

Infección por virus Zika en el Hospital del Niño “Dr José Renán Esquivel” (Panamá): Revisión de casos de desde su introducción en Latinoamérica.

Autores: Dra. Marta Cano¹
Dr. Raúl Esquivel S.²

Recibido para publicación: 22 de octubre 2018
Aceptado para publicación: 10 de noviembre 2018

Resumen

Introducción: La infección por virus Zika (ZIKV) es actualmente un problema de salud pública importante por sus posibles secuelas en el recién nacido y las complicaciones post infecciosas relacionadas. La introducción del virus en Latinoamérica tuvo lugar en Brasil en 2015, desde entonces se ha ido extendiendo por el resto del continente de forma progresiva. Con este artículo se pretende analizar la experiencia de los casos clínicos sospechosos registrados en un hospital pediátrico de tercer nivel hasta la actualidad.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analizando los datos epidemiológicos de los casos sospechosos de infección por ZIKV reportados por el sistema de vigilancia epidemiológica del Servicio de Epidemiología del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel de Panamá en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

Resultados: 156 pacientes fueron estudiados como casos sospechosos de infección por ZIKV: 88 durante el año 2016 y 68 durante el año 2017. De los 88 casos del año 2016, 16 casos fueron catalogados como síndrome Zika congénito confirmándose la infección de forma analítica en sólo 5 casos. De los 68 casos del año 2017, fueron 35 los catalogados como síndrome Zika congénito, confirmándose la infección de forma analítica en sólo 6 casos.

Conclusiones: En nuestra muestra, la infección congénita por virus Zika no se limita sólo a la presencia de microcefalia, sino que puede haber una gran variedad de malformaciones cerebrales asociadas con o sin microcefalia. Además, durante estos dos años han ido cambiando las recomendaciones diagnósticas para detección del virus en los pacientes con sospecha de infección sin conseguirse consenso a este respecto, tanto en la mujer embarazada como a nivel postnatal.

Palabras clave: virus Zika, Zika congénito, Síndrome de Guillain Barré asociado a Zika

Conflicto de Interés: No existe ningún conflicto de interés.

¹ Residente de Pediatría IV año, Hospital Virgen Macarena de Sevilla, España. mcanocabrera@gmail.com

² Pediatra Infectólogo, Maestría en Epidemiología y Salud en el Trópico. Jefe de Epidemiología Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. raulrolando1970@yahoo.com

Abstract:

Introduction: Zika virus Infection (ZIKV) is currently a major public health problem due to its possible sequelae in the newborn and related post-infectious complications. The introduction of the virus in Latin America took place in Brazil in 2015, since then it has been spreading throughout the rest of the continent in a progressive way. This article aims to analyze the experience of suspected clinical cases recorded in a pediatric third level facility until today.

Material and methods: An observational, retrospective study was carried out analyzing the epidemiological data of the suspected cases of ZIKV infection reported by the surveillance system of the Epidemiology Service at Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel from Panama in the period from January 2016 to December 2017.

Results: 156 patients were studied as suspected cases of ZIKV infection: 88 during the year 2016 and 68 during the year 2017. Of the 88 cases of the year 2016, 16 cases were classified as congenital Zika syndrome suspected cases with laboratory confirmation of the infection in only 5 cases. Of the 68 cases of the year 2017, were 35 classified as congenital Zika syndrome, with confirmed the infection in 6 cases.

Conclusions: In our sample, congenital Zika virus infection is not limited only to the presence of microcephaly, but there may be a wide variety of cerebral malformations associated with or without microcephaly. In addition, during these two years have been changing the diagnostic recommendations for detection of the virus in patients with suspected infection without achieving consensus in this regard, both in pregnant women and postnatal.

Keywords: Zika virus, Congenital Zika, Zika related Guillain Barre Syndrome

Introducción

La infección congénita por virus Zika (ZIKV) es actualmente un problema de salud pública en Latinoamérica. Se trata de un virus ARN de cadena sencilla perteneciente a la familia flaviviridae con dos linajes diferenciados: el asiático y el africano.

Fue aislado por primera vez en el mono Rhesus en 1947 en el bosque Zika (Uganda), pero no fue hasta 1952 cuando se detectó la primera infección humana en Nigeria. Desde entonces han sido varias las epidemias provocadas por dicho virus en todo el mundo. El 7 de mayo del 2015, la OPS emitió su primera Alerta Epidemiológica sobre el virus del Zika. A principios del año 2016, 25 países ya habían declarado la circulación del virus y 7 países habían declarado brotes de infección por virus Zika (Colombia, Venezuela, Cabo verde, Brasil, Martinica, Panamá y El Salvador). Los estudios filogenéticos han demostrado que la cepa que llegó a Sudamérica pertenece al subtipo asiático y comparte más del

99.7% de nucleótidos y 99.9% de identidad de aminoácidos con la cepa que provocó la epidemia de la Polinesia Francesa en el año 2013¹.

Sabemos que su transmisión principal es por medio de vectores y se produce mediante la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes* spp. La especie más implicada en la transmisión, aunque no la única, es *Aedes aegypti* y el tiempo de incubación extrínseca del ZIKV en mosquitos vectores es de 8-12 días. Más recientemente, se han ido demostrando otras vías de transmisión del virus entre las que destacan la transmisión sexual y transplacentaria.

La patogénesis de la infección por el virus Zika sigue siendo en gran parte desconocida. Como la mayoría de los arbovirus se cree que se replican en las células dendríticas de la piel en el sitio primario de inoculación antes de propagarse a los ganglios linfáticos regionales y posteriormente al torrente circulatorio.

El período de incubación de la enfermedad varía entre 2 y 7 (hasta 12) días desde la picadura hasta la aparición de los síntomas. La enfermedad es asintomática en el 80% de los pacientes, el rango de edad que afecta es universal y los adultos suelen ser más sintomáticos que los niños. En general los síntomas son leves y se caracterizan por fiebre, conjuntivitis, artralgias o artritis transitoria y erupción maculo-papular que suele empezar en la cara y se extiende por todo el cuerpo. La inmunidad que confiere la infección es protectora a largo plazo.

En la embarazada, la infección no suele ser distinta a la descripción clásica, y los casos asintomáticos o subclínicos suelen ser frecuentes. Hay datos concluyentes de que la infección puede tener consecuencias para el feto en cualquier momento de la gestación. Estudios recientes han establecido una prevalencia de microcefalia del 2-3%, asociada a infección por ZIKV durante el embarazo². También se han declarado otras complicaciones neurológicas, auditivas y oftalmológicas en los recién nacidos de madres afectadas por la infección durante el embarazo. Una revisión de la evidencia disponible, utilizando los criterios de Shepard y los de Bradford Hill, sugirió que la evidencia acumulada era suficiente para inferir una relación causal entre la infección prenatal por ZIKV y el desarrollo de microcefalia y de otras anomalías cerebrales graves³. Además, recientemente ha sido publicado en la revista Lancet el primer estudio de casos y controles para confirmar la asociación entre infección congénita por el virus del Zika y la microcefalia, descartando su relación con otros muchos factores de riesgo estudiados.⁴

El vínculo de causalidad entre la infección por virus Zika y el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré no ha sido formalmente establecido hasta ahora y la evidencia más sólida en la literatura al respecto proviene de un estudio de casos-control que identificó 42 casos de síndrome de Guillain-Barré de los cuales 88% de ellos presentaron una historia reciente de infección viral aguda durante el brote de la Polinesia Francesa⁵.

En la mayoría de los casos de infección fuera del período perinatal el diagnóstico es principalmente clínico, basándose en la sintomatología y la epidemiología del lugar. Sin embargo, resulta importante el diagnóstico viral específico sobre todo en el caso de embarazadas y mujeres en edad fértil por las consecuencias y complicaciones que puedan aparecer en el feto.

El diagnóstico de certeza en recién nacidos es un tema de controversia en la actualidad, ya que el periodo de viremia no está plenamente establecido y en las serologías se han documentado reacción cruzada con otros flavivirus, lo que ha hecho que hayan ido variando las recomendaciones para el diagnóstico del síndrome Zika congénito en los últimos años.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analizando los datos epidemiológicos de los casos sospechosos de infección por ZIKV reportados por el sistema de vigilancia epidemiológica del Servicio de Epidemiología del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel de Panamá en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

Resultados

Durante el año 2016 se investigaron un total de 88 casos sospechosos de infección por virus Zika distribuidos según su forma clínica como sigue: 67 casos fueron clasificados como Zika adquirido, 5 como síndrome de Guillain-Barré y 16 como síndrome fetal asociado a Zika (Tabla 1) Estos casos fueron estudiados mediante pruebas moleculares para detección del virus en sangre, ya que en ese año no se disponía de pruebas para el diagnóstico serológico, y además la detección del virus en orina sólo se realizó a los pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Por esta razón sólo se pudieron confirmar aquellos casos que se encontraban en período virémico.

Tabla 1. Distribución de los casos estudiados por probable infección por virus Zika, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, 2016.

Tipo de Caso	Formas Clínica de Infección por Zika			Total
	Zika adquirido	Síndrome de Guillain Barré	Síndrome Fetal asociado a Zika	
Caso sospechoso con pruebas negativas	60	4	11	75
Casos confirmados por laboratorio	7	1	5	13
Total	67	5	16	88

Fuente: Servicio de Epidemiología Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

En los casos confirmados de Zika adquirido la edad media de presentación fue de 8 años (desviación estándar de 3.2 años) y el 71% (5/7) fueron del sexo masculino. La manifestación clínica que se presentó con mayor frecuencia fue fiebre (85.7%), seguida de dolor ocular y mialgias (57.1%). Tabla 2

Tabla 2. Manifestaciones clínicas identificadas en los casos confirmados de Zika adquirido, 2016 (n=7)

Manifestaciones Clínicas	Frecuencia	%
Fiebre	6	85.7
Dolor Ocular	4	57.1
Mialgias	4	57.1
Cefaleas	3	42.6
Exantemas	2	28.6
Vómitos	2	28.6
Dolor abdominal	1	14.3
Petequias	1	14.3

Fuente: Servicio de Epidemiología Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

En relación con el síndrome fetal asociado a Zika, fueron 11 los casos sospechosos con pruebas negativas y 5 confirmados con pruebas positivas. En torno al 60% de los sospechosos (10/16) y de los confirmados (3/5) presentaron microcefalia como hallazgo principal. El resto de los factores clínicos y/o epidemiológicos que se identificaron para considerar la sospecha de síndrome fetal asociado a Zika según los formularios de notificación que se revisaron entre los casos estudiados se muestran en la Tabla 3. Algunos pacientes presentaban más de un factor por lo que no se totalizan las frecuencias en la tabla.

Tabla 3. Casos estudiados por síndrome fetal asociado a Zika, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, 2016.

Casos Estudiados	Casos sospechosos con pruebas negativas	Casos confirmados
	16	5
Microcefalia	10	3
No microcefalia*	6	2
Madre positiva por Zika	2	1
Diagnóstico prenatal de ventriculomegalia	1	0
Diagnóstico prenatal de microcefalia	1	1
Defecto del SNC** con diagnóstico postnatal	2	0

* A continuación se hace descripción de la indicación de estudio por Zika en niños que no tenían microcefalia. ** Sistema Nervioso Central

Fuente: Servicio de Epidemiología Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

En este año se reportaron 3 defunciones dentro del periodo neonatal por malformaciones congénitas graves (encefalocele occipital, holoprosencefalia y anencefalia), pero sólo en la primera de ellas fue confirmada la infección.

Con relación a la circulación del virus Zika en el año 2017, se investigaron un total de 68 pacientes con sospecha de infección por ZIKV. Estos casos se distribuyeron según su forma clínica como sigue: 26 casos fueron clasificados como Zika adquirido, 7 como síndrome de Guillain-Barré y 35 como síndrome fetal asociado a Zika. Estos casos fueron estudiados mediante pruebas moleculares para detección del virus en sangre y pruebas serológicas mediante la detección de IgM específica a ZIKV en el recién nacido. Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los casos estudiados por probable infección por virus Zika, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, 2017.

Tipo de Caso	Formas Clínica de Infección por Zika			Total
	Zika adquirido	Síndrome de Guillain Barré	Síndrome Fetal asociado a Zika	
Caso sospechoso con pruebas negativas	23	6	29	58
Casos confirmados por laboratorio	3	1	6	10
Total	26	7	35	68

Fuente: Servicio de Epidemiología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

De los 3 casos confirmados de Zika adquirido sólo 1 corresponde a un paciente pediátrico, los otros dos casos fueron personal sanitario (adultos). El caso confirmado de síndrome de Guillain-Barré asociado a Zika fue un paciente masculino de 4 años.

A continuación, se describen los factores clínicos y/o epidemiológicos que se identificaron para considerar la sospecha de síndrome fetal asociado a Zika según los formularios de notificación que se revisaron entre los casos estudiados. Fueron 29 los casos sospechosos con pruebas negativas y 6 confirmados con pruebas positivas. De los casos confirmados: 3 presentaron microcefalia, 2 fueron asintomáticos, pero con antecedente de madre con diagnóstico de Zika durante el embarazo y 1 presentó un diagnóstico postnatal de defecto congénito del sistema nervioso central (encefalocele frontonasal). En este período no se registraron defunciones asociadas a Zika en ninguna de sus formas clínicas. Tabla 5

Tabla 5. Casos estudiados por síndrome fetal asociado a Zika, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, 2017.

Casos Estudiados	Casos sospechosos con pruebas negativas	Casos confirmados
	29	6
Microcefalia	17	3
No microcefalia*	18	3
Madre positiva por Zika	10	2
Diagnóstico prenatal de ventriculomegalia	0	0
Diagnóstico prenatal de microcefalia	2	0
Defecto del SNC** con diagnóstico postnatal	6	1

* A continuación se hace descripción de la indicación de estudio por Zika en niños que no tenían microcefalia. ** Sistema Nervioso Central

Fuente: Servicio de Epidemiología Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

Discusión

El período de tiempo 2015-2017 ha supuesto un enorme cambio en la epidemiología del virus Zika a nivel mundial por varias razones: en primer lugar, surgió por primera vez la transmisión autóctona en América y el Caribe, creando un importante problema de salud nacional e internacional por la posible expansión global y por el impacto que tuvo en la salud pública de países ya afectados por otras enfermedades de transmisión vectorial como el Dengue y el Chikungunya; y en segundo lugar porque se detectó un aumento de casos de microcefalia y otras anomalías neurológicas en los neonatos coincidiendo con la epidemia en Sudamérica, declarándose la relación entre la infección por ZIKV y estas malformaciones congénitas como una emergencia de salud pública internacional.

En octubre de 2015 la Dirección Nacional de Epidemiología de Panamá emitió una alerta ante el riesgo de introducción del virus Zika en el país, por una alerta sanitaria presentada previamente en donde se notificó oficialmente la circulación del virus en Colombia. Para ese mismo mes las autoridades de salud de Brasil confirmaron un aumento de la prevalencia de microcefalia en recién nacidos del nordeste del país, asociados temporalmente con un brote de Zika registrado en mayo del mismo año.

Un mes después se activa en todo el país una alerta epidemiológica por la detección de casos autóctonos de virus Zika en la comunidad Ustupu en la comarca de Guna Yala (Panamá).

Nuestro registro epidemiológico comienza en el año 2016 donde se registró el mayor número de casos sospechosos de infección por ZIKV hasta ahora (89 casos en total). Más de dos tercios de estos se notificaron como sospecha de Zika adquirido, siendo sólo 16 los casos sospechosos de síndrome Zika congénito. Sin embargo, el año siguiente el total de casos sospechosos notificados se vio disminuido un 22% (68 casos en total) y fueron más los casos sospechosos de síndrome Zika congénito que los de Zika adquirido. Esto podría ser explicado por las mejoras en las técnicas de diagnóstico de Zika congénito, ya que en este año además de la detección de pruebas moleculares en sangre el diagnóstico se apoyó igualmente en pruebas serológicas al recién nacido. No obstante, esta diferencia también nos puede llevar a pensar que fue aumentando el grado de sospecha para detectar la enfermedad en mujeres embarazadas, pues de los 6 casos de Zika congénito confirmados, 2 fueron recién nacidos asintomáticos en los que se hizo seguimiento por haber presentado su madre la infección durante el embarazo.

Un método alternativo de análisis hubiera sido la detección de IgM en líquido cefalorraquídeo, que según el estudio realizado en Brasil presenta mayor positividad al virus que en suero, sin embargo, no es una indicación universal realizar punción lumbar en estos pacientes a menos que exista clínica específica.

El total de casos confirmados de Zika congénito fue prácticamente igual en los dos años (5 casos en 2016 y 6 casos en 2017), no obstante, hay que tener en cuenta que en el primer año se produjeron hasta 3 defunciones perinatales por malformaciones congénitas del sistema nervioso central que harían sospechar probable infección fetal pero que sólo se consiguió confirmar en uno de los casos. En cuanto a la aparición de síndrome de Guillain-Barré secundario a infección por ZIKV no hubo diferencias entre los dos años, manteniéndose estable con sólo un caso confirmado cada año.

Como confirma el estudio de casos-control realizado en Brasil⁴, el espectro del síndrome Zika congénito no estaría limitado sólo a la microcefalia y que no siempre que esta alteración está presente encontramos malformaciones cerebrales en las pruebas de imagen. Por otra parte, hubo casos de microcefalia con malformaciones cerebrales asociadas, con resultados negativos en las pruebas de laboratorio como ocurre en nuestra muestra. La baja proporción de recién nacidos con confirmación de laboratorio en este estudio no es sorprendente pues la PCR a virus Zika en sangre es muy específica pero menos sensible que la serología. No obstante, la duración de la persistencia de IgM es desconocida y podría también desaparecer al nacer.

En definitiva, una vez conocida la situación actual en este país y analizando la experiencia de Brasil, todo parece indicar que la dirección de las investigaciones debe ir encaminadas a la mejora del diagnóstico de esta enfermedad mediante la detección precoz de mujeres embarazadas infectadas con el fin de evitar las graves complicaciones neonatales, mientras se consiguen nuevas estrategias preventivas y/o terapéuticas para esta enfermedad.

Referencias

1. Abushouk AI, Negida A, Ahmed H. An update review of Zika virus. *J Clin Virol*. 2016;84: 53–58.
2. Coelho AVC, Crovella S. Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8):E1714. doi: 10.3390/ijms18081714.
3. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects. Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016; 374 (20):1981-7.
4. de Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 328–36.
5. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;387 (10027): 1531–1539.
6. Hajra A, Bandyopadhyay D, Heise LR, Bhadra R, Ball S, Hajra SK. Zika and pregnancy: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2017; 77(2): e12607. doi: 10.1111/aji.12607. Epub 2016 Nov 25.