

Zika, ¿virus neurotrópico?

Luis del Carpio-Orantes^a

Zika, a neurotropic virus?

In this paper, the neurotropism potential Zika virus is discussed, by comparison with viruses both RNA and DNA are neurotropic known, also it is said that compared with the new viruses that have affected the Americas, as the chikungunya, Zika has shown great affinity by brain tissue, manifested by a high incidence of acute neurological conditions, such as Guillain-Barré syndrome, among others, as well as the reported incidence of microcephaly that is abnormally high compared with the previous incidence, which, in a stillborn subject necropsied significant alterations demonstrated in brain tissue, identifying viral material and live virus in the fetoplacental complex, and demonstrating the impact both white matter and gray matter as well as basal ganglia, corpus callosum, ventricles and spinal cord, which could explain the microcephaly that concerns him. Although not a direct cause-effect relationship is demonstrated, however current evidence supports that relationship, hoping to be supported scientifically.

Keywords Palabras clave

Arboviruses	Arbovirus
Arbovirus infections	Infecciones por arbovirus
Epidemiological surveillance	Vigilancia epidemiológica
Epidemiology	Epidemiología

Un virus neurótopo o neurotrópico es aquel que tiene gran afinidad y avidez por el tejido nervioso, tanto central como periférico, siendo responsable de cuadros de meningitis, meningoencefalitis, parálisis flácidas agudas, enfermedades desmielinizantes, entre otros. El mecanismo de acción parece ser la replicación viral directa en el tejido cerebral, principalmente visto en ADN virus, con la subsecuente destrucción neuronal y por formación de inmunocomplejos que condicionan afectación al tejido cerebral. De igual forma, se ha demostrado que algunos virus neurótopos, después de la primoinfección, persisten de forma latente sobre el tejido nervioso, principalmente en ganglios de los pares craneales (o ganglios raquídeos), pudiéndose reactivar en situaciones de inmunosupresión.

Ejemplos clásicos de estos virus son la poliomielitis y el virus de la rabia (siendo ARN virus), los cuales han sido causa de pandemias y cuadros mortales, respectivamente; asimismo, se pueden condicionar cuadros subagudos y crónicos como la panencefalitis esclerosante subaguda, asociada al virus del sarampión. De igual forma, todos los virus de la familia herpesviridae tienen gran afinidad por el sistema nervioso, destacando 6 virus de este tipo: herpes virus simple tipo 1 y 2, el virus varicela zoster, el citomegalovirus, herpes virus humano tipo 6 y virus de Epstein-Barr; en la era de la infección por el VIH/SIDA, la inmunosupresión y trasplantología, tomó importancia el virus JC, el cual es el generador de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que condiciona degeneración del sistema nervioso central incluso hasta llegar a la muerte súbita.¹⁻³

Otros virus, como el de la rubeola, hepatitis B y C, así como influenza, entre otros, también pueden generar cuadros de encefalitis, así como parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain-Barré y su variante Miller Fisher, demostrando tropismo sobre el sistema nervioso central.

Los arbovirus, principalmente los del tipo flavivirus, de igual forma pueden condicionar cuadros neurológicos agudos graves, como parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, etcétera. Siendo los más frecuentes los virus del oeste del Nilo, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la fiebre amarilla, del dengue, chikunguña y Zika.

^aDepartamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México

Contacto: Luis del Carpio-Orantes

Teléfono: (229) 223 7032

Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

Recibido: 15/02/2016

Aceptado: 19/02/2016

En el presente trabajo se discute el potencial neurotrópico del virus Zika, haciendo comparación con virus tanto RNA como DNA que son neurotrópicos conocidos. Asimismo, se comenta que comparado con los nuevos virus que han afectado las Américas, como el de chikunguña, el Zika ha demostrado tener gran afinidad por el tejido cerebral, manifestado por una alta incidencia de cuadros neurológicos agudos, como el síndrome de Guillain-Barré, entre otros, así como la incidencia reportada de microcefalia que en algunos sitios afectados por el virus, ha sido anormalmente alta

comparada con la incidencia previa, de la cual, en un mortinato sometido a necropsia se demostró alteraciones importantes en el tejido cerebral, identificándose material viral y virus vivos en el complejo fetoplacentario, y demostrándose la repercusión tanto en sustancia blanca como en sustancia gris, así como de ganglios de la base, cuerpo caloso, ventrículos y cordón espinal, lo cual pudiera explicar la microcefalia que se le atribuye. Aún no se demuestra una relación causa-efecto directa, sin embargo la evidencia actual apoya dicha relación, esperando ser avalada científicamente.

Resumen

Respecto del dengue, como modelo más conocido de arbovirus, se sabe que hasta un 5.4 % de los pacientes afectados por este virus desarrollan afectación neurológica, la cual varía desde la cefalea, que representa el síntoma más importante y presente en el 94 % de los pacientes, hasta convulsiones, encefalopatía, encefalitis, meningitis, polineuropatías, mononeuropatías, parálisis flácida aguda, mielitis transversa, herniación de amígdalas, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Guillain-Barré y su variante Miller Fisher, así como leucoencefalitis perivenosa, etcétera.¹

Por otro lado, se han demostrado alteraciones electroencefalográficas en pacientes con dengue sin manifestaciones clínicas neurológicas, lo que demuestra afectación subclínica de la infección viral, de igual forma en estudios *postmortem* se ha evidenciado presencia de edema, congestión vascular y zonas hemorrágicas.

El mecanismo de patogenia parece ser el previamente mencionado, afectación neuronal por replicación viral y formación de complejos inmunes; sin embargo, se ha demostrado migración de macrófagos CD68+ infectados hacia encéfalo, lo cual pudiera constituir el vehículo que emplea el virus del dengue (DENV) para llegar hasta el sistema nervioso.¹

El chikunguña, de igual manera, demostró cierta afinidad por el sistema nervioso condicionando reportes de casos aislados y brotes de Guillain-Barré, como el reportado en la Polinesia Francesa entre 2014 a 2015, antes de la llegada a América, en donde se describe una serie de 9 pacientes, todos con confirmación serológica de IgM, y evidencia en líquido cefalorraquídeo de meningitis viral, lo que habla de invasión viral al sistema nervioso central, detonando cuadros de síndrome de Guillain-Barré.

En un brote de 2006, en las Islas Reunión, donde el 40 % de la población estuvo afectada por CHIKV, se reportó un brote de Guillain-Barré en 3 pacien-

tes, con las mismas características (incidencia baja). Durante el brote en América (proveniente del linaje asiático), de igual forma, hubo múltiples reportes de casos de Guillain-Barré, parálisis flácidas, meningitis y encefalitis. De igual forma, se ha implicado a los monocitos como los vehículos de transporte viral hacia órganos poco accesibles como el cerebro.⁴

La afectación perinatal de las arbovirosis puede condicionar amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, aborto incompleto y completo, así como retraso en el crecimiento intrauterino y desnutrición *in utero*, en los primeros dos trimestres del embarazo.

Actualmente, se ha demostrado la transmisión vertical madre a hijo del dengue, con incidencia promedio de 1.6 %, y variabilidad en las series de 5.6 a 10 %, en madres que presentaron la infección viral aguda en el tercer trimestre del embarazo, obteniéndose el producto vivo, la mayoría de las veces con leucopenia y plaquetopenia, pero que al cabo de un periodo de observación variable, egresan asintomáticos y sanos, sin complicación neurológica alguna.⁵

La transmisión materno-fetal por chikunguña tiene mayor incidencia que la reportada en dengue, siendo de hasta 49 %, y con mayor afectación fetal, en forma de dermatosis ampollares generalizadas, además de fiebre, anorexia, artritis y hemorragias. La plaquetopenia se presenta hasta en 89 % de los casos de transmisión vertical. Rara vez hay afectación neurológica.⁶

Con el reciente brote de Zika en América, ha destacado la presencia de casos más severos con afectación neurológica, e incluso reporte de mortalidad, que en áreas de África y Asia, donde no se habían demostrado, e incluso se comentaba la benignidad del Zika, al no haber mortalidad por dicha causa. Sin embargo, en países como Colombia y Brasil, se han reportado incidencias elevadas de síndrome de Guillain-Barré (incremento del 19 % en 2015, en compa-

ración con los casos de 2014), así como muertes por zika. En el estado de Bahía, en Brasil, se reportaron 46 casos de Guillain-Barré (GB) asociados a zika en el mes de julio de 2015. Honduras ha reportado 35 casos de GB de 4785 casos de zika hasta febrero de 2016. Venezuela reportó 252 casos de GB de 5221 casos hasta febrero 2016.

Respecto de la transmisión vertical materno-fetal, el zika, a diferencia del dengue y chikunguña, está condicionando casos de microcefalia de forma exponencialmente elevada (hasta 20 veces respecto de la incidencia habitual), lo cual se ha detectado primordialmente en Brasil, el país con mayor afectación por zika, reportando hasta diciembre de 2015 un promedio de 1.3 millones de casos autóctonos.

Además de la microcefalia, se han reportado alteraciones diversas a nivel del sistema nervioso, como calcificaciones, agenesia de cuerpo calloso, dilatación de ventrículos laterales, hipoplasia del cerebro medio y cordón espinal y degeneración walleriana en los tractos espinales descendentes. Evidenciándose material viral tanto en tejido cerebral, como en placenta y líquido amniótico, lo cual lleva a incrementar aún más la sospecha causal de zika y microcefalia, aún no confirmada ni admitida en definitiva por las organizaciones de salud mundial.

En Brasil, se reportaron 4180 casos sospechosos, de los cuales se confirmaron 270 casos de microcefalia (6 de ellos tenían el virus, dos eran mortinatos, 4 nacieron vivos, y de estos últimos, 3 fallecieron), se descartó daño cerebral en 462 casos y aún continúa el estudio de los 3448 casos restantes.

Es de llamar la atención que en países como Colombia, en segundo lugar en incidencia de zika en Sudamérica, no se han reportado casos de microcefalia, por lo que se ha puesto en duda la relación causal, sin embargo esta aún sigue siendo objeto de debate, la Organización Mundial de la Salud menciona que es un vínculo circunstancial que no está demostrado científicamente.⁷⁻⁹

Dado lo anterior, se puede concluir que los virus, tanto ADN como ARN virus, primordialmente los arbovirus pueden tener afinidad y avidez incremen-

tada por el sistema nervioso, manifestándose de diversas formas, pero que, con cada brote de ellos en un área virgen o no endémica, puede condicionar la aparición de cuadros atípicos o severos de sus manifestaciones previamente conocidas, probablemente por no existir una primoinfección ni memoria inmunológica, que hace que nuestro sistema inmune no se defienda como habitualmente lo realiza, generando mayor incidencia y prevalencia de casos con complicaciones.

Las preocupaciones actuales estriban en que los vectores tienen alta prevalencia en toda América, incluyendo especies del género *Aedes Aegypti* y *albopictus*, en menor medida el género *Culex* podría implicarse en el traslado viral hacia todas las regiones conocidas, favoreciendo la pandemia actual.

De igual forma, aún no se conoce por completo el espectro de manifestaciones que pueden ser debidas al virus Zika, destacando los cuadros neurológicos graves, muy rara vez vistos previamente, así como la alta incidencia de microcefalia que hacen suponer lo que se ha hipotetizado como neurotropismo del virus Zika.

Tras haber sido declarada emergencia de salud pública de preocupación internacional por la Organización Mundial de la Salud, actualmente se trabaja en herramientas de diagnóstico discriminante para los diversos flavivirus, planeación de modelos murinos para evaluar el efecto viral sobre el sistema nervioso y sobre el desarrollo fetal, así como en nuevos productos para control de vectores y estrategias terapéuticas efectivas, al igual que en vacunas preventivas.¹⁰

Destaca al cierre del presente escrito, la cada vez mayor relación causal de zika con síndrome de Guillain-Barré y microcefalia, que hacen suponer un gran neurotropismo, esperando ser comprobado científicamente y reconocido mundialmente.

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

- Castellanos J., Bello J., Velandia-Romero, M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014; 18(4) 167-176.
- González Duarte A. Viejos enemigos, nuevos retos: virus neurotrópicos en el siglo XXI. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(2): 136-140
- Salamano, R. & Lewin, S. Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII (3):49-58
- Oehler E, Fournier E, Leparc-Goffart I, et-al. Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(48):pii=30079. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.48.30079>
- Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:308-315.
- Restrepo-Jaramillo BN. Infección por el virus del Chikungunya. *Rev CES Med*. 2014; 28(2):313-323

7. Mlakar J, Korva M, Tul N, et-al. Zika virus associated with microcephaly. NEJM. February 10, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1600651
8. Fauci, AS & Morens, DM. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. NEJM. January 13, 2016 DOI: 10.1056/NEJMp1600297
9. Rodriguez-Morales AJ, Zika and microcephaly in Latin America: An emerging threat for pregnant travelers? Travel Medicine and Infectious Disease (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.01.011>
10. Petersen, LR, Jamieson, DJ, Powers, AM, et-al. Zika Virus. NEJM, 30 marzo 2016. 10.1056/NEJMra1602113.