

Aspectos generales de los virus Dengue, Chikungunya y Zika

Autores

- Gioria, Verónica Viviana. Dra. en Ciencias Biológicas. Laboratorio de Virología. FBCB. UNL.
- Micheloud, Gabriela Analía. Dra. en Ciencias Biológicas. Laboratorio de Virología. FBCB. UNL.
- Berrón, Clara Inés. Dra. en Ciencias Biológicas. Laboratorio de Virología. FBCB. UNL.
- Claus, Juan Daniel. Dr. de la Universidad de Buenos Aires. Laboratorio de Virología. FBCB. UNL.

"Dengue", "Chikungunya" y "Zika" son términos que en los últimos tiempos, con más frecuencia de lo habitual, hemos escuchado en noticieros, leído en diarios y revistas y comentado en nuestros hogares, lugares de trabajo y de estudio. Si nos remontamos en el tiempo, el primero en ser descrito fue el virus Dengue (DENV), para el cual los reportes hacen referencia a epidemias acontecidas entre los años 1779 y 1780 en Asia, África y América del Norte. Casi dos siglos después, en forma prácticamente simultánea, se aislaron por primera vez los virus Chikungunya (CHIKV) y Zika (ZIKV). El primero de ellos, cuyo nombre proviene del idioma kimakonde que significa "doblarse" en alusión al aspecto encorvado de los pacientes debido a los dolores articulares, se aisló a partir de un brote en humanos ocurrido en el sur de Tanzania en 1952; el segundo, a partir de un mono Rhesus centinela febril en el bosque Zika de Uganda en 1947. Sin embargo, no fue hasta 1954 cuando se detectaron los primeros casos de enfermedad producida por ZIKV en humanos. Desde entonces, se han reportado brotes en la región tropical de África, el sudeste asiático y las islas del pacífico. Los virus DENV, CHIKV y ZIKV están incluidos en el conjunto de los denominados arbovirus, agentes etiológicos que son transmitidos por vectores artrópodos. Taxonómicamente, los virus DENV y ZIKV pertenecen a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Para el primero se conocen cuatro serotipos distintos pero estrechamente emparentados (DEN-1; DEN-2; DEN-3 y DEN-4). En tanto que, al CHIKV, se lo incluye en la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*. Los tres virus en cuestión presentan un genoma ARN de simple cadena de polaridad positiva, una envoltura lipídica y una cápside icosaédrica. Sus tamaños, que son similares, están comprendidos entre los 40 y los 70 nm. La transmisión de estos virus no se da de persona a persona por vía oral, respiratoria y/o sexual; a excepción del ZIKV donde ésta última vía de contagio sí es posible. Los intermediarios entre una persona infectada y una sana, son los mosquitos del género *Aedes* capaces de transmitir la infección por la picadura de la hembra. Hasta el momento, se han descrito más de 700 especies de mosquitos *Aedes*; sin embargo, solamente una parte son vectores probados de arbovirosis. Entre ellos se destacan las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, vectores de los virus en cuestión y de otros virus como Yellow Fever, Venezuelan Equine Encephalitis, West Nile y Japanese

Encefalitis, entre otros. Debido a la diseminación del mosquito *Ae. aegypti* a causa de los cambios climáticos y demográficos, al deterioro de la infraestructura sanitaria pública y a la falta de un control eficaz del insecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los considera un problema creciente para la salud pública. En América, actualmente, se reportan poblaciones de *Ae. aegypti* en el sur de los Estados Unidos, en México, en las Antillas, en América Central, en Colombia, Perú, Bolivia, Brasil, Ecuador, Argentina, Uruguay y Chile. El mosquito *Ae. albopictus*, conocido también con el nombre de mosquito tigre, se ha extendido desde Asia hasta África, América y Europa, probablemente debido al comercio internacional de neumáticos usados, ya que estos elementos suelen acumular agua de lluvia y los mosquitos depositan allí sus huevos. La alta probabilidad de contacto entre el hospedero y el vector transmisor infectado hacen que el número de personas afectadas sea cada vez mayor. Más aún si consideramos el desplazamiento de los hospederos de un extremo al otro del mundo gracias al tráfico aéreo, permitiendo que individuos infectados dispersen el agente etiológico en aquellos lugares donde está presente el insecto vector o bien mantengan relaciones sexuales sin protección en los próximos 6 a 8 meses luego de la infección con ZIKV. Para una prevención eficaz de éstas infecciones es importante conocer los hábitos de las distintas especies de mosquitos. *Aedes aegypti* se caracteriza por ser netamente doméstico, de actividad especialmente diurna, con radicación de criaderos en las viviendas y peridomicilios. Depósitos de agua sin tapa ubicados en construcciones y recipientes de todo tipo (baterías viejas, neumáticos en desuso, botellas, floreros, bebederos de mascotas, etc.) le sirven a esta especie para colocar sus huevos en las paredes del recipiente a nivel de la interfase agua-aire. Por su parte, *Ae. albopictus*, que es una especie originaria de la selva y de hábitos diurnos, se ha adaptado a entornos rurales, suburbanos y peridomésticos manteniendo una amplia variedad de criaderos, tanto en recipientes naturales como artificiales. Tales características lo transforman en un vector de difícil control e improbable eliminación. El ciclo de infección de los arbovirus en la hembra del mosquito *Aedes* comienza a nivel de las células epiteliales de su intestino medio luego de alimentarse de sangre humana infectada. Las partículas virales producidas en estas células son liberadas al hemocele migrando hacia algunos órganos del mosquito, entre ellos las glándulas salivales donde se establece una infección persistente con una replicación importante en éstas células convirtiéndose en verdaderos reservorios del virus. Finalmente, el ciclo se completa cuando la hembra infectada pica nuevamente a un humano sano para alimentarse, regurgitando saliva y virus hacia la sangre del hospedero. El virus circula y entra en contacto con células susceptibles, tales como células endoteliales de capilares, macrófagos, monocitos y otras células del sistema fagocítico mononuclear. En el hombre, la infección con el DENV puede ser asintomática o presentar síntomas similares a los gripales. Se debe sospechar que una persona padece dengue cuando aparece en forma abrupta fiebre elevada (40 °C) acompañada de dos de los siguientes síntomas: dolor de cabeza muy intenso, dolor detrás de los globos oculares, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de los ganglios linfáticos, erupciones cutáneas, leucopenia o plaquetopenia. Los síntomas se presentan al cabo de un periodo de incubación

de cuatro a diez días después de la picadura de un mosquito infectado y, por lo general, transcurren durante dos a siete días, seguidos de una recuperación completa. Sin embargo, en ciertas ocasiones, esta enfermedad evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal llamado dengue grave, también conocido con el nombre de dengue hemorrágico, ocasionado por la infección con cualquiera de los cuatro serotipos. Por ejemplo, hasta la década del ochenta en Tailandia los casos graves se registraron luego de la infección con el serotipo 2; tiempo después, casos de dengue hemorrágico fueron descritos en pacientes infectados con los serotipos 3 y 4. Una realidad distinta se presentó en Cuba, Venezuela y Brasil donde la enfermedad grave se registró en paciente re-infectados con algunas cepas serotipo 2 luego de tres o cuatro años de una infección primaria con el serotipo 1. La clínica del dengue grave se caracteriza por cursar con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves y, finalmente, falla multiorgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre tres y siete días después de la aparición de los primeros síntomas, siendo críticas las 24 a 48 horas posteriores. La asistencia médica es fundamental ante los primeros signos de inestabilidad hemodinámica para disminuir el riesgo de muerte. Los síntomas presentados por la infección con CHIKV o con ZIKV son similares a los advertidos para la infección con DENV; sin embargo, algunos de los síntomas permiten sospechar que se trata de una u otra. A diferencia de la infección con DENV, un síntoma característico de la fiebre de chikungunya son los intensos dolores musculares que en algunos pacientes pueden continuar por varios meses e inclusive años. En tanto que, la enfermedad ocasionada por ZIKV se presenta con un cuadro febril leve y sarpullido que comienza en la cara y luego se extiende al resto del cuerpo. Las consecuencias más grave la pueden sufrir aquellos niños por nacer cuyas madres se han infectado con este virus durante su embarazo. Diversos estudios han demostrado la estrecha relación entre la microcefalia y otros graves defectos cerebrales en fetos y la infección con este arbovirus. La microcefalia es una afección en la cual la cabeza del bebé es mucho más pequeña que lo esperado. Los niños con ésta malformación pueden tener una gama de problemas adicionales, entre los que se destacan las convulsiones, el retraso en el desarrollo, la discapacidad intelectual, la pérdida de la audición y problemas de la vista, entre otros. Otra complicación grave de la enfermedad producida por el ZIKV es el síndrome de Guillain-Barré en el que el sistema inmune del organismo ataca parte del sistema nervioso periférico. El síndrome puede afectar a los nervios que controlan los movimientos musculares así como los que transmiten la sensación de dolor, la temperatura o el tacto. Esto puede producir debilidad muscular y pérdida de la sensibilidad en las piernas o brazos. La mayoría de los casos, aun los más graves con parálisis de los músculos respiratorios, se recuperan totalmente aunque algunos pacientes siguen presentando debilidad muscular. La tasa de mortalidad oscila entre el 3 % y el 5 % como consecuencia de complicaciones respiratorias, septicemia, trombosis pulmonar o paro cardíaco. El método diagnóstico de infecciones por DENV, CHIKV y ZIKV dependerá de la situación epidemiológica de la región, de los antecedentes de viajes recientes a zonas afectadas (se entiende por viajes recientes a quince días previos al inicio

de los síntomas) y del momento de la toma de muestra. Para el caso del diagnóstico de DENV la determinación del antígeno NS1, el aislamiento viral y la detección molecular del genoma viral son las técnicas elegidas cuando la toma de muestra se lleva a cabo antes del quinto día de evolución de los síntomas. Cuando han transcurrido más de cinco días las pruebas serológicas de detección de anticuerpos serán las técnicas de elección. La detección de anticuerpos del tipo IgM o un aumento de cuatro veces o más de los niveles de IgG indican una infección reciente. Similar tratamiento se les realiza a las muestras de pacientes con indicios de infección por CHIKV o ZIKV. En los primeros días de los síntomas, cuando la viremia alcanza los mayores niveles, se opta por la técnica de biología molecular RT-PCR en tiempo real para detección del genoma viral o por el aislamiento viral. Más avanzada la infección, el diagnóstico se realiza a través de la determinación de los anticuerpos IgM e IgG. Entre finales de 2015 y principios de 2016 se aprobó en varios países donde DENV es endémico (México, Brasil, El Salvador y Filipinas) el uso de la primera vacuna producida por la farmacéutica francesa Sanofi Pasteur en personas de 9 a 45 años. La nueva vacuna, de marca comercial Dengvaxia[®], es efectiva contra los cuatro serotipos de DENV, no obstante resulta más eficaz contra los serotipos 3 y 4. En general, tiene una eficiencia del 60%, que aumenta considerablemente si el paciente estuvo expuesto con anterioridad al virus. En abril de 2016 la OMS recomendó el uso de la vacuna, no sólo en aquellos países donde el dengue es endémico, sino también en aquellas zonas donde la incidencia de la infección es superior al 50%. En cuanto a la profilaxis de la enfermedad producida por ZIKV, actualmente hay al menos 12 grupos trabajando en el desarrollo de una vacuna contra este agente etiológico. Todas las vacunas se encuentran en fases iniciales de desarrollo y la autorización de su comercialización podría tardar años. En similar situación se encuentra el desarrollo de una vacuna contra el CHIKV. La principal estrategia para la prevención de los tres virus que se mencionan en este artículo es la lucha antivectorial; controlando los mosquitos vectores del género *Aedes* se controla la transmisión de la infección. Esta tarea nos involucra a todos. Desde la eliminación de aquellos lugares que pueden actuar como criaderos de los mosquitos (recipientes con una mínima cantidad de agua y un poco de sombra) hasta la protección de los hogares manteniendo desmalezado el terreno alrededor de la vivienda e incorporando telas metálicas en las puertas y las ventanas. Por otra parte, para evitar las picaduras de los mosquitos se recomienda la utilización de repelentes preferentemente de larga duración, el uso de mosquiteros para cubrir las camas y la vestimenta de colores claros con mangas y pantalones largos sobre todo en las zonas endémicas. Tarea de los municipios y comunas es la puesta en marcha de métodos de vigilancia entomológica para prevenir la emergencia de brotes de enfermedades virales transmitidas por mosquitos. La vigilancia entomológica se emplea para determinar los cambios en la distribución del mosquito y así obtener mediciones relativas de su población a lo largo del tiempo. Por último, es fundamental el accionar de las autoridades sanitarias ante la sospecha, o confirmación, de un caso positivo de arbovirosis en un ciudadano. El operativo de bloqueo sanitario tiene como objetivo evitar la propagación del mosquito vector posiblemente infectado. Dado que el radio de

acción del *Ae. aegypti* es de aproximadamente 100 m a la redonda, se toma esta distancia como eje de trabajo para el bloqueo preventivo. Básicamente las medidas a llevar a cabo son el descacharrado en la vivienda del paciente y de las nueve manzanas circundantes, la fumigación intra y peridomiciliaria del lugar de residencia del paciente y peridomiciliaria en el resto de la zona que componen las nueve manzanas y la detección de casos febriles en la misma zona.

Bibliografía consultada:

- Alm, E. y col. One-step real-time RT-PCR assays for serotyping dengue virus in clinical samples. BMC Infectious Diseases. doi: 10.1186 (2015).
- Brathwaite Dick, O. y col. Review: The history of Dengue outbreaks in the Americas. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene 874 (4) 584 - 593 (2012).
- Chouin-Carneiro y col. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Americas to Zika virus. PLOS Neglected Tropical Diseases. doi: 10.1371 (2016).
- Cugola, F. y col. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. Nature 534, 267 - 271 (2016).
- Durbin, A. A Dengue vaccine. Cell 166, 1 (2016).
- Halstead, S. Dengue. The Lancet 370: 1644 - 1652 (2007).
- Rey, J. y col. Oviposition by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Influence of congeners and oviposition site characteristics. Journal of Vector Ecology 39 (1) 190 - 196 (2014).
- Solomon y col. Dengue and other emerging flaviviruses. The British Infection Society 42: 104 - 115 (2001).
- Tang, H. y col. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. Cell Stem Cell 18, 1 - 4 (2016).
- Weaver, S. y col. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. Antiviral Research 120: 32 - 39 (2015).
- Weaver, S. y col. Zika virus: history, emergence, biology and prospect for control. Antiviral Research 130: 69 - 80 (2016).