

Evidencias de transmissão vertical de arbovirus

Evidence of vertical transmission of arboviruses

Monica Olimpia Dall'Oglio Poletti¹, Carolina Fernandes dos Santos Simões de Sousa¹, Márcia Galdino Sampaio²

Arbovirus son virus transmitidos al hombre por la picadura de vectores artrópodos hematófagos, pues parte del ciclo replicativo viral ocurre en esos artrópodos¹.

Hay más que 500 especies de arbovirus, de las cuales alrededor de 150 pueden causar enfermedades en el hombre. Esos arbovirus constituyen importante problema de salud pública mundial¹.

En los países tropicales, las condiciones como ocupación desordenada de áreas urbanas, falta de saneamiento básico y deforestaciones favorecen la proliferación de dos vectores muy competentes en la transmisión de esos virus: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*¹.

La reintroducción en Brasil de los virus del dengue en la década de 1980 y la introducción del virus Chikungunya en 2014, así como del virus Zika en 2015 generó en el país grandes epidemias con elevadas tasas de mortalidad y morbilidad.

Uno de los cuadros más dramáticos que se relaciona a la introducción del Zika virus en Brasil es el brote de microcefalia en niños. En noviembre, el Ministerio de Salud confirmó la presencia, a través de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa vía transcriptasa reversa) del virus Zika en el líquido amniótico de dos gestantes cuyos fetos presentaban microcefalia².

Son pocos los estudios sobre el virus Zika en la literatura, siendo el primero gran brote descrito en la Micronesia en 2007³. De esta forma, ante muchas dudas con relación a la génesis del brote de microcefalia en el país, el artículo tiene por objetivo describir evidencias de transmisión vertical de arbovirus como dengue, chikungunya y Zika virus.

Las consecuencias relatadas de la infección materna por algunos arbovirus incluyen la transmisión placentaria, el abortamiento, las malformaciones congénitas, los nacidos muertos, el crecimiento intrauterino restringido y el trabajo de parto prematuro.

Chikungunya (CHIKV)

El Chikungunya (CHIKV) es un RNA virus de la familia *Togaviridae* del género *Alphavirus*. La transmisión vertical del virus fue relatada en el brote de las Ilhas Reunião en 2005-2006, habiendo ocurrido apenas tres casos de infección fetal en el inicio del segundo trimestre. Los otros casos ocurrieron en bebés sintomáticos después del nacimiento con la hipótesis de la transmisión vertical haber sido a través de la mezcla de la sangre materna-fetal durante el trabajo de parto⁴.

En un estudio realizado entre 1400 grávidas, se verificó que 658 fueron infectadas por el CHIKV (diagnosticada por RT-PCR o serología). La infección materna ocurrió en el primer trimestre el 15% de los casos, en el segundo el 59% y el 26% en el tercero. Hubo cinco nacidos muertos y cinco abortamientos⁴.

Fueron realizados exámenes histopatológicos en 624 placentas de gestantes infectadas y RT-PCR en las placentas y en los líquidos amnióticos de las madres sintomáticas en el parto. Se observaron evidencias de infección viral en apenas una placenta en la cual también hubo transmisión intrauterina, demostrando que el paso transplacentario del virus es raro. El RT-PCR fue realizado en apenas un caso de los abortamientos, habiendo

¹ Médica Residente del segundo año del Programa de Infectología Pediátrica del Hospital Federal dos Servidores do Estado. Ministério de la Salud. Rio de Janeiro.

² Pediatra. Infectóloga Pediátrica. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Ministério de la Salud. Rio de Janeiro. Máster en Medicina (Enfermedades Infecciosas y Parasitarias)/Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ).

Dirección:

Marcia Galdino Sampaio.

Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE). Rua Sacadura Cabral, nº 178, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20221-903.

sido negativo. En tres de los cinco nacidos muertos, el RT-PCR fue realizado en la placenta o en el líquido amniótico, siendo positivo en dos casos (los síntomas maternos ocurrieron 25 y 70 días antes de las pérdidas fetales)⁴.

El estudio observó un número mayor de malformaciones congénitas en niños de madres infectadas por el virus cuando comparadas a las madres no infectadas (19%X15%), no obstante, esa diferencia no tuvo significancia estadística por el pequeño número de madres infectadas durante el primer trimestre. La evolución materna y neonatal fue semejante en los dos grupos y los niños fueron acompañados hasta los dos años de edad⁴.

Touret y colaboradores describieron tres casos de transmisión intrauterina del CHIKV entre 12 y 15 semanas de gestación resultando en pérdidas fetales. El RT-PCR fue positivo en el líquido amniótico de los tres fetos, así como en el cerebro y en la placenta de dos fetos. No hubo malformaciones⁵.

Robillard y colaboradores relataron neonatos con cuadros graves de meningoencefalitis y coagulación intravascular diseminada cuyas madres presentaron viremia y fiebre en el intraparto⁶.

La transmisión vertical del CHIKV es rara antes de 22 semanas de gestación, y estudios, también con modelos animales, demuestran una no permisividad al paso del virus por la barrera placentaria durante exposición antes del parto. No obstante, si el feto sea acometido en ese periodo los relatos son de pérdidas fetales. Después de 22 semanas, la infección ocurre más en madres que están con viremia durante el parto. Además no se conoce la patogenia de la transmisión placentaria⁴.

Dengue

El dengue perinatal puede causar sufrimiento fetal, prematuridad y muerte dentro del útero, siendo así, la identificación precoz de esa condición es crucial para prevenir el desarrollo de complicaciones⁷⁻⁹.

Las alteraciones del endotelio de los vasos de la placenta, con aumento de la permeabilidad vascular, pueden var a pérdidas fetales⁹. La tasa de transmisión vertical entre los estudios varió desde el 1,6% al 10,5% y la diferencia puede ser atribuida al nivel de gravedad de la enfermedad materna⁹.

Sharma y colaboradores relataron incidencia aumentada de malformaciones del tubo neural en mujeres infectadas hasta la 10ª semana de gestación, pero esa asociación también fue referida en otras enfermedades febriles, creyéndose ser más por la pirexia que por efecto teratogénico del virus^{9,10}.

Los síntomas en la gestante y en el recién nacido (RN) varían, pero, en general, los síntomas más comunes son la fiebre y la trombocitopenia⁷. La gravedad del cuadro en la grávida es variable, pero hay relatos en la literatura de casos indistinguibles del síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia)^{7,9,11}. La inmunopatogénesis de la transmisión vertical del dengue no está todavía bien

establecida. La transmisión puede ocurrir principalmente si la madre presenta dengue próximo al parto y el intervalo de tiempo entre el inicio de la fiebre en la gestante y en el RN varía entre 1 a 13 días (promedio de 7 días)⁷.

Cuando el cuadro clínico en la madre ocurre próximo al término o al parto y no hay tiempo para producción materna de anticuerpos protectores, la enfermedad fetal o neonatal puede ser grave⁹. Autores relatan un aumento de la incidencia de malformaciones del tubo neural en RN cuyas madres presentaron dengue en el primer trimestre de gravidez. Hay también relatos de prematuridad y de poco peso. Complicaciones hemorrágicas en los RN no son comúnmente observadas, a pesar de la plaquetopenia. Secuelas a largo plazo no fueron evidenciadas⁹.

La transmisión del dengue a través de la leche materna fue sugerida por algunos autores, teniendo en cuenta que el virus fue detectado en la leche materna durante infección materna aguda de dengue. La transmisión a través de la leche materna de otros flavivirus, como el virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla, ya fue descrita¹².

Además de rara¹³, se sugiere que la transmisión vertical por dengue sea subdiagnosticada. La enfermedad se manifiesta en el neonato inicialmente con un cuadro clínico semejante a sepsis neonatal⁷.

En la presencia del parto inminente, el RN debe ser cuidadosamente acompañado en su evolución clínica hasta la segunda semana de vida⁷.

Virus Zika

El virus Zika pertenece al género flavivirus, familia flaviridae y su presencia en Brasil (en 18 estados, sobretudo del nordeste) ha sido comprobada en laboratorio por RT-PCR desde febrero de 2015. No hay pruebas serológicas comerciales disponibles para la detección de anticuerpos específicos para el virus Zika y hay la posibilidad de reacción cruzada de las pruebas con los otros flavivirus².

La transmisión autóctona del virus en Brasil fue confirmada en mayo de 2015. El análisis filogenético del virus encontrado mostró gran semejanza con el linaje Asiático².

De acuerdo con relatos del Ministerio de Salud, se estima que hubo entre 497.593 a 1.482.701 mil casos de Zika virus en Brasil en 2015^{2,14}.

Entre 2010 y 2014, se relataron alrededor de 200 casos de microcefalia por año. El final de noviembre de 2015, el número aumentó para 1248 casos sospechosos, siendo 646 en el estado de Pernambuco².

En noviembre de 2015, el ministerio de la Salud relató la presencia del genoma del Zika virus por PCR-RT en muestra de líquido amniótico de dos mujeres cuyos fetos presentaban microcefalia en Paraíba. Esas gestantes refirieron síntomas compatibles con la infección por el virus en la 18ª y 19ª semana de gestación. En la 20ª semana, la ultrasonografía fetal evidenció calcificaciones cerebrales y hubo confirmación de la microcefalia en la 28ª semana. No fue detectado el

genoma viral en muestras de sangre y orina de esas madres en la 28ª semana, sin embargo el líquido amniótico fue positivo, mostrando una carga viral mucho más elevada que la encontrada en muestra sérica durante la infección aguda en un adulto. Se cree que el mayor riesgo de malformaciones fetales está asociado a la infección materna en el primer trimestre¹⁴.

El genoma del virus también fue encontrado en la sangre y en fragmentos de tejido de un neonato que nació con microcefalia y otras malformaciones y que evolucionó para defunción en el quinto minuto de vida en el estado de Pará¹⁴.

Se observó todavía el aumento del número de malformaciones del sistema nervoso central (n=17) en fetos y neonatos en la Polinesia Francesa en 2015, coincidiendo con el brote de Zika virus en la región en 2014-2015¹⁴. Ninguna de las madres de los fetos con malformaciones relataron señales o síntomas compatibles con Zika virus en la gestación, sin embargo cuatro mujeres tuvieron serología positiva (IgG) para flavivirus, sugiriendo la posibilidad de infección asintomática por el Zika virus².

Las alteraciones más encontradas en la tomografía de cráneo o ultrasonografía transfontanelar de los neonatos con microcefalia en Brasil fueron señales inespecíficas de una encefalitis con destrucción cerebral, calcificaciones, dilatación ventricular, atrofia cerebral y lisencefalia².

Hay evidencias de transmisión vertical del Zika virus en el parto de madres con viremia. Un estudio evidenció la presencia de fragmentos virales en la leche materna, pero no fue observado replicación del virus y transmisión de la enfermedad por esa vía².

La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas (20% sintomáticas). Después de 3 a 12 días de la picadura del mosquito, pueden ocurrir las siguientes señales y síntomas: fiebre baja y exantema maculopapular (en el 90 al 100% de los casos), conjuntivitis no purulenta (el 50 al 90% de los casos), artralgias y mialgia leve, malestar, cefalea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, entre otros. El inicio de la fiebre es más agudo y con duración más corta (uno a dos días) cuando comparado a los casos de dengue y no fueron observadas sangrías o cuadro de choque en el Zika virus².

No hay tratamiento específico. Se recomienda reposo, uso de paracetamol o acetaminofén para controlar la fiebre, antihistamínicos para el alivio del prurito y aumento de la ingesta hídrica y reposición de las pérdidas².

Según el manual del Ministerio de Salud, las vigilancias de los estados y municipios deberán realizar la notificación de los siguientes casos de Zika virus²:

1. Gestante con posible infección por el virus
2. Feto con alteraciones del sistema nervoso central posiblemente relacionada a infección por el virus durante la gestación.
3. Aborto espontáneo derivado de posible asociación con infección por el virus durante la gestación.
4. Nacido muerto derivado de posible infección por el virus durante la gestación.

5. Recién nacido vivo (RNV) con microcefalia posiblemente asociada a la infección por el virus durante la gestación.

GESTANTE CON POSIBLE INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA

Caso sospechoso

Toda grávida, en cualquier edad gestacional, con enfermedad exantemática aguda, excluidas otras hipótesis de enfermedades infecciosas y causas no infecciosas conocidas.

Caso confirmado

Toda grávida, en cualquier edad gestacional, con enfermedad exantemática aguda, excluidas otras hipótesis de enfermedades infecciosas y causas no infecciosas conocidas, con diagnóstico de laboratorio conclusivo para virus Zika.

NEONATO VIVO CON MICROCEFALIA POSIBLEMENTE ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA DURANTE LA GESTACIÓN

Caso sospechoso

Recién nacido vivo con menos de 37 semanas de edad gestacional, presentando medida del perímetro cefálico abajo del percentil 3, según la curva de Fenton, para el sexo.

Recién nacido vivo con 37 semanas o más de edad gestacional, presentando medida del perímetro cefálico menor o igual a 32 cm, según las referencias de la OMS, para el sexo.

Caso confirmado

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional, clasificado como caso sospechoso de microcefalia posiblemente asociada a infección por el virus Zika, en que haya sido identificado el virus Zika en muestras del RNV o de la madre (durante la gestación).

El protocolo de vigilancia y respuesta a la ocurrencia de microcefalia relacionada a la infección por el virus Zika del Ministerio de Salud-2015 orienta la notificación de los casos, la recogida de especímenes clínicos de la gestante y del neonato y el envío de esos materiales a los laboratorios de referencia².

La microcefalia puede ser multifactorial, con factores ambientales y genéticos involucrados². A pesar de varias evidencias de la relación entre la infección del virus Zika y los casos de microcefalia en Brasil, más estudios son necesarios para la comprensión de la patogenidad viral y de otros factores que puedan interferir en la tasa de transmisión vertical (factores del virus - como carga viral y virulencia, factores del huésped como presencia de otras enfermedades de base, carencia de algún micronutriente, edad gestacional al momento de la infección, etc.), y en el desecho clínico de la gestación y en el concepto.

De esta forma, es importante la notificación de los casos definidos y el cumplimiento del instrumento de recogida

de datos de la gestante y del neonato. Dicho instrumento contempla datos como: exposición a sustancias teratogénicas, infecciones, historial patológico anterior y actual de la gestante y otras variables que van a contribuir para una mejor aclaración de ese evento (microcefalia y virus Zika) considerada inédita en la literatura.

REFERÊNCIAS

1. Lopes N, Linhares REC, Nozawa C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2014; 5(3):55-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232014000300007>
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. - Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 55p. Acesso: www.saude.gov.br/svs
3. Hayes EB. *Emerg Infect Dis*. Zika Virus Outside Africa. 2009 Sep; 15(9): 1347-1350. DOI:<http://dx.doi.org/10.3201/eid1509.090442>
4. Fritel X, Rollet O, Gérardin P, Gauzere BA, Bideault J et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerging Infectious Diseases* www.cdc.gov/eid Vol. 16, No. 3, March 2010. DOI:<http://dx.doi.org/10.3201/eid1604.091403>
5. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Kauffmann E, Lenglet Y, Barau G, Fourmaintraux A. Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. *Presse Med*. 2006 Nov; 35(11 Pt1):1656-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315\(06\)76447-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315(06)76447-X)
6. Robillard PY, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, Carbonnier M, Djémili S, Choker G, Roge-Wolter M, Barau G. Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. *Press Med*. 2006; 35: 785-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74690-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74690-5)
7. Maroun SLC, Marliere RCC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JRM, Moreira MEL. Case Report: Vertical Dengue Infection. *J Pediatr*. Rio de Janeiro 2008; 84(6):556-559.
8. Lokuarachchi SK, Jayasekara JVGM. Perinatal Dengue Infection due to Vertical Transmission. *Sri Lanka Journal of Child Health* 2007; 36: 146-147.
9. Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4(11):767-775.
10. Sharma JB, Gulati N. Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992; 39:291-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(92\)90260-P](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(92)90260-P)
11. Agrawal P, Garg R, Srivastava S, Verma U, Rani R. Obstetrics and Gynecology Pregnancy Outcome in Women with Dengue Infection in Northern India.. *Indian Journal of Clinical Practice*. 2014 April; 24(11):1053-56.
12. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast Milk as a Possible Route of Vertical Transmission of Dengue Virus? *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57(3): 415-417.
13. Sinhabahu VP, Sathananthan R, Malavige GN. Perinatal Transmission of Dengue: A Case Report. *BMC Research Notes*. 2014; 7:795.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic - 24 November 2015. Stockholm: ECDC; 2015.