

Microcefalia y arbovirus

Luis del Carpio-Orantes,^a
María del Carmen González-Clemente^b

Microcephaly and arbovirus

In this paper the relationship between the incidence of microcephaly and various arboviruses in current boom is exposed. It stands out that in the infection by the dengue virus, there have been no cases of microcephaly, however in the case series of chikungunya infection, incidence of cases with this affectionation was reported, highlighting a cohort called CHIMERE; also the highest incidence of microcephaly associated with the mentioned Zika virus, which has been widely studied. All this, due to the neurotropism of these arboviruses.

Keywords

Microcephaly
Chikungunya Virus
Zika Virus
Arbovirus Infections

Palabras clave

Microcefalia
Virus Chikungunya
Virus Zika
Infecciones por Arbovirus

La microcefalia, definida como la circunferencia de la cabeza dos desviaciones estándar disminuida del rango normal según edad y sexo, puede ser primaria o secundaria, y tener diversos agentes causales como: trastornos genéticos (congénita), toxinas, fármacos, alteraciones del metabolismo y procesos infecciosos diversos.

De las condiciones infecciosas, estas pueden ser bacterianas como la microcefalia por sífilis congénita, o parasitarias como el caso de la toxoplasmosis, pero siempre los virus tienden a ser más agresivos, comentándose por su neurotropismo (afinidad por el tejido cerebral para cumplir su ciclo vital), destacando infecciones congénitas como rubeola, herpes, citomegalovirus o VIH.¹

Dentro del grupo viral, destacan los arbovirus por su facilidad para constituir pandemias a través de vectores que los diseminan rápidamente, siendo ejemplos clásicos los virus del dengue, chikunguña y Zika.

Respecto al dengue se comenta afectación desde el embarazo, condicionando cuadros de amenaza de aborto, abortos incompletos y completos, amenaza de parto pretérmino, desnutrición y muerte *in utero*, así como muerte perinatal, siendo reportes de casos aislados durante la época en que afectan más a la población.² Sin embargo, se han estudiado series de casos en donde se ha demostrado dengue materno (transmisión vertical) y pese a que el producto desarrolló dengue neonatal, la mortalidad es casi nula sin afectación de ningún tipo para el producto.³

Existen otras series de casos en donde los cuadros de dengue fueron más severos (choque por dengue y dengue grave) en donde se reporta muerte materna y perinatal, en ningún caso se reportó microcefalia.⁴

Entre 2013 y 2014, América se vio atacada súbitamente por dos arbovirus hasta entonces nunca vistos en estas tierras, siendo el chikunguña y el Zika los implicados; de orígenes africanos y diseminados por Asia y Oceanía (Micronesia y Polinesia), para después llegar al Caribe y de ahí extenderse a toda Latinoamérica. El chikunguña fue el primero en llegar y generar una oleada con cuadros similares al dengue, aunque con mayor afectación dérmica y principalmente ocasionando artropatías diversas, incluso indiferenciables de una artritis reumatoide. Respecto a la afectación durante el embarazo, los datos apuntan a las mismas afectaciones producidas por el dengue, sin embargo, algunos investigadores vieron que la afectación neonatal por chikunguña generaba alteraciones neurológicas, tal es el caso de la cohorte CHIMERE⁵ (en

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 71, Departamento de Medicina Interna. Veracruz, Veracruz, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 4. Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Luis del Carpio Orantes
Teléfono: (229) 223 7032
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

Recibido: 18/07/2016

Aceptado: 10/01/2017

En el presente trabajo se expone la relación existente entre incidencia de microcefalia y los diversos arbovirus en auge actual. Destaca que en la infección por el virus del dengue, no se ha registrado casos de microcefalia, sin embargo en las series de casos de infección por chikunguña, se reportó incidencia de casos con esta afectación, destacando una cohorte denominada

CHIMERE; asimismo se menciona la mayor incidencia de microcefalia asociada al virus del Zika, la cual ha sido ampliamente estudiada. Todo lo anterior por el neurotropismo de estos arbovirus.

2005 y 2006, tras la pandemia en las Islas Reunión, se realizó un estudio de cohorte, reclutándose inicialmente 1298 nacidos vivos, de los cuales 653 fueron expuestos al virus del chikunguña durante la gestación, de estos fueron seropositivos 378 niños, cumpliendo el criterio para estudio solo 33 de ellos, a quienes se les aplicaron pruebas para evaluar la función neurocognitiva); en quienes se estudió la transmisión madre-hijo de CHIK, encontrándose 12 casos de encefalopatía severa asociada a CHIK, de los cuales 5 desarrollaron microcefalia y 4 casos presentaron parálisis cerebral; los estudios de resonancia magnética demostraron afectación de la sustancia blanca predominando en los lóbulos frontales. Recientemente se reestudió esta cohorte (2016), analizando los resultados del estudio del líquido cefalorraquídeo, encontrando que el 24 de los casos tuvieron encefalitis por chikunguña, con una tasa de letalidad del 16.6% y con tasa de discapacidad permanente de entre 30 a 45%.^{6,7}

Existe otra cohorte de pacientes de la India, donde se diagnosticó encefalopatía en 8 neonatos con chikunguña neonatal, presentando daño cerebral severo.⁸ En síntesis, el CHIK condiciona afectación cerebral en forma de encefalopatía de grado variable, encefalitis aguda y, muy rara vez, microcefalia en recién nacidos.⁹ Dicha afectación se ha comprobado con casos americanos, principalmente en Sudamérica.¹⁰

Respecto de la infección por el virus del Zika (ZIKV), ha destacado por encima de las demás arbovirosis, ya que al parecer el virus el ZIKV tiene mayor afinidad por el sistema nervioso que le confiere un neurotropismo no visto previamente, con gran tasa de casos de síndrome de Guillain-Barré en adultos y de microcefalia en neonatos. En 2015, comenzó a observarse un aumento en la incidencia de microcefalia en Brasil, país blanco del Zika en Sudamérica, en donde se han realizado investigaciones que aún continúan, demostrando hasta el momento que la infección por ZIKV durante el embarazo puede condicionar insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal, muerte fetal y daño al sistema nervioso fetal. Entre el 22 de octubre de 2015 y el 5 de marzo de 2016, Brasil reportó 6158 casos tanto de microcefalia como de malformaciones del sistema nervioso central en neonatos, incluidas 157 defunciones por dicha causa. Se obtuvo una prevalencia incrementada de 2.8 casos por 10 000 nacidos, comparándola con la tasa previa a la pandemia de 0.6 casos por 10 000 nacidos vivos. Del total de casos, se concluyeron las investigaciones en 1927 casos, documentándose 745 casos en los que se confirmó la asociación de microcefalia con infección por ZIKV. De los 157 pacientes fallecidos, se confirmó que 37 de ellos tenían microcefalia probablemente asociada a Zika, el resto aún está

bajo investigación.^{10,11}

En la Polinesia Francesa, durante un brote entre 2014 y 2015,^{7,8} se reportó un aumento en el número de casos con malformaciones del sistema nervioso central, de 19 afectados, 8 tuvieron microcefalia. Actualmente se investigan casos de microcefalia asociada a Zika en Colombia, sin embargo, no hay datos fidedignos hasta el momento (hasta el 21 de mayo de 2016, solo se han confirmado 5 casos de microcefalia asociada a Zika, 26 casos se han descartado y 50 casos siguen en estudio).¹² Hay casos aislados reportados en Venezuela, Panamá, Honduras, Puerto Rico e incluso España. Países como Guatemala y Nicaragua no han reportado neonatos con microcefalia asociada a Zika, aunque sí hay datos de infección en embarazadas en dichos países que están en franca vigilancia obstétrica, posiblemente por debilitamiento de la pandemia.¹³

En México, según la última actualización epidemiológica de la OMS/OPS del 4 de enero de 2018, se reportaron 11 805 casos autóctonos confirmados, 15 casos importados, con una incidencia de 9.8/100 000 habitantes. No se han reportado muertes por Zika. Existen 20 casos confirmados de síndrome congénito por ZIKV. Según estadísticas de la OMS/OPS, los países con mayor incidencia de casos son Brasil con 2952 casos, Colombia con 248 casos, Guatemala con 140 casos, Estados Unidos de América con 102 casos (país que tiene la mayor incidencia de casos importados), República Dominicana con 87 casos y México con 20 casos.¹⁴

Los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) de los Estados Unidos de América y el Ministerio de Salud de Colombia, están llevando a cabo protocolos de seguimiento de sus casos y en vías de comunicar resultados. A este respecto los CDC han mejorado las guías interinas publicadas en 2016, derivadas de un foro sobre diagnóstico, evaluación y manejo de la infección por el ZIKV en recién nacidos, resaltan la participación de un equipo multidisciplinario para afianzar un plan de seguimiento de cada paciente.¹⁵

La Secretaría de Salud de México ha reportado una cohorte de 29 casos, la mayoría de los cuales se desarrollaron durante el primer trimestre de gestación (27) y solo dos durante el segundo, fecha en la que se da la embriogénesis, 3 madres cursaron totalmente asintomáticas, lo cual refuerza los casos atípicos de Zika, asintomáticos o afebriles, se menciona la afectación de un embarazo gemelar. Las manifestaciones principales identificadas son neurológicas con microcefalia en 20 casos, variando la conjunción de ventriculomegalia, hidrocefalia y anencefalia, 1 caso de macrocefalia, 1 caso de cardiopatía congénita y 1 caso de pie equino. La mayor afectación se da en el sureste mexicano, zona endémica de Arbovirus diversos. Sin embargo, no se tiene un plan de

atención integral, guías de diagnóstico, ni de tratamiento.¹⁶ El 15 de diciembre de 2017 fue publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report*, el estudio ZODIAC, primera experiencia en Brasil con niños afectados por el síndrome congénito por ZIKV, cohorte de 10 niños y 9 niñas, todos positivos a ZIKV, a quienes se les ha dado seguimiento durante 14 meses. En este estudio se refieren alteraciones diversas como convulsiones en 11 niños, trastornos motores severos en 15 casos, parálisis cerebral en 14 casos, trastornos auditivos en 13 niños, trastornos visuales en 11 niños, insomnio en 10 niños y alteraciones para la deglución en 9 niños. Ameritaron hospitalizaciones frecuentes 8 niños, las causas principales fueron bronquitis/neumonía (en 6 niños).¹⁷ Un estudio señaló una mortalidad elevada en niños afectados por ZIKV, con un índice de 61.8%, en la población de Rio Grande, al noreste de Brasil, región ampliamente afligida por el virus.¹⁸ En resumen, se concluye que las Arbovirosis de nueva incidencia en América, tienen un neurotropismo mayor a otros Arbovirus (incluso mayor al del virus del Nilo, por ejemplo que suele condicionar síndromes neurológicos

agudos severos), condicionando daño cerebral diverso tanto anatómico como funcional, siendo la afectación neurológica neonatal por dengue casi nula; en chikungunya predominando la encefalitis y/o encefalopatía de grado diverso y en menor grado, microcefalia y; en Zika, un mayor daño perinatal que condiciona microcefalia con mayor número de casos y defunciones por dicha causa, además de daño neurológico severo, denominado actualmente síndrome congénito asociado a Zika. Por lo que se debe redoblar esfuerzos para la vigilancia obstétrica en embarazadas infectadas por estos nuevos Arbovirus, que se han aclimatado al territorio americano.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- del Carpio-Orantes L. Zika, ¿virus neurotrópico? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(4):540-3.
- Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, da Silva LE, Ribeiro PHFJ, Ugenti LC, Nogueira RMR. Dengue during pregnancy: association with low birth weight and prematurity. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016;58:8.
- Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(05):308-315.
- Sharma S, Jain S, Rajaram S. Spectrum of Maternofetal Outcomes during Dengue Infection in Pregnancy: An Insight. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2016; Article ID: 5046091, 4 pages. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5046091>
- Gérardin P, Sampéris 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(7):e2996. DOI: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002996>
- Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lemant J, Boissoni V, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. *Neurology.* 2016;5:86(1):94-102.
- Gérardin P, Barau G, Michault A, Binter M, Riandrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008;5(3):e60. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050060>
- Mangalgi SM, Shenoy S, Maralusiddappa PG, Aprameya IV. Neonatal Chikungunya - A Case Series. *Journal of Pediatric Sciences.* 2011;3(2):e74.
- Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Rev Med Virol.* 2009;19(3):121-9.
- Brasil P, Pereira JP, Moreira E, Ribero-Nogueira RM, Damasceno L, Mayumi W, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *NEJM.* 2016;375:2321-2334. DOI: <http://10.1056/NEJMoa1602412>
- Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *NEJM.* 2016;374:984-5.
- Acosta O. Zika virus: Growing guilt from association. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2016;44(2):83-85
- 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(1):6-7.
- Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas. Cumulative cases, 2015-2017. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2017.
- Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:870-878. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e2>
- Casos confirmados de Síndrome Congénito asociado a Zika, México 2017. Fuente: DGE/DGAE/InDRE/INPer. Fecha de actualización: 20 de marzo, 2018.
- Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, Bertolli J, Moore CA, Ornelas-Pereira I, et al. Health and Development at Age 19-24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak - Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:1347-1351. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6649a2>
- Neto NN, da Silva-Maia JT, Zacarkim MR, Rolim DD, Linz MG, Trindade TG, et al. Mortality In Newborns With Microcephaly Due To Maternal Zika Virus Infection In Rio Grande Do Norte State - Northeast Brazil: A Cross sectional Study (S40. 003). *Neurology.* 2017;18:88(16 Supplement):S40-003.

Cómo citar este artículo:

del Carpio-Orantes L, González-Clemente MC. Microcefalia y arbovirus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(2):186-8.