

Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del **Zika** y sus complicaciones

2016



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

Américas

Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Washington, D.C.
2016

Se publica también en inglés (2016) con el título:
Guideline for Zika virus disease and complications surveillance
ISBN 978-92-75-11894-8

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud.

Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones.
Washington, DC: OPS, 2016.

1. Control de Mosquitos. 2. Insectos Vectores. 3. Aedes. 4. Notificación de Enfermedad. 5. Brotes de Enfermedades. 6. Vigilancia en Salud Pública. I. Título.

ISBN 978-92-75-31894-2

(Clasificación NLM: QX 600)

© Organización Panamericana de la Salud, 2016. Todos los derechos reservados.

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes deberán dirigirse al Departamento de Comunicaciones a través de su página web (www.paho.org/permissions). El Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Desarrollo de la guía

Agradecimientos

Este documento fue elaborado con la colaboración de: **Guillermo Agosta** (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), **Ximena Aguilera** (Universidad del Desarrollo, Chile), **Francisco Javier Carod Artal** (Departamento de Neurología, Hospital Raigmore, NHS Highlands, Inverness, Reino Unido), **Pablo Barbero, María Paz Bidondo, Boris Groisman, Rosa Liascovich** (Ministerio de Salud de la Nación, Argentina), **Fernando Barros, César Victora** (Universidad Federal de Pelotas, Brasil), **Adriana Benavides Lara** (Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, Costa Rica), **Lorenzo Botto, Pierpaolo Mastroiacovo** (International Clearing House for Birth Defects -ICBD), **Wanderson Kleber de Oliveira** (Ministerio de Salud, Brasil), **Débora Diniz** (Instituto de Bioética, Brasil), **George Dimech** (Secretaría de Salud del Estado de Pernambuco, Brasil), **Lourdes García** (Ministerio de Salud de Panamá), **Gabriel González Rabelino** (Universidad de la República, Uruguay), **Paula Margarita Hurtado Villa** (Pontificia Universidad Javeriana, Colombia), **Jorge López Camelo** (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas -ECLAMC), **Kleber Luz** (Universidad Federal Do Rio Norte, Brasil), **Cindy Moore, Diana Valencia** (CDC/ONDIEH/NCBDDD), **María Mercedes Muñoz** (Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia), **Luis Querol Gutiérrez** (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, España), **Carlos Pardo-Villamizar** (Escuela de Medicina, Universidad de John Hopkins, Estados Unidos), **Arthur Phillips** (Ministerio de Salud, Barbados), **Paul Ricketts** (Ministerio de Salud y Ambiente, Dominica), **Alexander Rosewell** (Universidad de New South Wales, Australia).

Participaron de su redacción y revisión: **Sylvain Aldighieri, María Almirón, Haroldo Bezerra, Mónica Chiu, Thais Dos Santos, Gamaliel Gutiérrez, Tamara Mancero, Jairo Andrés Méndez Rico, Roberto Montoya, Pilar Ramón-Pardo, José Luis San Martín, Enrique Vázquez** (Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud), **Pamela Bravo, Desiree Pastor, María Cristina Pedreira, Gloria Rey-Benito** (Unidad de Inmunización Integral de la Familia), **Luis Andrés De Francisco** (Departamento de Familia, Género y Curso de Vida), **Bremen de Mucio, Pablo Durán, Rodolfo Gómez Ponce de León, Gerardo Martínez, Suzanne Serruya** (Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva –CLAP/SMR), **Daniel Bleed, Marcia Galdino Moreira, Guillermo Guibovich, Patricia Lima, María Roxane Salvatierra, Patricia Santa Olalla Peralta** (consultores de la Organización Panamericana de la Salud), **Stephane Hugonnet** (Departamento de Alerta y Respuesta, Organización Mundial de la Salud), **Joao Pires** (Oficina Regional de OMS para Europa).

Método para el desarrollo de la guía

En respuesta a la declaración de Emergencia de Salud Pública Internacional (ESPII) y las recomendaciones del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) convocó a una consulta de expertos de Países Miembros para que supervisara y garantizara el uso de la experiencia recogida durante el actual brote en los países de las Américas, las evidencias publicadas a nivel internacional y los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El proceso de elaboración y revisión se desarrolló en el mes de marzo de 2016, incluyendo la revisión del documento vía electrónica y una reunión presencial desarrollada del 28 al 30 de marzo del 2016, en Washington, D.C.

Declaración de intereses

Ningún conflicto de interés potencial ha sido identificado por parte de los colaboradores de esta guía. No se utilizaron fondos específicos para la elaboración y revisión de este documento.

Esta guía se elaboró con base en los datos probatorios actualmente disponibles. El documento podrá ser modificado y actualizado a la luz de la nueva información que pueda surgir.

Contenido

Abreviaturas y acrónimos	8
Introducción	9
Finalidad y alcance de esta Guía	10
Contexto de la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika	10
Descripción clínica	12
Definiciones de caso	13
Diagnóstico por laboratorio para la enfermedad por el virus del Zika	15
Selección y conservación de las muestras	18
Envío de las muestras por vía aérea al laboratorio de referencia	18
Vigilancia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) y otras complicaciones neurológicas	19
Descripción clínica del SGB y sus variantes	19
Vigilancia	20
Definiciones de caso	21
Diagnóstico por laboratorio de enfermedad por el virus del Zika asociado a SGB	23
Otras manifestaciones neurológicas	24
Vigilancia de síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika	25
Descripción clínica del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika	25
Objetivos de la vigilancia del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika	27
Definiciones de caso	28
Diagnóstico por laboratorio de infección por el virus del Zika asociado a síndrome congénito	30
Diagnóstico por laboratorio de infección por virus del Zika asociado a aborto y muerte fetal indicativos de infección congénita	31
Adaptación de la vigilancia según escenarios epidemiológicos	33
Vigilancia entomológica del <i>Aedes aegypti</i>	38
Vigilancia de la infestación	39
Vigilancia de la resistencia a insecticidas	40
Vigilancia de la eficacia de las intervenciones	40
ANEXOS	
Anexo 1. Aproximación diagnóstica al Síndrome de Guillain-Barré	42
Anexo 2. Indicaciones para toma y conservación de muestras según ensayo de laboratorio	44
Anexo 3. Vigilancia de Zika: Datos básicos para la notificación de casos	45
Anexo 4. Definiciones de caso	49
Referencias	53

Abreviaturas y acrónimos

ARN	Ácido ribonucleico
CCO	Circunferencia craneal occipitofrontal
CHIKV	Virus del chikungunya
CLAP	Centro Latinoamericano de Perinatología
DENV	Virus del dengue
ESPII	Emergencia de salud pública de importancia internacional
LCR	Líquido cefalorraquídeo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PRNT	Prueba de neutralización por reducción de placas
RT-PCR	Transcripción reversa-Reacción en cadena de la Polimerasa
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SMF	Síndrome de Miller-Fisher
SNC	Sistema nervioso central
ZIKV	Virus del Zika

Introducción

El virus del Zika (ZIKV) es un arbovirus del género flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente a otros virus, como los del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental. Es un virus ARN transmitido por mosquitos, principalmente del género *Aedes*, que se aisló por primera vez en 1947 de un mono Rhesus durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática ⁽¹⁾ en los bosques de Zika (Uganda). En 1968 se aisló por primera vez en seres humanos en Uganda y la República Unida de Tanzania ⁽²⁻⁵⁾. Posteriormente se han registrado brotes en África, Asia, el Pacífico Occidental y, más recientemente, en las Américas ⁽⁶⁻¹¹⁾.

Se ha documentado la transmisión sexual y vertical (materno-infantil) del virus en un número limitado de casos ⁽¹²⁻¹⁶⁾, así como transmisión por transfusión sanguínea ⁽¹⁷⁾. Si bien no hay pruebas de transmisión por leche materna, es posible que se dé, ya que se ha hallado ARN del virus en leche materna de mujeres que sufrieron la infección en el período alrededor del parto ⁽¹⁶⁾; más recientemente se publicó el hallazgo de partículas infecciosas ZIKV en leche materna ⁽¹⁸⁾.

Los síntomas de la enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 3 a 12 días y son similares a los de otras infecciones por arbovirus; incluyen erupción, fiebre, conjuntivitis, mialgia, artralgia, malestar y cefalea y suelen durar entre 4 y 7 días ⁽⁹⁻¹⁹⁾.

En un brote acaecido en la Polinesia Francesa en 2013 y 2014, se observó un incremento de casos de síndrome de Guillain Barre (SGB) asociados a la infección por el virus del Zika ⁽¹⁹⁻²⁰⁾ y recientemente, en las Américas, se ha asociado también a otras manifestaciones neurológicas ⁽²¹⁻²³⁾.

En octubre de 2015, las autoridades de salud del Brasil confirmaron un aumento de la prevalencia al nacimiento de microcefalia en la región del Nordeste del país, que coincidió temporalmente con un brote por el virus del Zika. Posteriormente, se describieron otras anomalías congénitas, insuficiencia placentaria, retraso en el crecimiento fetal y muerte fetal asociadas a la infección por el virus del Zika durante el embarazo ⁽²⁴⁻³²⁾. Este último evento llevó a que el 1° de febrero de 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) y recomendase intensificar las actividades de vigilancia e investigación sobre la relación entre los nuevos conglomerados de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, y la infección por virus del Zika ^(33, 34).

Finalidad y alcance de esta Guía

La presente Guía tiene por objeto orientar la puesta en marcha de la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika con base en la experiencia adquirida en la epidemia en curso en la Región de las Américas. En el documento se proporciona orientación general, aunque no exhaustiva, sobre las actividades de vigilancia. Corresponderá a cada país adaptarlo en función de su capacidad, contexto epidemiológico y características de su sistema de salud. Asimismo, se incluye una breve descripción clínica de la enfermedad, sus manifestaciones neurológicas y el síndrome congénito por el virus del Zika, según la información disponible, con el objeto de guiar la sospecha clínica necesaria para la notificación de casos. Se proponen definiciones de caso y procedimientos de detección y diagnóstico por laboratorio.

Si bien la Guía se concentra mayormente en la infección por Zika, introduce elementos para integrar la vigilancia con la de otras arbovirosis y enfermedades febriles exantemáticas y aborda el diagnóstico diferencial en el laboratorio. Este último tema seguramente deberá ampliarse en un futuro próximo.

Esta es una propuesta para poner en marcha en el ámbito nacional de cada país, que según el modelo de organización, deberá ajustarse para las diferentes esferas de sistema de salud (local, regional/intermedio y nacional).

La Guía tiene carácter provisional y se revisará y adaptará a medida que se avance en el conocimiento de la enfermedad y de la evolución de la epidemia en la Región.

Contexto de la vigilancia de la infección por el virus del Zika

El virus del Zika se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* y también se ha documentado la transmisión vertical, sexual y por transfusión sanguínea ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Tras la picadura del mosquito, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 3 a 12 días. La infección puede cursar de forma asintomática, o presentarse con una clínica moderada y con manifestaciones neurológicas.

La OPS/OMS presenta esta guía en un momento crucial de incidencia inesperada de algunas arbovirosis. En solo dos años, el panorama epidemiológico de las arbovirosis se ha transformado de uno dominado mayoritariamente por los cuatro serotipos del dengue a otro en el que la carga de enfermedad se comparte entre ellos y el chikungunya y el Zika, además de pequeños brotes de otros arbovirus, como el de las fiebres Mayaro y del Nilo Occidental y la fiebre amarilla.

Como resultado de esos cambios, es necesario adaptar los sistemas de vigilancia. En el futuro habrá que apuntar hacia la vigilancia integrada de arbovirosis, en la que -sin dejar de lado la importancia de la clínica para detectar casos sospechosos- se reconozca un protagonismo del laboratorio cada vez mayor y se afiancen las actividades para mantener un monitoreo sistemático de vectores.

La vigilancia del Zika debe formar parte del sistema nacional de vigilancia y considerar los sistemas existentes de vigilancia de otras arbovirosis, como dengue y chikungunya, y de las enfermedades que constituyen el diagnóstico diferencial, entre ellas, la parálisis flácida, el sarampión y la rubéola.

Objetivos de la vigilancia

Según corresponda a la situación epidemiológica del país, la vigilancia deberá:

- detectar tempranamente casos importados en una zona o territorio sin presencia del mosquito vector;
- detectar tempranamente la introducción o la presencia de conglomerados de casos de infección por Zika en una zona o territorio donde esté presente el mosquito vector, pero en el cual no se haya documentado su transmisión por vectores anteriormente;
- caracterizar la situación epidemiológica y dar seguimiento al brote a partir de la detección de la transmisión local y monitorear la circulación del virus, considerando la presencia de otras arbovirosis endémicas;
- detectar eventos inusuales, por ejemplo, una presentación clínica o un modo de transmisión diferente de la infección por el virus del Zika;
- detectar la aparición y evolución temporal de manifestaciones neurológicas;
- determinar la prevalencia al nacimiento de anomalías congénitas, especialmente las del sistema nervioso central (SNC), como la microcefalia, e investigar esa y otras afecciones, al igual que la posible relación potencial entre ellas y una infección anterior por el virus del Zika de la madre;
- contribuir al conocimiento de la enfermedad, sus complicaciones y secuelas, a fin de respaldar la toma de medidas de prevención, tanto primaria y secundaria como terciaria, dado que se trata de una enfermedad emergente de la que se conoce solo parcialmente su historia natural y carga de enfermedad.

Vigilancia de la enfermedad por virus del Zika

A continuación figura una breve descripción clínica de la enfermedad con el fin de orientar la sospecha clínica necesaria para la notificación de casos. También se describen los procedimientos de detección de casos y diagnóstico por laboratorio. En otras secciones del documento se aborda la vigilancia de las manifestaciones neurológicas y el síndrome de infección congénita por el virus del Zika.

Descripción clínica

La enfermedad por el virus del Zika (ICD10: A92.8) tiene un inicio súbito, con exantema que habitualmente es de tipo maculopapular; a menudo, aunque no siempre, se acompaña de fiebre de baja intensidad (< 38,5 °C). El exantema tiene una evolución céfalo-caudal (cabeza, tronco y miembros superiores e inferiores, frecuentemente palmar y plantar, que en su fase de convalecencia puede producir descamación laminar). Una característica marcada del exantema es la presencia de prurito, que muchas veces interfiere en las actividades diarias del paciente e, incluso, dificulta el sueño⁽³⁵⁾.

Habitualmente se presenta hiperemia conjuntival no purulenta. Rara vez se detecta adenopatía o adenomegalia y, si eso ocurre, afecta los ganglios retroauriculares^(32, 36, 37).

En algunos casos se observa compromiso articular, habitualmente en forma de poliartralgia con edema periarticular, bilateral y simétrico. A diferencia de los casos de infección por el virus del Chikungunya, el dolor en los casos de enfermedad por el virus del Zika tiende a ser menor y no es incapacitante. Al examen físico se puede observar la presencia de un leve edema articular, aunque sin hiperemia ni calor local. Las articulaciones de las manos y las muñecas son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de las rodillas y los tobillos^(37, 38).

Pueden presentarse también otras manifestaciones, como cefalea, mialgia, náusea, diarrea y vómitos. En las infecciones por el virus del Zika, no se han observado casos de alteración hemodinámica, como en las formas graves de los casos de dengue^(32, 36, 37).

Compromiso del sistema nervioso

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer durante la fase aguda de la infección o después de ella. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la complicación neurológica más frecuente, bien en su forma clásica o en algunas de sus variantes (como por ejemplo, el síndrome de Miller-Fisher). Aunque menos frecuentes, otras manifestaciones son encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria y alteraciones de nervios craneales⁽¹⁹⁻²³⁾.

Definiciones de caso

Estas definiciones de caso son provisionales y fueron elaboradas con base en datos preliminares obtenidos durante el curso de la epidemia en la Región de las Américas; podrán ser objeto de modificación posterior, según avance el conocimiento de la enfermedad y del agente etiológico.



Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika

Paciente que presente exantema* **y** al menos **dos o más** de los siguientes signos o síntomas:

- fiebre, generalmente $<38,5^{\circ}\text{C}$
- conjuntivitis (no purulenta/ hiperémica)
- artralgias
- mialgia
- edema periarticular

* habitualmente maculopapular y pruriginoso



Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika en áreas sin casos autóctonos y sin presencia de vectores para la transmisión del virus

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika; **y**

- que en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika o con presencia de vectores; **o**
- tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika o con presencia de vectores.



Caso probable de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** presente también anticuerpos IgM anti-ZIKV, sin hallazgos de laboratorio que indiquen infección por otros flavivirus.



Caso confirmado de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** que cuente con confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus del Zika, es decir, presencia de:

- ARN o antígeno del virus del Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, orina, saliva, tejidos o sangre entera); **o bien**
- anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos **y** prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT90) para ZIKV a títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces más altos que para otros flavivirus¹; y exclusión de otros flavivirus ; **o**
- en fallecidos², se realiza detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia, fresco o en parafina, o detección específica de antígeno viral a partir de tejido de la autopsia mediante prueba inmunohistoquímica.

¹ Se realiza la prueba a aquellos casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos.

² Diferentes a muerte fetales y abortos que se discuten en el capítulo siguiente.

Diagnóstico por laboratorio para la enfermedad por el virus del Zika



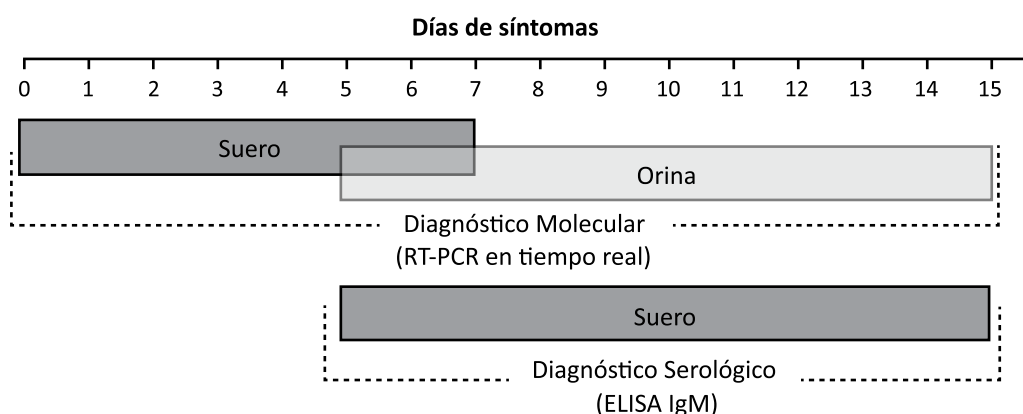
Detección virológica (algoritmos A y B)

Tipo de muestra: suero u orina (5 a 7 cc colectado en tubo seco).

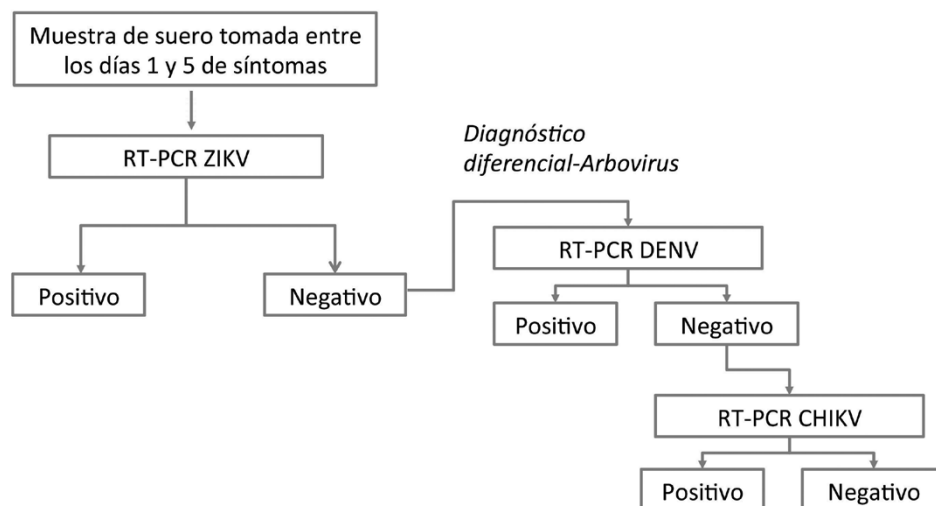
Si bien el periodo de viremia no está aún plenamente establecido, el virus se ha detectado en suero con mayor frecuencia hasta el quinto día de iniciados los síntomas y, en algunos casos, hasta el séptimo día. Por otro lado, en algunos casos se ha podido detectar altas cargas virales en orina durante un tiempo prolongado de la fase aguda ⁽³⁸⁾. Por ello y para mejorar la sensibilidad del diagnóstico, se recomienda tomar muestra de suero simultáneamente con muestra de orina (máximo hasta el 15° día) para su procesamiento por RT-PCR ⁽³⁹⁾ (Figura 1).

En una gran proporción de casos los síntomas iniciales pueden pasar desapercibidos o los pacientes consultar tardíamente, con lo cual disminuyen las oportunidades de tomar muestras biológicas.

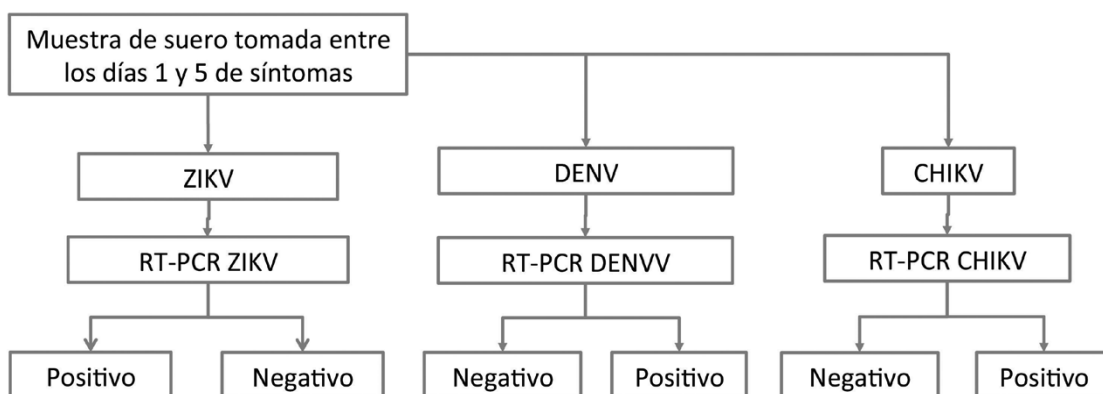
Figura 1. Indicaciones para el diagnóstico, según día de inicio de los síntomas y tipo de muestra.



A. Algoritmo para la confirmación virológica de casos sospechosos de infección por ZIKV en áreas donde circulan otros arbovirus



B. Algoritmo para la confirmación virológica de casos sospechosos de infección por ZIKV en áreas donde circulan otros arbovirus (PCR múltiplex).





DetECCIÓN SEROLÓGICA (ALGORITMO C)

Tipo de muestra: suero (5 a 7 cc colectado en tubo seco)

Para el diagnóstico serológico se recomienda la técnica de ELISA para detectar anticuerpos IgM específicos contra ZIKV a partir del sexto día de inicio de los síntomas. El diagnóstico a partir de una única muestra de suero en fase aguda es presuntivo, por lo que se recomienda tomar una segunda muestra una a dos semanas después de la primera, con el fin de mostrar seroconversión (negativo a positivo) o incremento hasta cuatro veces del título de anticuerpos (con una prueba cuantitativa).

Si bien la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT) tiene mayor especificidad en la detección de anticuerpos neutralizantes (IgG), se ha documentado reacción cruzada con otros flavivirus, especialmente dengue, fiebre amarilla y fiebre del Nilo Occidental ⁽⁴⁰⁾. Además, la prueba de PRNT es relativamente compleja y toma mucho tiempo. A la fecha, no existen estuches comerciales (validados formalmente) para la determinación de ZIKV por PRNT y no es fácil obtener los reactivos necesarios.

Interpretación de los resultados obtenidos por serología

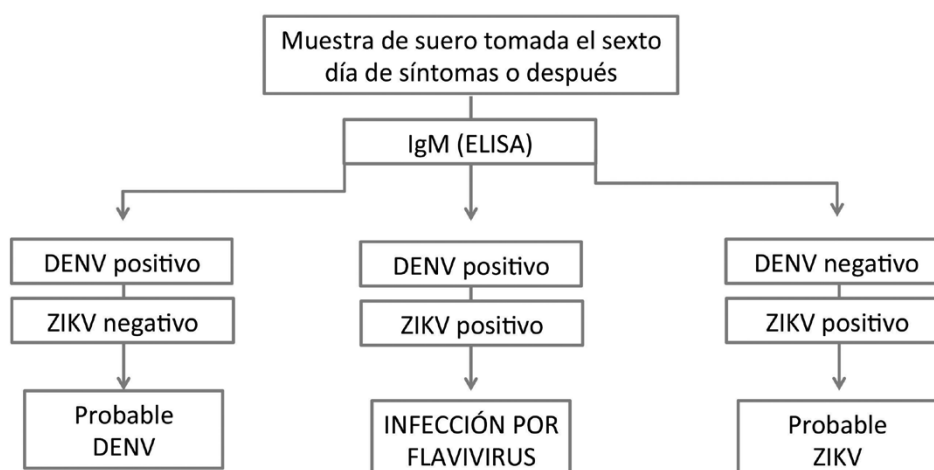
En caso de infecciones primarias (primera infección con un flavivirus) los anticuerpos no han mostrado reacción cruzada con otros virus genéticamente relacionados. Sin embargo, el suero de individuos con historia de infección por otros flavivirus (especialmente dengue, fiebre amarilla, -incluido el virus vacunal-, y virus del Nilo Occidental) puede presentar reacción cruzada en esas pruebas. Esto se aplica tanto a la detección de IgM por ELISA como por la técnica de anticuerpos neutralizantes por PRNT ^(39, 40).

Por esta razón y como parte del diagnóstico diferencial, se recomienda realizar en paralelo la determinación de IgM (ELISA) para dengue y para Zika. Asimismo y dónde se encuentre disponible, la PRNT utilizando diferentes flavivirus (dengue, fiebre amarilla y otros según el perfil epidemiológico del país) será útil para complementar el diagnóstico de Zika, si se demuestra un título de anticuerpos neutralizantes hasta cuatro veces más alto en comparación a los otros virus ^(39, 41, 42).

En esos casos los criterios clínicos y epidemiológicos son fundamentales para la interpretación de los resultados. Por ejemplo, si se trata de un caso de síndrome de Guillain-Barré con resultado positivo a infección por flavivirus (DENV y ZIKV positivo) habrá que tener en cuenta que el SGB posterior a una infección por dengue es inusual, por lo tanto, el resultado apuntaría a una infección por ZIKV.

Sin embargo, en casos donde ZIKV constituye la primera infección por flavivirus, (por ejemplo, recién nacidos o en zonas donde no se ha descrito la circulación del virus del dengue u otros flavivirus) la detección de IgM (ELISA) o de anticuerpos neutralizantes es específica y sugestiva de infección reciente por ZIKV.

C. Algoritmo para detección serológica en casos sospechoso de infección por ZIKV en áreas donde circulan otros arbovirus.



Selección y conservación de las muestras

- Las muestras se mantendrán refrigeradas (4 °C a 8 °C) si es que se van a procesar (o enviar a un laboratorio de referencia) en un plazo de 48 horas.
- Las muestras se congelarán (-10 °C a -20 °C) cuando se vayan a procesar pasadas las primeras 48 horas o un plazo de no más de siete días.
- Las muestras se mantendrán congeladas (-20 °C a -70 °C) si es que se van a procesar después de una semana. La muestra se conserva adecuadamente durante largos periodos.

Envío de las muestras por vía aérea al laboratorio de referencia

Al mandar muestras a los laboratorios de referencia, habrá que:

- garantizar la cadena de frío con hielo seco o, de no disponer de él, con geles refrigerantes (utilizar siempre triple empaque);
- enviar durante las primeras 48 horas de obtenida la muestra;
- empacar las muestras originales, etiquetarlas (si se utiliza hielo seco) y documentarlas como categoría B, y
- enviar siempre la ficha clínica y epidemiológica completa.

Vigilancia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) y otras complicaciones neurológicas

Como se señaló anteriormente, las manifestaciones neurológicas pueden aparecer durante la fase aguda o en la convalecencia de la infección por el virus del Zika. Hasta el momento se ha descrito el SGB como la complicación neurológica más frecuente, bien en su forma clásica o en algunas de sus variantes (como por ejemplo, el síndrome de Miller-Fisher) ⁽¹⁹⁻²³⁾.

Descripción clínica del SGB y sus variantes

En su forma típica, el síndrome de Guillain-Barré se presenta como parálisis muscular ascendente, progresiva, simétrica, subaguda, que alcanza su máximo en cuatro semanas y se acompaña de ausencia de reflejos. En muchos casos puede estar precedido de historia de infección ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Se estima que la incidencia anual del SGB oscila entre 0,4 y 4,0 casos por 100 000 habitantes. En América del Norte y Europa la enfermedad es más común entre adultos de sexo masculino y su incidencia aumenta de manera constante con la edad. Entre 3,5 y 12% de los pacientes fallece por complicaciones durante la fase aguda ⁽⁴⁴⁾.

En un estudio realizado a partir del brote en la Polinesia Francesa se pudo documentar la relación entre SGB e infección anterior por ZIKV; incluso se obtuvo información sobre las características clínicas y neurofisiológicas de los casos, que principalmente se presentaron en la forma de neuropatía aguda axonal motora. Con base en esos resultados, se estima que el riesgo de SGB es 0,24 por 1 000 infecciones por virus del Zika, partiendo de una tasa de ataque de 66% en la población general ⁽²⁰⁾.

El SGB clásico clínicamente constituye una parálisis flácida aguda, que puede afectar las cuatro extremidades, con o sin compromiso de los pares craneales. En la actualidad, el SGB es considerado un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes, que abarca el síndrome de Miller-Fisher y variantes motoras, sensitivas, sensitivo-motoras o disautonómicas puras. El síndrome de Miller-Fisher se caracteriza por oftalmoplegia, ataxia y ausencia de reflejos. Pueden existir otras variantes asimétricas o focales, como las formas paraparéticas, faríngeo-cérvico-braquial y bulbar ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾.

En las formas típicas, la debilidad comienza distalmente en las extremidades inferiores. Los pacientes presentan dificultad para deambular, subir escaleras o levantarse de una silla. Posteriormente, la debilidad motora puede extenderse a los brazos. Pueden surgir alteraciones de la sensibilidad, como parestesias, disestesias

o hipoestesia. La presencia de dolor (neuropático, radicular o musculoesquelético) es común. A veces el SGB puede progresar y afectar los nervios faciales y producir compromiso bulbar y de la musculatura respiratoria. Un porcentaje importante de pacientes puede necesitar ingreso a una unidad de cuidados intensivos debido a complicaciones respiratorias y disautonomía (arritmias cardíacas o cambios de presión arterial) ⁽⁴⁷⁾.

El SGB es un diagnóstico clínico. El análisis de líquido cefalorraquídeo permite detectar disociación albúmino-citológica (incremento de proteínas en ausencia de pleocitosis: < 50 leucocitos por microlitro), hallazgo que contribuye a la certeza diagnóstica. Los estudios electrofisiológicos pueden ayudar en el pronóstico y la caracterización de los subtipos (polirradiculoneuritis desmielinizante aguda, forma axonal motora, entre otros) ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾ (Véase también el anexo 1).

Se recomienda tomar la historia clínica completa y hacer un examen neurológico detallado para todos los pacientes con sospecha de SGB. La historia clínica debe incluir información sobre enfermedades anteriores, factores desencadenantes y progresión de los síntomas neurológicos.

Este es un cuadro poco común en los niños, para los cuales se recomienda un abordaje neurológico más detallado.

VIGILANCIA

Los principales objetivos de la vigilancia de SGB son:

- Establecer la línea de base de las complicaciones neurológicas.
- Estudiar la incidencia y tendencia de las complicaciones neurológicas.
- Detectar e investigar todos los casos nuevos de SGB y sus variantes.
- Investigar cualquier aumento de la incidencia de casos de SGB o de síndromes neurológicos que no puedan ser explicados por otras causas.
- Contribuir a la atención clínica apropiada de los casos para disminuir la morbimortalidad asociada al SGB.

La vigilancia deberá abarcar las siguientes actividades:

- Revisión de las fuentes de información existentes (registros, datos de hospitales de referencia y otros) para establecer la incidencia de base del SGB.
- Monitoreo de la dispensación y uso de inmunoglobulina, como indicador indirecto del aumento de la incidencia del SGB.
- Revisión de los datos de vigilancia de la parálisis flácida aguda, que podrían servir de marcador indirecto del SGB.

Definiciones de caso

La OMS recomienda el empleo de los criterios de Brighton ^(44,45) para establecer la definición de caso del SGB en la vigilancia epidemiológica³. La certeza diagnóstica se clasifica en tres niveles (tabla 1), a partir de hallazgos clínicos al inicio de cuadro y la disponibilidad para realizar análisis de LCR y estudios neurofisiológicos.



Caso de SGB en que se sospecha asociación a la infección por el virus del Zika⁴

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje reciente a un área con presencia de vectores para el virus del Zika, **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje reciente⁵ a un área de circulación de vectores para el virus del Zika;

y que

presente los siguientes signos y síntomas (nivel 3 de los criterios de Brighton [Cuadro 1]):

- debilidad bilateral y flácida de los miembros; **y**
- reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes en los miembros con debilidad; **y**
- enfermedad monofásica; intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 horas y 28 días; y posterior fase de meseta clínica; **y**
- ausencia de una causa alternativa que justifique la debilidad.



Caso de SGB con asociación confirmada a la infección por el virus del Zika

Caso sospechoso de SGB asociado a la infección por virus del Zika **y** con confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus del Zika.

³ El nivel de certeza diagnóstica de la clasificación de Brighton no debería ser considerado como un criterio para decidir tratamiento.

⁴ Se propone el Nivel 3 de certeza diagnóstica

⁵ Se debe considerar que el antecedente de viaje reciente es por un periodo más prolongado que en los casos de enfermedad por virus del Zika. En la Polinesia, los cuadros de SGB se iniciaron en promedio 6 días después (rango 4-10) del cuadro clínico de la infección.

En el cuadro 1 se enumeran los criterios de Brighton de certeza diagnóstica para SGB ⁽⁴⁴⁾.

Cuadro 1. Criterios de Brighton para la definición de caso de síndrome de Guillain-Barré

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad bilateral y flácida de los miembros; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad bilateral y flácida de los miembros; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad bilateral y flácida de los miembros; y
<ul style="list-style-type: none"> • Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; y
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica; y
<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; y 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad.
<ul style="list-style-type: none"> • Disociación citoalbumínica (es decir, elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/μl); y 	<ul style="list-style-type: none"> • Cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/μl (con o sin elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio); O BIEN 	
<ul style="list-style-type: none"> • Datos electrofisiológicos compatibles con SGB. 	<ul style="list-style-type: none"> estudios electrofisiológicos compatibles con SGB en caso de que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de los resultados 	

* LCR = Líquido cefalorraquídeo



Diagnóstico por laboratorio de ZIKV asociado a SGB

El diagnóstico de la infección por ZIKV de un paciente con SGB puede realizarse según los criterios descritos para la infección viral. Si se trata de un caso de SGB con resultado positivo a la prueba de detección de flavivirus (IgM DENV y ZIKV positivo, algoritmo C, anterior), habrá que tener en cuenta que es mucho menos frecuente encontrar SGB después de una infección por dengue, por lo tanto, sería altamente sugestivo de infección por ZIKV.

Usualmente, la sospecha de un síndrome neurológico se da fuera del período de viremia; no obstante, se recomienda intentar la detección viral en suero o en orina mediante RT-PCR, así como la detección de anticuerpos IgM en muestra de suero por ELISA.

También puede realizarse el análisis virológico (RT-PCR) y la detección de anticuerpos IgM (ELISA) contra ZIKV en muestra de líquido cefalorraquídeo obtenida por indicación médica para el diagnóstico del síndrome neurológico (Anexo 2, muestras recomendadas).

Habrá que notificar al nivel de vigilancia correspondiente:

- Todo aumento en la incidencia de SGB.
- Todos los casos de SGB en los que se ha confirmado la infección por el virus del Zika. La información podrá actualizarse después de la notificación inicial.

Además, se notificará semanalmente el número total de casos de SGB hospitalizados en la semana anterior y el número de ellos con sospecha o confirmación de infección por virus del Zika.

Otras manifestaciones neurológicas

A pesar de que se han descrito otras manifestaciones neurológicas en casos clínicos aislados (encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria y alteraciones de los pares craneales) ^(22,23), en la actualidad no se dispone de suficiente información epidemiológica acerca de la incidencia real de tales cuadros. El diagnóstico de esas manifestaciones neurológicas requiere una evaluación clínica cuidadosa; asimismo, se aconseja consultar a especialistas de centros de referencia, teniendo en cuenta tanto la infección por virus del Zika así como otras etiologías posibles.

Siempre que un paciente que resida o haya viajado a zonas con circulación de ZIKV presente un cuadro clínico que afecta el sistema nervioso central habrá de considerarse la infección por el virus del Zika como diagnóstico diferencial, al igual que en el caso de parejas sexuales de viajeros que hayan tenido relaciones sexuales sin protección.

Para los pacientes en los que se confirmen otras complicaciones neurológicas (encefalitis, miелitis, compromiso de pares craneales múltiples, entre otros) asociadas a una infección por el virus del Zika, se recomienda la misma modalidad de vigilancia y notificación que para el SGB.

Vigilancia de síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

En el momento inicial de la emergencia de salud pública de importancia internacional declarada en febrero de 2016 se hizo hincapié en la necesidad de intensificar la vigilancia de la microcefalia asociada con el virus del Zika y se recomendó establecer una definición de caso.

La rápida generación de datos probatorios a partir de investigaciones estimuladas por la emergencia llevó a ampliar el abordaje inicial, para incluir un conjunto de signos y síntomas de anomalías congénitas de recién nacidos de madres expuestas a infección por Zika que pasan a constituir un síndrome ^(16, 24-32). Durante la consulta de expertos clínicos realizada en Washington D.C. del 23 al 25 de enero de 2016, como parte de la elaboración del documento "Instrumento para la detección clínica de pacientes con sospecha de arbovirosis", se proporcionó información no publicada sobre los detalles clínicos de dicho síndrome ⁽³⁵⁾.

La caracterización del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika es problemática, dada la poca especificidad del cuadro clínico de esa infección, las brechas de conocimiento sobre su espectro clínico y la evolución clínica de la enfermedad, así como de la definición de microcefalia, entre otros.

A esa dificultad se suman limitaciones en la disponibilidad de instrumentos y técnicas apropiadas para medir la circunferencia craneal occipitofrontal o CCO (perímetro cefálico) y determinar precisamente la edad gestacional al nacer; además está la falta de costumbre entre muchos profesionales de la salud de usar referencias poblacionales adecuadas. La variación por sexo y edad gestacional de las medidas antropométricas, entre ellas la circunferencia craneal occipitofrontal, requieren el uso de referencias demográficas para su estandarización.

El éxito de la vigilancia del síndrome congénito del virus del Zika depende de la aplicación de procedimientos operativos normalizados y la participación activa del personal de salud.

Descripción clínica del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika⁶

El síndrome actualmente descrito incluye la presencia de microcefalia, con otros signos tales como desproporción cráneo-facial así como otras desproporciones antropométricas, cuero cabelludo redundante con rugosidades, hipertonía o espasticidad, irritabilidad, crisis epilépticas ^(16, 51).

⁶ Esta caracterización es preliminar y está sujeta a cambios en la medida que más evidencia esté disponible.

Se presenta un amplio espectro de alteraciones del sistema nervioso central y articulares (26-32, 49-56).

En algunos casos se comprobó hipoplasia cerebral, así como hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso. Es característica la presencia de calcificaciones cerebrales (principalmente corticales y subcorticales), alteraciones de los ventrículos cerebrales, anomalías de la fosa posterior y lisencefalia, así como anormalidades auditivas y visuales, tales como hipoacusia central, alteraciones pigmentarias focales de la retina y atrofia coriorretiniana, predominantemente en el polo posterior, especialmente en la mácula e hipoplasia del nervio óptico (51-55).

El compromiso articular entre los recién nacidos puede ser secundario al compromiso grave del sistema nervioso central o a una acción directa del virus del Zika en los tejidos articulares y óseos. Tal daño varía desde un pie torcido, hasta malformaciones graves de manos y pies (artrogriposis) (50-52).

También se ha notificado un aumento del número de abortos espontáneos y muertes fetales, que presentaron otras alteraciones asociadas a la infección por virus del Zika que aún no se comprenden, como hipoplasia pulmonar (56).

Microcefalia

La microcefalia se define por una circunferencia occipitofrontal por debajo de -2 desviaciones estándar de la media de la población de referencia según edad y sexo.

Las referencias del Estudio Internacional de Crecimiento Fetal y de Prematuros (Intergrowth 21st)⁷, de reciente publicación, otorgan mayor precisión a la evaluación de microcefalia en los recién nacidos prematuros o a término. Por tanto, se recomienda que los países adopten esta nueva referencia, que actualmente está siendo revisada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para utilizarla correctamente, se requiere contar con datos fidedignos sobre la edad gestacional (a partir de la ecografía del primer trimestre del embarazo o fecha de la última menstruación).

Ante un recién nacido a término del que no se dispone de información fiable sobre la edad gestacional, se recomienda utilizar las referencias del Estudio Multicéntrico sobre el Patrón de Crecimiento de la OMS⁸. Para medir la CCO se recomienda el uso de la cinta desarrollada por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP).

⁷ https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/articles/newbornsize.pdf

⁸ <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>

Objetivos de la vigilancia del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

Los principales objetivos de la vigilancia del síndrome congénito posiblemente asociado a virus del Zika son:

- Establecer la línea de base y monitorear la prevalencia al nacimiento del síndrome congénito por infección del virus del Zika y su tendencia, con la microcefalia como evento trazador.
- Investigar cualquier aumento de la prevalencia al nacimiento de casos de microcefalia u otras condiciones asociadas.
- Detectar e investigar todos los casos nuevos de malformaciones congénitas (incluida la microcefalia) que no se expliquen por otras causas conocidas.
- Detectar la presencia de infección en los recién nacidos de embarazadas que hayan sido incorporadas al seguimiento por detección del virus del Zika.

Recomendaciones

Para el diseño y puesta en marcha de un subsistema de vigilancia de síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika y con base en la experiencia obtenida en los países de la Región, se recomienda:

- diseñar un subsistema ad hoc específicamente para la detección de recién nacidos con síndrome congénito y abortos o muertes fetales en lugares con riesgo de circulación del virus del Zika. Tal subsistema deberá sustentarse con las fuentes de información existentes (registros, datos de hospitales de referencia y otros);
- integrar ese subsistema al sistema de vigilancia del país y habilitar una base de datos –como parte del sistema de información en uso- en la que se pueda recoger y acceder a la información que se genere;
- en países donde la vigilancia corriente no permita monitorear la tendencia de la incidencia de microcefalia, establecer o reforzar la vigilancia basada en eventos. Para ello se requiere sensibilizar y guiar el trabajo de ecografistas, obstetras y hospitales maternoinfantiles sobre la notificación de los casos que cumplen los criterios de microcefalia;
- definir a priori los instrumentos de recolección de datos, el procedimiento y circulación de la notificación, de consolidación de las bases de datos y el plan de análisis. También habrá que definir la forma de difundir la información (soporte, estructura, contenido, frecuencia) y sus cuadros de salida, que habrán de ser claros, coherentes en el tiempo y dirigidos a la comunicación de riesgo;
- planificar el control de calidad de los datos (incompletos, faltantes, incorrectos, duplicados). Generar protocolos de revisión de los datos y su control a diario, ya sea de manera automatizada o manual, y
- definir los elementos que permitan la identificación de los casos, garantizando a la vez su carácter confidencial.

Definiciones de caso

Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika



Caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika

Recién nacido vivo que presente

- microcefalia (medida de circunferencia craneal occipitofrontal por debajo de -2 desviaciones estándar a las 24 horas después de nacer, según referencias estandarizadas⁹ de acuerdo a edad gestacional y sexo), o
- alguna malformación congénita del sistema nervioso central;

y cuya madre, durante el embarazo,

- haya tenido antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika, o
- haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika.



Caso de síndrome congénito probable de estar asociado a la infección por el virus del Zika

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika; **y**

- presente alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras posibles causas conocidas; o
- cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.

⁹ https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/articles/newbornsize.pdf



Caso de síndrome congénito confirmado de estar asociado a la infección por el virus del Zika

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika; **y** en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus del Zika, independiente de la detección de otros agentes.

Aquellos países con zonas de circulación de vectores y que tengan la capacidad, podrían ampliar la vigilancia a otras malformaciones congénitas descritas anteriormente (especialmente del sistema nervioso central, auditivas y visuales), que podrían estar asociadas a la infección por el virus del Zika, y estudiar en esos casos la presencia del posible agente causal.

Observación

La medición circunferencia craneal occipitofrontal debe realizarse o confirmarse a las 24 horas del nacimiento. Si el alta se da antes de las 24 horas, la medición debe realizarse antes de la salida de la unidad de salud. Se volverá a medir la CCO preferentemente durante la primera semana de vida, como parte del control de desarrollo y crecimiento del niño. Esta información deberá reenviarse al servicio de vigilancia local. Si la medida se toma después de la primera semana, es necesario usar las tablas de referencia del crecimiento correspondiente a la edad y el sexo.

Al medir el perímetro cefálico evitar el redondeo a centímetros, registrar siempre un decimal.



Diagnóstico por laboratorio de infección por el virus del Zika asociado a síndrome congénito

El diagnóstico de infección por ZIKV en mujeres embarazadas puede hacerse según los criterios descritos anteriormente. Además, como ya se ha descrito la transmisión vertical de la infección, es importante dar seguimiento estricto tanto a la madre como al recién nacido ^(16, 27-29, 31-32, 50-56).

Se ha demostrado que, durante la infección intrauterina por ZIKV, el material genético viral puede detectarse durante un periodo prolongado mediante

técnicas moleculares ⁽⁵¹⁾. Por esa razón, se recomienda tratar de detectar el virus en el suero, tanto del recién nacido como de la madre o en el cordón umbilical (Anexo 2). Asimismo y, dado que la posibilidad de una infección anterior por flavivirus es baja, la detección de anticuerpos IgM contra ZIKV en suero del recién nacido (en ausencia de IgM para otros flavivirus) constituye un hallazgo importante que señala infección intrauterina.

Cuando se sospecha infección congénita, son obligatorios los exámenes de laboratorio para determinar la presencia de infección congénita por citomegalovirus, herpes simple, rubéola, VIH, toxoplasmosis y sífilis. Las pruebas de detección de infección intrauterina por virus del Zika están en desarrollo, pero se espera contar con pruebas serológicas que permitan mostrar exposición al virus.

Aborto o muerte fetal asociado a la infección por el virus del Zika



Aborto o muerte fetal con sospecha de asociación a la infección por el virus del Zika

Producto de un aborto o muerte fetal de una gestante que durante el embarazo haya presentado exantema, **y que**

- tenga antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus del Zika; **o**
- haya tenido relaciones sexuales sin protección durante el embarazo con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus del Zika.



Aborto o muerte fetal con confirmación de asociación a la infección por el virus del Zika

Todo caso sospechoso en el que se confirme la infección por el virus del Zika a partir de muestras de sangre u orina de la gestante o púérpera o de tejidos del producto de aborto o muerte fetal.



Diagnóstico por laboratorio de infección por virus del Zika asociado a aborto y muerte fetal indicativos de infección congénita

En casos de aborto y muerte fetal se debe obtener una muestra de suero (si es posible) para detección de anticuerpos IgM (ELISA) y, en cualquier caso, garantizar una muestra de tejido (cerebro, riñón, hígado, o diferentes cortes de tejido indiferenciado). Asimismo, se recomienda analizar paralelamente muestras de suero de la madre para determinar la presencia de anticuerpos IgM (Véase el anexo 2).

Por otra parte, si se dispone de una muestra de líquido amniótico (obtenida por indicación médica para el diagnóstico de otros síndromes) ella puede utilizarse para la detección molecular por PCR (véase anexo 2).

Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito



Sospecha de transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que no cumpla con los criterios de la definición de caso sospechoso de síndrome congénito asociado al virus del Zika, **y** cuya madre haya sido clasificada como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por el virus del Zika durante el embarazo.



Caso probable de transmisión vertical sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de infección del virus Zika por transmisión vertical **y** en cuya muestra de sangre de cordón haya sido detectada IgM anti-ZIKV por ELISA o ARN del virus por PCR.



Caso confirmado de transmisión vertical sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de infección del ZIKV por transmisión vertical y en cuya muestra de suero haya sido detectada IgM anti- ZIKV por ELISA*.

** Cuando se disponga de un resultado positivo de ARN del virus por PCR, puede tratarse de una transmisión perinatal y no vertical, y se recomienda un siguiente análisis por serología.*

Adaptación de la vigilancia según escenarios epidemiológicos

En esta guía para la Región de las Américas se consideran cuatro panoramas epidemiológicos, adaptados de la propuesta de la OMS¹⁰:

- Zonas con **transmisión epidémica** del virus del Zika
- Zonas con **transmisión endémica** del virus del Zika
- Zonas **sin** casos autóctonos y **con** presencia de vectores del virus del Zika
- Zonas **sin** casos autóctonos y **sin** presencia de vectores del virus del Zika.

En este momento, los países de las Américas se encuentran en una fase de transición epidemiológica en relación con el virus del Zika debido a su reciente introducción en el continente.

En algunos países se pueden dar dos o tres de esos panoramas en diferentes áreas geográficas, por lo que la estrategia de vigilancia que se ponga en marcha deberá contemplar esa diversidad de contextos. Para efectos de esta guía, una zona geográfica puede ser un país, territorio, estado, departamento, provincia o cualquier otra subdivisión geográfica.



Zonas con transmisión epidémica del virus del Zika

El sistema de vigilancia debe concentrarse en monitorear la tendencia geográfica y temporal del ZIKV y de otros arbovirus que circulen en la zona (por ejemplo, dengue, chikungunya, fiebre del Nilo Occidental). Deberá realizarse el esfuerzo de monitorear conjuntamente la tendencia de todas las arbovirosis. Para ello habrá que:

- caracterizar los casos de enfermedad por virus del Zika y su espectro clínico, incluida la determinación de complicaciones;
- monitorear las complicaciones neurológicas y las anomalías congénitas, según lo indicado en secciones anteriores de esta Guía;
- estudiar los linajes del virus circulante, cuando se cuente con la capacidad de hacerlo;
- contemplar la vigilancia vectorial, y

¹⁰ <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/surveillance/en/>

- detectar la transmisión del ZIKV por vías que no sean la vectorial (por ejemplo, transmisión sexual y transfusiones de sangre).

Para las áreas geográficas donde ya se haya establecido la circulación local del virus se recomienda confirmar por laboratorio una fracción de los casos sospechosos detectados en una semana (idealmente, 10%).

Además, se recomienda hacer exámenes de laboratorio a:

- toda embarazada con cuadro clínico sospechoso;
- todo paciente que presente alguna manifestación neurológica;
- personas con cuadro clínico sospechoso con enfermedades concomitantes o de edad avanzada;
- todo recién nacido con microcefalia u otra anomalía congénita del sistema nervioso central, independientemente de los antecedentes de infección de la madre;
- todo producto de aborto, muerte fetal y recién nacido de madre con antecedente de sospecha o confirmación de infección por ZIKV, y
- todo caso fallecido con sospecha de infección por ZIKV.

Todo caso sospechoso, probable o confirmado debe notificarse de forma individualizada al nivel de vigilancia correspondiente, con la frecuencia que defina el sistema nacional. En el anexo 3 figura un listado de los datos básicos del paciente que deberían ser parte de los instrumentos de notificación.

En aquellos países o territorios en los que únicamente se implementa la vigilancia sindrómica habrá que fortalecer la vigilancia del síndrome febril indiferenciado y del síndrome febril exantemático¹¹, y adicionalmente evaluar la posibilidad de implantar la vigilancia del síndrome exantemático.



Zonas con transmisión endémica del virus del Zika

En las Américas no se ha declarado aun ningún área de transmisión endémica. Hay zonas que han presentado una primera ola de brotes epidémicos y se está a la expectativa de lo que ocurra en los próximos meses.

Cuando se trate de ese panorama epidemiológico, los Estados Miembros podrían considerar la vigilancia centinela, con el fin de notificar semanalmente los casos sospechosos de arbovirosis en forma agregada y los casos

¹¹ Tomar en cuenta que un porcentaje de los casos de enfermedad por virus del Zika no presentan fiebre.

atendidos en los sitios centinela designados, en forma individualizada. En una fracción de los casos sospechosos detectados en sitios centinela habrá que realizar pruebas de laboratorio para confirmar el agente causal.



Zonas sin casos autóctonos y con presencia de vectores del virus del Zika

El sistema de vigilancia habrá de concentrarse en:

- detectar e investigar conglomerados de casos de enfermedad exantemática, teniendo en consideración los diagnósticos diferenciales;
- investigar a viajeros con clínica compatible con infección por ZIKV que retornan de lugares donde se sabe que circula el virus¹²;
- monitorear las complicaciones neurológicas y las anomalías congénitas, según se define en las secciones correspondientes de esta Guía, y
- detectar la transmisión del ZIKV por vías que no sean la vectorial (por ejemplo, transmisión sexual y por transfusión de sangre).
- Confirmar por laboratorio la infección por virus del Zika en los siguientes casos:
 - todo caso que cumpla con la definición de caso sospechoso de enfermedad por ZIKV, incluidas las embarazadas, independientemente de su historia de viaje;
 - todo paciente que presente alguna manifestación neurológica (SGB, encefalitis y mielitis, entre otras);
 - todo recién nacido con microcefalia u otra anomalía congénita o alteración estructural funcional del sistema nervioso central, independientemente de los antecedentes de infección de la madre;
 - todo aborto, muerte fetal y recién nacido de madre con sospecha o confirmación de infección por ZIKV;
 - toda defunción con sospecha de ZIKV.

Todo caso sospechoso, probable o confirmado debe notificarse de forma individualizada al nivel de vigilancia correspondiente, con la frecuencia que defina el sistema nacional.

En aquellos países o territorios en los que únicamente se lleva a cabo vigilancia de síndromes, habrá que fortalecer la vigilancia del síndrome febril indiferenciado y del síndrome febril exantemático¹³, y evaluar la posibilidad de implantar la vigilancia del síndrome exantemático.

¹² A fin de mejorar la capacidad de captación, y si el sistema de atención lo permite, una posible estrategia es alentar a la población a notificar por sí misma, en caso de presentar síntomas compatibles con enfermedad por virus del Zika.

¹³ Tomar en cuenta que un porcentaje de los casos de enfermedad por virus del Zika no presenta fiebre.



Zonas sin casos autóctonos y sin presencia de vectores del virus del Zika

El sistema de vigilancia debe concentrarse en:

- detectar y monitorear los casos importados de enfermedad por virus del Zika, especialmente en grupos con riesgo de presentar complicaciones, como el de mujeres gestantes.
- detectar la transmisión de ZIKV por vías que no sean la vectorial (por ejemplo, sexual, transfusión de sangre).
- confirmar por laboratorio la infección por virus del Zika en los siguientes casos:
 - persona con cuadro clínico compatible con la definición de caso y antecedente de viaje a áreas con transmisión conocida o con presencia del vector;
 - persona con antecedente de relación sexual sin protección con pareja que haya viajado a área con transmisión conocida o con presencia del vector;
 - recién nacido de madre con antecedente de infección por virus del Zika o de viaje a áreas donde el virus esté circulando¹⁴; los recién nacidos con anomalías congénitas compatibles con infección por ZIKV están en este grupo;
 - pacientes que presenten alguna manifestación neurológica (SGB, encefalitis y mielitis) y tengan antecedente de viaje a áreas con transmisión conocida o con presencia del vector o antecedente de relación sexual sin protección con persona con los citados antecedentes de viaje.
 - Todo aborto y muerte fetal en el que la madre cumpla con la definición de caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por el virus del Zika¹⁵.

Todo caso sospechoso, probable o confirmado debe notificarse de forma individualizada al nivel de vigilancia correspondiente, con la frecuencia que defina el sistema nacional.

¹⁴ Deberá también considerarse la historia de viaje de la pareja sexual de la madre durante la gestación.

¹⁵ Esta orientación podrá revisarse en función de la evolución de la epidemia (en el país). La prueba de laboratorio solo debe realizarse cuando el país ha planificado la oferta de un paquete diferencial de atención al niño, independientemente de la presencia de lesiones.

Con el fin de mejorar la capacidad de detección y estimular la notificación por los afectados, las autoridades de salud pública deberán proporcionar información sobre los síntomas de la infección por ZIKV al viajero que se dirija a lugares con transmisión activa del virus.

Vigilancia entomológica del *Aedes aegypti*

La vigilancia entomológica es el proceso sistemático, continuo, ordenado y planificado de recolección de información sobre los vectores de enfermedades y su entorno, para describir, analizar, evaluar, interpretar y tomar las decisiones relacionadas con el control del vector. La vigilancia entomológica, junto con la vigilancia de la enfermedad, permite tomar las medidas de control apropiadas. Por lo tanto, es necesario disponer de datos sólidos de referencia para emprender acciones racionales de control. La vigilancia entomológica es un componente de la vigilancia epidemiológica. Es más, se trata de una actividad esencial del control de los vectores y es necesario realizarla tanto en la temporada seca como en la lluviosa; deberá abarcar las fases inmadura y adulta del vector.

La consideración de este componente está dirigida exclusivamente a la vigilancia del mosquito *A. aegypti*, que de acuerdo con la información existente es el principal vector del ZIKV y otros arbovirus. Por la complejidad de la vigilancia del vector, si en el futuro surgiera información que indicara que hay otros vectores potenciales del ZIKV, sería necesario ajustar esta guía y ampliar su alcance.

Objetivos de la vigilancia entomológica

La vigilancia entomológica tiene los siguientes objetivos principales:

- conocer la presencia del vector en un área geográfica;
- conocer la densidad de las poblaciones de vectores;
- determinar las áreas de mayor riesgo entomológico, incluyendo la evaluación de mosquitos infectados;
- identificar los principales criaderos y los más productivos,
- determinar el grado de resistencia del vector a los insecticidas, y
- apoyar las actividades de monitoreo de la calidad y eficacia de las intervenciones realizadas.

Además, la vigilancia entomológica sirve de apoyo a la comunicación y movilización social necesarias para las medidas de control físico de los criaderos de mosquitos que deberán tomar los individuos y familias en sus hogares y locales de trabajo y estudio. La cuantificación precisa de esos elementos permitirá tomar buenas decisiones y aplicar estrategias apropiadas para el control del vector o bien la prevención de la enfermedad.

Definición de áreas con y sin infestación por *A. aegypti*

Las zonas de vigilancia se pueden clasificar según el grado de infestación por *A. aegypti* en áreas:



Áreas con infestación por *A. aegypti*

Con presencia de todos los estadios del mosquito *A. aegypti* en viviendas y/o sitios públicos.



Áreas sin infestación por *A. aegypti*

Donde no se encuentra ninguno de los estadios del vector y cuentan con un sistema de vigilancia mediante ovitrampas, larvitrapas o búsqueda activa de los diferentes estadios del mosquito.

Vigilancia de la infestación

Para medir el grado de infestación por *A. aegypti* se han descrito varios indicadores que utilizan muestreos de los diferentes estadios del ciclo de vida del vector. A continuación se describen los indicadores y procedimientos según su utilidad.

El *índice de adultos*, bien se hayan capturados en trampas o por búsqueda activa, provee la mejor información para medir el riesgo epidemiológico de transmisión de los diferentes arbovirus, como dengue, chikungunya o Zika, al igual que información sobre la densidad y sus fluctuaciones. Sin embargo, el muestreo de mosquitos adultos actualmente presenta dificultades operativas.

Determinar la *proporción de mosquitos adultos infectados* con arbovirus, permite no solo disponer de información sobre los virus que circulan en una población, sino también puede servir como sistema de alerta y vigilancia de brotes o epidemias.

La utilización de *ovitrampas* es un método sensible y económico para detectar la presencia de *A. aegypti* cuando las infestaciones son bajas y las muestras larvianas generalmente son improductivas. Las ovitrampas han mostrado ser especialmente útiles para detectar tempranamente nuevas infestaciones en zonas donde se había eliminado el mosquito o a las cuales aún no había llegado. Esas trampas de oviposición son útiles para la vigilancia en puertos y aeropuertos internacionales de entrada que, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional, deben permanecer libres de mosquitos en cualquier estadio (huevos, larvas, pupas o adultos).

La *cuantificación de pupas* por persona o por área es uno de los métodos para señalar qué recipientes son los más productivos para producir mosquitos adultos. El método consiste en contar el número total de pupas en diferentes clases de recipientes en una comunidad determinada. La recopilación de datos demográficos permite establecer la relación entre la cantidad de pupas (que son representativas de los mosquitos adultos) y el número de personas en la comunidad.

El método más usado en la vigilancia es el muestreo de larvas. Sin embargo, la información que genera este tipo de muestreo puede no reflejar la población de mosquitos adultos, por lo tanto, su utilidad es limitada. En este método se inspeccionan los recipientes para detectar la presencia de larvas del mosquito, pupas y restos de larvas y pupas. Dependiendo de los objetivos de la inspección, la búsqueda se puede dar por terminada tan pronto se encuentren larvas de *Aedes* o continuar hasta que se hayan examinado todos los recipientes. Los indicadores que se calculan regularmente para registrar el grado de infestación con larvas de *A. aegypti* son el índice de depósitos positivos, índice de casa y el índice de Breteau ⁽⁵⁷⁾.

Vigilancia de la resistencia a insecticidas

La vigilancia de la resistencia a los insecticidas se refiere a la evaluación de la respuesta de las poblaciones locales de *A. aegypti* a los insecticidas usados regularmente para su control. Esa vigilancia debe ser sistemática y periódica, lo cual es esencial para mantener la calidad de las intervenciones de control y evitar el riesgo de selección de mosquitos resistentes en las poblaciones de vectores ⁽⁵⁸⁾.

Vigilancia de la eficacia de las intervenciones

Para la mayoría de los procedimientos de evaluación entomológica, se aplican las mismas técnicas que para la vigilancia ⁽⁵⁷⁾.

Para evaluar el resultado de las fumigaciones espaciales tipo ultra bajo volumen (ULV) empleado en situaciones de emergencia para disminuir rápidamente las poblaciones de vectores adultos, se deben utilizar jaulas de ensayo biológico y dispositivos de medición del tamaño de las gotas del material nebulizado para verificar su penetración en sitios expuestos y ocultos dentro y alrededor de las viviendas. Sin embargo, la mortalidad de los mosquitos en las jaulas no refleja necesariamente la mortalidad en la población natural de mosquitos, por lo que se pueden usar los métodos descritos anteriormente para la vigilancia de la infestación.

Cuando se utilice el rociamiento con insecticidas de acción residual de las superficies de reposo del mosquito *Aedes*, se requiere vigilar la duración del insecticida y su eficacia. Eso se realiza exponiendo mosquitos a las superficies rociadas, utilizando los conos y procedimiento de la OMS para la evaluación entomológica del rociamiento residual ⁽⁵⁹⁾.

La evaluación de la aplicación de larvicidas, medidas de control biológico o eliminación de los criaderos de mosquitos puede hacerse directamente con técnicas normalizadas de encuestas larvales y ensayos biológicos ⁽⁵⁷⁾.

Habrá que tener en cuenta que la calidad de las aplicaciones depende de que los equipos se calibren óptima y periódicamente, de que se evalúe la calidad de los insecticidas y larvicidas y de que se sigan rigurosamente las normas para la aplicación de los insecticidas o larvicidas.

Anexos

Anexo 1. Aproximación diagnóstica al Síndrome de Guillain-Barré

Hallazgos clínicos requeridos

- Debilidad progresiva de extremidades
- Hiporreflexia o arreflexia

Hallazgos clínicos sugestivos

- Progresión rápida de la sintomatología, estabilización del déficit en menos de 4 semanas (90%)
- Relativa simetría
- Síntomas sensitivos y motores
- Afectación de pares craneales (más frecuentemente facial bilateral)
- Disfunción autonómica (arritmias, hipotensión postural, hipertensión arterial, síntomas vasomotores) que pueden ser fluctuantes
- Inicio de la recuperación tras 2-4 semanas de estabilización

Laboratorio (LCR)

Disociación albúmino-citológica

Otros estudios sugeridos

- Se recomienda realizar estudios serológicos para VIH
- Otros análisis de laboratorio para identificar etiologías posibles en función de la epidemiología local (esquistosomiasis, *Campylobacter jejuni*, enterovirus, arbovirus)

Estudio electrofisiológico

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda:

- Disminución de las velocidades de conducción motora
- Latencia motora distal prolongada
- Aumento de la latencia de la onda F
- Bloqueos de conducción
- Dispersión temporal

Forma axonal motora:

- Ausencia de hallazgos electrofisiológicos sugestivos de desmielinización

Hallazgos que ofrecen dudas al diagnóstico

- Marcada y persistente asimetría de la debilidad
- Alteración inicial o persistente del control de esfínteres
- Presencia de pleocitosis (>50 leucocitos /mm³ en LCR) y/o presencia de polimorfo-nucleares
- Presencia de nivel sensitivo medular (sugestivo de mielitis).

Hallazgos que descartan el diagnóstico

- Historia previa de exposición a neurotóxicos (organofosforados, metales pesados, disolventes y otros)
- Alteración del metabolismo de las porfirinas
- Historia de infección diftérica reciente
- Diagnóstico definitivo de poliomielitis
- Diagnóstico de botulismo

Diagnóstico diferencial de un síndrome clínico de debilidad rápida y progresiva

- **Sistema nervioso central ***
Encefalitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria, síndrome compresivo/inflamatorio/isquémico de tronco de encéfalo o médula cervical
- **Neurona motora**
Poliomielitis, atrofia muscular espinal
- **Raíces nerviosas y nervios periféricos**
Difteria, porfiria, parálisis hipocaliémica, neuropatía del paciente crítico
- **Unión neuromuscular**
Miastenia gravis, botulismo
- **Músculo**
Polimiositis, rabdomiolisis aguda, miopatía del paciente crítico.

** No se requieren estudios de neuroimagen para diagnosticar un SGB. Sin embargo en aquellos pacientes en que se sospeche un compromiso del sistema nervioso central se deberían llevar a cabo.*

Anexo 2. Indicaciones para toma y conservación de muestras según ensayo de laboratorio

Muestras para vigilancia de SGB y otras manifestaciones neurológicas

Muestra	Días tras inicio de síntomas	Cantidad	Medio de transporte	Condiciones de transporte	Conservación >1 semana	Ensayo de laboratorio
Suero	1 a 5	5-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Suero	5 a 7	5-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR + ELISA IgM
Suero	7 en adelante	0,5-1mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	ELISA IgM
Orina	5 a 15	5-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
LCR**		0,5 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR + ELISA IgM

** Bajo indicación médica para diagnóstico de enfermedad neurológica

Muestras para síndrome congénito y / o casos fatales

Muestra	Cantidad	Medio de transporte	Condiciones de transporte	Conservación >1 semana	Ensayo de laboratorio
Suero de la madre	5-7 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Sangre de cordón	0,5-1mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Placenta	3 x 3 cm (aprox)	Formol tamponado	4 °C - Rt*	4 °C - Rt*	Inmunohistoquímica
Placenta	3 x 3 cm (aprox)	Solución salina	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Cordón umbilical (tejido)		Formol tamponado	4 °C - Ta*	4 °C - Rt*	Inmunohistoquímica
Cordón umbilical (tejido)		Saline solution	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Suero recién nacido	0,5-1mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
LCR recién nacido**	0,5 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
sangre total de la madre	5-7 mL	EDTA, otros	4 / 8 °C	4 °C	Bioquímica, otros
Sangre total recién nacido	2-5 mL	EDTA, otros	4 / 8 °C	4 °C	Bioquímica, otros
Tejido***	3 x 3 cm (aprox)	Formol tamponado	4 °C - Ta*	4 °C - Rt*	Inmunohistoquímica
Tejido***	3 x 3 cm (aprox)	Solución salina	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR

* Temperatura ambiente

** Bajo indicación médica por sospecha de síndrome neurológico

***Casos fatales: Cerebro, hígado, riñón, otros

Anexo 3. Vigilancia de Zika: Datos básicos para la notificación de casos

A continuación se describen los datos básicos recomendados para la notificación de la vigilancia de Zika. Los países pueden complementar los datos sugeridos y adaptarlos a sus requerimientos específicos. La información que contiene es la básica necesaria para desarrollar las acciones del sistema de vigilancia. Se sugiere que los instrumentos para la investigación sean complementarios y específicos para cada definición de caso.

Estos datos pueden formar parte de una modalidad de vigilancia universal caso a caso, pero pueden ser adaptados por los países que estén implementando un sistema de vigilancia integrado o de vigilancia basada en síndromes. La oportunidad de la notificación debe ser definida por cada país dependiendo del escenario epidemiológico. Es importante que cada país tenga en cuenta los requerimientos de notificación que ha definido el RSI para el Centro Nacional de Enlace.

Sección 1: Información general

Identificación de paciente

- Nombre
- Edad
- Sexo
- Dirección

Diagnóstico

- Enfermedad por el virus del Zika (sospechoso/probable/confirmado)
- SGB asociado a infección por el virus del Zika (sospechoso/confirmado)
- Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika (sospechoso/probable/confirmado).
- Aborto o Muerte fetal asociado a infección por el virus del Zika
- Transmisión vertical de virus Zika sin síndrome congénito

Identificación del notificador: nombre, datos de contacto. Teléfono, correo electrónico. Establecimiento que notifica.

Sección 2: Información relevante para el diagnóstico notificado (considerar sección correspondiente)

Enfermedad por el virus del Zika

- Fecha de inicio de exantema
- Factor de riesgo
 - Residente de área donde está presente el vector/ viajero/pareja sexual
- Clasificación Inicial del caso (sospechoso/probable/confirmado)
- Características relevantes del paciente:
 - Embarazada si/no (semana de gestación)
 - Hospitalizado si/no Lugar:
 - Fallecido si/no
- Diagnóstico de laboratorio
 - PCR: Tipo de muestra (suero, sangre, orina) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra (día/mes/ año).
 - Serología IgM anti-Zika: Tipo de muestra (suero) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada (si/no) resultado (positivo, negativo, pendiente).
 - En fallecidos: Detección molecular del genoma viral en tejido de autopsia (si/no/no realizado/pendiente). Detección específica de antígeno viral en tejido de autopsia por prueba de inmuno-histoquímica.

SGB asociado a infección por el virus del Zika

- Factor de riesgo. Residente de área donde está presente el vector/ viajero/pareja sexual
- Fecha de inicio de síntomas neurológicos
- Clasificación según criterios de Brighton (1/2/3)
- Antecedente de exantema previo (si/no) fecha (día/mes/ año):
- Clasificación Inicial del caso (sospechoso/confirmado)
- Características relevantes del paciente:
 - Embarazada si/no (semana de gestación)
 - Hospitalizado si/no Establecimiento:
 - Fallecido si/no
 - Comorbilidad: VIH (si/no) Diabetes (si/no) dolencia autoinmune (si/no), otra
- Diagnóstico de laboratorio
 - PCR: Tipo de muestra (suero, sangre, orina, LCR) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra (día/mes/año)
 - Serología IgM anti-Zika: Tipo de muestra (suero, LCR) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada (si/no) resultado (positivo, negativo, pendiente).

Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

- Condición final del producto (nacido vivo/muerte fetal)
- Identificación del RN, edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer
- Información de la gestante
 - Factor de riesgo. Residente de área donde está presente el vector/ viajero/ pareja sexual
 - Antecedente de exantema de la gestante (si/no) fecha (semana gestación o trimestre gestación)
 - Embarazo de termino (si/no)
 - Fecha de fin del embarazo (día/mes/año)
- Clasificación inicial del Síndrome congénito (sospechoso/probable/confirmado)
 - Microcefalia (si/no), perímetro cefálico: en centímetros (con un decimal redondear)
 - Calcificaciones intracraneales (si/no/no disponible) detectado pre/natal o post nacimiento)
 - Otra alteración morfológica intracraneal (si/no/no disponible) detectado pre/natal o post nacimiento).
 - Otros defectos congénitos (si/no) ¿Cuáles?: (campo abierto)
- Apoyo diagnóstico y pruebas de laboratorio
 - PCR: Tipo de muestra (suero, sangre de cordón, orina, LCR, liquido amniótico) Resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra
 - Serología IgM anti-Zika: Tipo de muestra (suero, LCR, liquido amniótico) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra. -Prueba de neutralización realizada (si/no) resultado (positivo, negativo, pendiente).
 - Autopsia clínica (si/no)
 - Histopatología tipo de muestra (tejido de ...). Resultado (positivo, negativo, pendiente o no realizado). Fecha de toma de muestra (día/mes/año)

Aborto o Muerte Fetal asociado a infección por el virus del Zika

- Condición final del producto (aborto/muerte fetal)
- Información del producto de gestación: edad gestacional semanas, peso (gramos)
- Información de la gestante
 - Factor de riesgo. Residente de área donde está presente el vector/ viajero/ pareja sexual
 - Antecedente de exantema de la gestante (si/no) fecha (semana gestación o trimestre gestación)
 - Fecha de fin de la gestación (día/mes/año)
- Clasificación inicial del caso (sospechoso/confirmado)

- Apoyo diagnóstico y pruebas de laboratorio
 - Gestante:
 - PCR Tipo de muestra: (suero, sangre, orina). Resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra.
 - Serología IgM anti-Zika: Tipo de muestra (suero, LCR, líquido amniótico) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada (si/no) resultado (positivo, negativo, pendiente).
 - Producto
 - PCR Tipo de muestra: (tejido, sangre). Resultado (positivo, negativo, pendiente o no realizado). Fecha de toma de muestra (día/mes/año).
 - Autopsia clínica (si/no)
 - Histopatología tipo de muestra (tejido: identificar). Resultado (positivo, negativo, pendiente o no realizado). Fecha de toma de muestra (día/mes/año)

Transmisión vertical de virus Zika sin síndrome congénito

- Condición final del producto (nacido vivo/muerte perinatal)
- identificación del RN, edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer
- Información de la gestante
 - Factor de riesgo. Residente de área donde está presente el vector/ viajero/ pareja sexual
 - Clasificación del caso de Zika en la madre (sospechoso/probable/confirmado)
 - Fecha del cuadro clínico de Zika (semana gestación o trimestre gestación)
 - Embarazo de termino (si/no)
 - Fecha de fin del embarazo (día/mes/año).
- Clasificación inicial de la transmisión vertical (sospechoso/probable /confirmado)
 - Otros defectos congénitos, distintos al síndrome congénito (si/no) ¿Cuáles?: (campo abierto)
- Apoyo diagnóstico y pruebas de laboratorio
 - PCR: Tipo de muestra (sangre de cordón, suero, LCR, líquido amniótico). Resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra
 - Serología IgM anti-Zika: Tipo de muestra (sangre de cordón, suero, LCR, líquido amniótico) resultado positivo, negativo, pendiente o no realizado. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada (si/no) resultado (positivo, negativo, pendiente).
 - Autopsia clínica (si/no)
 - Histopatología tipo de muestra (tejido: identificar). Resultado (positivo, negativo, pendiente o no realizado). Fecha de toma de muestra (día/mes/año)

Anexo 4. Definiciones de caso

Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika

Paciente que presente exantema* **y** al menos **dos o más** de los siguientes signos o síntomas:

- Fiebre, generalmente $<38,5^{\circ}\text{C}$
- Conjuntivitis (no purulenta/ hiperémica)
- Artralgias
- Mialgia
- Edema periarticular

* *habitualmente maculopapular y pruriginoso*

Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika en áreas sin casos autóctonos y sin presencia de vectores para la transmisión del virus

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika; **y**

- que en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika o con presencia de vectores; **o**
- tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika o con presencia de vectores.

Caso probable de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** presente también anticuerpos IgM anti-ZIKV, sin hallazgos de laboratorio que indiquen infección por otros flavivirus.

Caso confirmado de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** cuente con confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus del Zika, es decir, presencia de:

- RNA o antígeno del virus del Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, orina, saliva, tejidos o sangre entera); **o bien**
- anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos y prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT90) para ZIKV a títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; **y** exclusión de otros flavivirus¹⁶; **o**
- en fallecidos¹⁷, detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia, fresco o en parafina, o detección específica de antígeno viral a partir de tejido de la autopsia mediante prueba inmunohistoquímica.

¹⁶ Se realiza la prueba a aquellos casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos

¹⁷ Diferentes a muerte fetales y abortos que se discuten en capítulo siguiente

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociado a la infección por el virus del Zika

Caso de SGB sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje reciente a un área con presencia de vectores para el virus del Zika, o
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje reciente a un área de circulación de vectores para el virus del Zika;
- y que presente los siguientes signos y síntomas (nivel 3 de los criterios de Brighton):
- Debilidad bilateral y flácida de los miembros; y
- Reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes en los miembros con debilidad; y
- Enfermedad monofásica; intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 horas y 28 días; y posterior fase de meseta clínica; y
- Ausencia de una causa alternativa que justifique la debilidad.

Caso de SGB confirmado de estar asociado a la infección por virus del Zika

Caso sospechoso de SGB asociado a la infección por virus del Zika y con confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus del Zika.

Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

Caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika

Recién nacido vivo que presente

- microcefalia (medida de circunferencia craneal occipitofrontal por debajo de -2 desviaciones estándar a las 24 horas después de nacer, según referencias estandarizadas¹⁸ de acuerdo a edad gestacional y sexo), o
- alguna malformación congénita del sistema nervioso central; y cuya madre, durante el embarazo,
- haya tenido antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika, o
- haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika.

Caso de síndrome congénito probable de estar asociado a la infección por el virus del Zika

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika; y

¹⁸ https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/articles/newbornsize.pdf

- presente alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras posibles causas conocidas; **o**
- cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.

Caso de síndrome congénito confirmado de estar asociado a la infección por el virus del Zika

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika; **y** en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus del Zika, independiente de la detección de otros agentes.

Aborto o muerte fetal asociado a la infección por el virus del Zika

Aborto o muerte fetal con sospecha de asociación a la infección por el virus del Zika

Producto de un aborto o muerte fetal de una gestante que durante el embarazo haya presentado exantema, **y que**

- tenga antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus del Zika; **o**
- haya tenido relaciones sexuales sin protección durante el embarazo con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus del Zika.

Aborto o muerte fetal con confirmación de asociación a la infección por el virus del Zika

Todo caso sospechoso en el que se confirme la infección por el virus del Zika a partir de muestras de sangre u orina de la gestante o puérpera o de tejidos del producto de aborto o muerte fetal.

Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito

Sospecha de transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que no cumpla con los criterios de la definición de caso sospechoso de síndrome congénito asociado al virus del Zika, **y** cuya madre haya sido clasificada como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por el virus del Zika durante el embarazo.

Probable transmisión vertical sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de infección del virus Zika por transmisión vertical **y** en cuya muestra de sangre de cordón haya sido detectada IgM anti-ZIKV por ELISA o ARN del virus por PCR.

Caso confirmado de transmisión vertical o perinatal sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de infección del virus del Zika por transmisión vertical **y** en cuya muestra de suero haya sido detectada IgM anti-ZIKV por ELISA*.

** Cuando se disponga de un resultado positivo de ARN del virus por PCR, puede tratarse de una transmisión perinatal y no vertical, y se recomienda un siguiente análisis por serología.*

Referencias

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509–20.
2. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48:139–45.
3. Robin Y, Mouchet J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1975; 68:249–58.
4. Dick GW. Zika virus pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46:521–34.
5. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infection of man in Nigeria, 1964–1970. *Ann Trop Med Parasitol.* 1975;69:49–64.
6. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979; 83:213–9.
7. Olson JG, Ksiazek TG. Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75:389–93.
8. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, SouthPacific, 2014. *Arch Virol.* 2016;161(3):665–8.
9. Duffy M, Tai-Ho C, Thane, W. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia, *N Engl J Med.* 2009; 360:2536–43.
10. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica, 7 de mayo de 2015, Washington, D.C. OPS/OMS. 2015
11. Cardoso CW, Paploski IA, Kikuti M, et al. Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2274–2276
12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21 (2):359–61.

13. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich B, Travassos da Rosa A, Haddow A, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880–2.
14. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. A. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(8).
15. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster A, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission – Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:215–216.
16. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;3;19(13).
17. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;10;19(14). Erratum in: *Euro Surveill.* 2014;19(15).
18. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet.* 2016 Mar 1. pii:S0140-6736(16)00624-3.
19. Mallet HP, Vial AL, Musso D. Bilan de l'épidémie a virus Zika en Polynesie Francaise, 2013-2014. *Bulletin d'information sanitaires, épidémiologiques et statistiques.* Mai 2015.
20. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016 Feb 29. pii: S0140-6736(16)00562-6.
21. Rozé B, Najjioullah F, Fergé JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al; GBS Zika Working Group. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(9).
22. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet.* 2016 Mar 3. pii: S0140-6736(16)00644-9.

23. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, Cleret de Langavant L, de Broucker T, Brun-Buisson C, Leparç-Goffart I, Mekontso Dessap A. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 9.
24. OPS/OMS. Zika - Actualización Epidemiológica - 24 de febrero de 2016. Washington, D.C. OPS/OMS.2016.
25. Ministerio de Salud de Brasil- Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia. Accedido el 02/03/2016 en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf>
26. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(9):242-7.
27. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers — August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 4;65(8):211-4.
28. Hawaii Department of health-DOH News release: Hawaii Department of health receives confirmation of zika infection in baby born with microcephaly. Accedido el 02/03/2016 en <http://governor.hawaii.gov/newsroom/doh-news-release-hawaii-department-of-health-receives-confirmation-of-zika-infection-in-baby-born-with-microcephaly/>
29. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951-8.
30. Butler D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature*. 2016 Mar 10;531(7593):153.
31. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, Salje H, Van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet HP. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet*. 2016 Mar 15. pii: S0140-6736(16)00651-6.
32. Brasil P, Pereira J, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira R, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016 Mar 4. Preliminary Report.

33. OMS. Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. 1 de febrero de 2016
34. OMS. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. 8 de marzo de 2016
35. OPS/OMS. Instrumento para la detección clínica y atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. 2016 (en revisión)
36. Brasil, Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional (RSI). Comunicación al Punto de Contacto Regional de la OMS para el RSI, 2015-2016.
37. Colombia, Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional (RSI). Comunicación al Punto de Contacto Regional de la OMS para el RSI, 2015-2016.
38. Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):84-86.
39. Lanciotti R, Kosoy O, Laven J, Velez J, Lambert A, Johnson A et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-1239.
40. Hayes E. Zika Virus Outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347-1350.
41. Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *Journal of clinical microbiology.* 2000 May 1;38(5):1823-6.
42. Hunsperger E, Yoksan S, Buchy P, Nguyen V, Sekaran S, Enria D et al. Evaluation of Commercially Available Anti-Dengue Virus Immunoglobulin M Tests. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):436-440
43. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fishers syndromes--new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol.* 2014 Sep;10(9):537-44. doi: 10.1038/nrneurol.2014.138. Epub 2014 Jul 29. Review. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2014 Nov;10(11):612.

44. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):33-43.
45. WHO. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus Interim guidance 25 February 2016 WHO/ZIKV/MOC/16.4
46. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21-4. Review.
47. Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;45(3):133-9. Review.
48. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Feb 29. pii: S0140-6736(16)00339-1.
49. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(10):951-958
50. Oliveira Melo A, Malinge G, Ximenes R, Szejnfeld P, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis A. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47(1):6-7
51. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, Rosenberg A, Hill DA et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016 Mar 30.
52. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59-62.
53. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016;387(10015):228.
54. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araújo EB, Ramos RC, Rocha MA, Carvalho MD, Belfort R Jr, Ventura LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016 Feb;79(1):1-3

55. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, Belfort R Jr. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Feb 9.
56. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, Santos LA, Nery N Jr, Vasilakis N, Ko AI, de Almeida AR. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Feb 25;10(2):e0004517.
57. OMS. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009. Se encuentra en: http://www.bvsde.paho.org/cursoa_dengue/e/pdf/dengue_oms_2009.pdf. [04.06.16]
58. WHO. Monitoring and managing insecticide resistance in Aedes mosquito populations Interim guidance for entomologists. 2016. Se encuentra en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204588/2/WHO_ZIKV_VC_16.1_eng.pdf. [04.06.16]
59. WHO. Indoor residual spraying. An operational manual for indoor residual spraying (IRS) for malaria transmission control and elimination. 2015. Se encuentra en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177242/1/9789241508940_eng.pdf. [04.06.16]



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037, EUA
Tel: +1 (202) 974 -3000
www.paho.org

ISBN 978-92-75-31894-2



9 789275 318942