencias en Salud Pública de importancia internacional. Una oportunidad para mejorar la seguridad sanitaria global. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34:219-21.