



El destructivo paso del Zika por el feto

Romero Feregrino Raúl,*[‡] Benet González César Alejandro,*
Ornelas Martín del Campo Luis Eduardo,*
Rangel González Claudia Marcela,* Romero Cabello Raúl^{‡,§}

Palabras clave:

Virus de Zika,
microcefalia,
feto, embarazo,
alteraciones
neuroológicas.

Key words:
Zika virus,
microcephaly,
fetus, pregnancy,
neurological
alterations.

RESUMEN

El virus de Zika (ZIKV) es un *Flavivirus* que ha tomado importancia por las alteraciones neurológicas que puede causar en los fetos. ZIKV afecta principalmente células de la glía radial y genera muerte y falta de proliferación celular, lo que conduce a la microcefalia del feto en el primer trimestre del embarazo. El objetivo de este trabajo es describir los mecanismos conocidos por los cuales el ZIKV produce anomalías del sistema nervioso fetal.

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV) is a Flavivirus that has become important because of the neurological alterations that it can cause in fetuses. The ZIKV mainly affects the radial glial cells, generating death and lack of cell proliferation, which lead to microcephaly of the fetus in the first trimester of pregnancy. The objective of this work is to describe the known mechanisms through which ZIKV produces abnormalities of the fetal nervous system.

ANTECEDENTES

El virus de Zika (ZIKV) fue descubierto en Uganda (África) en el año 1947 tras un monitoreo de fiebre amarilla en monos; las primeras detecciones del virus en humanos se reportarían en Uganda y La República Unida de Tanzania en 1952, pero hasta 1968 fue posible aislar ZIKV en un humano de nacionalidad nigeriana.^{1,2}

Desde la descripción de ZIKV en humanos, se caracterizó por ser una enfermedad exótica exclusiva del continente africano, pero al paso de los años, el virus logró diseminarse a través de países y continentes, y llegaron a reportarse casos en Asia y América.¹ El primer gran brote documentado de ZIKV se presentaría en la isla de Yap (Estados Federales de Micronesia) en 2007, con un total de 49 casos confirmados, correspondientes a 73% de la población de la isla. Un segundo gran brote de ZIKV se presentaría en la Polinesia Francesa en 2013, con un estimado de 28,000 casos confirmados, correspondientes a 11% de la población.² La llegada de ZIKV al continente americano fue en 2014, al detectarse por primera vez un caso autóctono del virus en la isla de Pascua en Chile.³ ZIKV adquirió importancia a nivel mundial en 2015, cuando se reportó el primer

caso autóctono del virus en Brasil, junto con una posible asociación entre él y el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia, esto tras encontrar presente al virus en muestras de líquido amniótico y muestras de tejido cerebral de fetos con microcefalia.^{2,4} Tras la asociación epidemiológica y virológica en Brasil de ZIKV, en 2016 se orillaría a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una emergencia de salud pública, además de demostrar un gran interés por corroborar la posible asociación epidemiológica.^{2,5,6} A la fecha, ya se ha constatado el vínculo de ZIKV con la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré, además de una amplia diseminación por el continente americano, donde se han infectado personas de más de 33 países.²

EL VIRUS Y SU TRANSMISIÓN

ZIKV es un *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* con ARN positivo de cadena simple, compuesto por tres proteínas estructurales (cápside [C], membrana o premembrana [M] y envoltura [E]) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) (cuadro I). La transmisión de ZIKV puede ser dependiente de vector, causada por diferentes mosquitos (principalmente el mosquito *Aedes*

* Saint Luke. Escuela de Medicina.

† Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud.

‡ Servicio de Infectología del Hospital General de México. Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:
Dr. Raúl Romero Feregrino
Av. Cuauhtémoc Núm. 271, Int. 101,
Col. Roma, Del. Cuauhtémoc,
06700, Ciudad de México.
Tel: 1 52 55 55840843.
E-mail:
dralromeroferegrino @hotmail.com

Recibido:
10/06/2017
Aceptado:
15/06/2017

Cuadro I. Estructura del virus de ZIKA.

Proteínas estructurales	Cápside (C) Membrana (M) Envoltura (E)
Proteínas no estructurales	NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5

aegypti), o independiente de vector, por transmisión sexual, transfusión sanguínea, transplacentaria y perinatal.² El principal medio de transmisión de ZIKV es gracias al mosquito *Aedes aegypti*, transmisor también de otras enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla y el chikungunya. Este mosquito habita y se reproduce en zonas tropicales, por lo que la gente que vive en estas zonas tiene más susceptibilidad de padecer alguna de estas enfermedades.^{1,2}

Objetivo: Describir los mecanismos conocidos por los cuales el virus de Zika produce anomalías del sistema nervioso fetal.

METODOLOGÍA

Para la búsqueda de artículos, se utilizaron principalmente las bases de datos PubMed, M-Base, LILACS y Artemisa, ingresando las palabras MeSH term: «*Zika and microcephaly*» y los MeSH subheadings: «*pregnancy and fetus*», además de complementar la información del virus y las estadísticas en la página de la OMS. Se incluyeron estudios que describieran algún mecanismo de daño de ZIKV en el feto.

RESULTADOS

Posteriormente a la búsqueda de artículos en las bases de datos con los términos MeSH antes mencionados, se obtuvieron 610 artículos; de ellos, descartamos 580 debido a que no hablaban de lo que se quería; nos quedamos con 30 artículos, de los que desecharmos 20 tras su lectura por no encontrar datos específicos sobre lo que se buscaba. Así, se hizo una revisión de 10 artículos.

MECANISMO DE INFECCIÓN

ZIKV infecta principalmente a las mujeres embarazadas gracias a un vector (mosquito) infectado con el virus; la microcefalia en los fetos ocurre únicamente si la infección se presenta en el primer trimestre del embarazo, ya que en esta etapa se está formando el sistema nervioso

del producto.⁶ Al ser picada una mujer por un mosquito con el virus, el insecto rompe la continuidad de la epidermis y deja al ZIKV, que infecta a los queratinocitos y melanocitos. Así, comienza la infección de la mujer embarazada; el virus, al poco tiempo, llega con facilidad a la dermis, en donde las células de Langerhans lo fagocitan con el fin de lograr una protección inmunitaria; desafortunadamente —y al igual que en el VIH—, las células presentadoras de antígeno funcionan como transporte para el virus, lo que permite su diseminación por el cuerpo de la mujer, durante la cual éste llega por vía hemática al útero, en donde infecta al citotrofoblasto y al sincitiotrofoblasto. Las células de Hofbauer, con el fin de evitar la replicación viral y cumpliendo su función inmunológica, se multiplican y comienzan a generar ISG (genes estimuladores de interferones), mientras que el sincitiotrofoblasto también produce INF λ (interferones lambda) para inhibir la replicación viral y evitar que el virus llegue al producto. Sin embargo, cuando la carga viral es muy alta o existe alguna alteración inmunitaria para generar ISG e INF λ , el virus logra ingresar al feto.⁷ Una vez dentro del feto, el virus tiene un mayor tropismo por las células progenitoras neurales, principalmente por las células de la glía radial, gracias a que cuentan con un receptor de superficie llamado AXL, perteneciente a la familia TAM, el cual es sumamente afín al virus y por el cual el virus ingresa a la célula. Cabe mencionar que el receptor AXL también se localiza en los vasos sanguíneos y las células madre de la retina del producto, por lo que estos lugares son potenciales sitios para que el virus también le produzca daño.⁷⁻⁹ Una vez dentro de la célula de la glía radial, ZIKV activa y aumenta la función de los receptores tipo TLR-3 (toll 3), junto con la estimulación de caspasas 3 y 7, lo que lleva a un aumento de la inflamación y falta de proliferación celular por acción de los receptores TLR-3 y a un incremento de la apoptosis por parte de las caspasas; así, desregula la neurogénesis del feto mediante muerte y falta de proliferación celular, y le causa el desarrollo de microcefalia.⁸⁻¹⁰

CONCLUSIONES

ZIKV es un problema emergente de salud pública en el continente americano dada su fácil transmisión y las secuelas que puede traer al feto al ser picada una mujer durante el primer trimestre de su embarazo. La transmisión del virus dependiente de vector es la más común; utiliza las células de Langerhans para su diseminación por el cuerpo de la futura madre y llegar al feto. ZIKV tiene un gran tropismo por el receptor AXL

ubicado en las células progenitoras neurales, el cual se utiliza como medio de entrada del virus a la célula. Así, causa, por estimulación de TLR-3 y caspasas 3 y 7, la falta de proliferación y muerte celular, lo que lleva a desarrollar microcefalia.

REFERENCIAS

1. OMS. Enfermedad por el virus de Zika. Disponible en: <http://www.who.int/2016>. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>.
2. Behera BMAB. The mysterious Zika virus: adding to the tropical *Flavivirus* mayhem PMC2016. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105211/>.
3. OMS. Alerta epidemiológica, síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas 2015 [cited 2017]. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32404&lang=es.
4. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. Lancet Infect Dis. 2016; 16 (6): 653-660.
5. OMS. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome 2016 [cited 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>.
6. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: systematic review. PLoS Med. 2017; 14 (1): e1002203.
7. Olagnier D, Muscolini M, Coyne CB, Diamond MS, Hiscott J. Mechanisms of Zika virus Infection and Neuropathogenesis. DNA Cell Biol. 2016; 35 (8): 367-372.
8. Miner JJ, Diamond MS. Understanding how Zika virus enters and infects neural target cells. Cell Stem Cell. 2016; 18 (5): 559-560.
9. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. Science. 2016; 352 (6287): 816-818.
10. Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, Bramley JC, Morosky S, Marques ET Jr et al. Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. Cell Host Microbe. 2016; 19 (5): 705-712.