

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La enfermedad por virus Zika la produce un virus transmitido por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, que se presenta con un cuadro clínico leve caracterizado por fiebre moderada, exantema maculo-papular que se extiende frecuentemente desde la cara al resto del cuerpo, artritis o artralgia pasajera (principalmente de articulaciones pequeñas de manos y pies), hiperemia conjuntival o conjuntivitis bilateral y síntomas inespecíficos como mialgia, cansancio y dolor de cabeza. Las infecciones asintomáticas son frecuentes y se estima que tan solo uno de cada cuatro infectados desarrolla síntomas.

Hasta el año 2007 sólo se habían notificado en el mundo 14 casos humanos de infección por virus Zika. En ese mismo año se registró en la Isla de Yap (Micronesia) el primer brote por virus Zika fuera de África y Asia. Estudios serológicos en la población de la isla demostraron que hasta el 73% de los habitantes presentaban anticuerpos frente al virus. Entre 2013 y 2014, tuvo lugar un brote en la Polinesia Francesa que se extendió a Nueva Caledonia y desde entonces se han detectado casos de enfermedad por virus Zika en las islas Cook, las Islas Salomón, Samoa, Vanuatu y la Isla de Pascua. En mayo de 2015 se confirmó en Brasil la transmisión autóctona del virus Zika. Desde el mes de noviembre de 2015 la epidemia se fue extendiendo por casi todos los países de América Latina, así como otros países y territorios de Asia, África y la región del Pacífico.

En general, la enfermedad evoluciona sin complicaciones graves y las tasas de hospitalización son bajas. No obstante, tanto en el brote ocurrido en la Polinesia Francesa y Nueva Caledonia, y en el de 2015-2016 en numerosas regiones y países del mundo, se ha documentado la aparición de complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré) asociadas a infección reciente por virus Zika, así como la aparición de malformaciones neurológicas en recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo.

Los vectores competentes para transmitir el virus pertenecen al género *Aedes*. Estos vectores se encuentran ampliamente distribuidos en África, Asia y la Región del Pacífico, donde hasta ahora se habían detectado los casos de enfermedad. En el continente africano se detectó virus Zika en numerosas especies locales y un reciente estudio en Gabón encontró el virus Zika en *Ae. albopictus* durante un brote en 2007. En Asia se detectó el virus en mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. En la región del Pacífico están presentes varios mosquitos del género *Aedes*, los más abundantes son *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, pero también juegan un papel importante especies locales como *Ae. polynesiensis* o *Ae. hensilli* que pudo ser el principal vector implicado en el brote que afectó a la isla de Yap en Micronesia. En los países de América Central *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* están ampliamente establecidos por lo que se piensa que ambas especies están ejerciendo como vectores.

En Europa, el *Aedes* que más rápidamente se está extendiendo es el *Ae. albopictus*. Este vector se introdujo por primera vez en 1979 en Albania, y posteriormente en casi todos los países de la costa mediterránea. En España se identificó por primera vez en 2004 en San Cugat del Vallés (Barcelona), y desde entonces se ha ido extendiendo fundamentalmente por todo el litoral mediterráneo. A principios de 2016, el mosquito estaba presente en 7 comunidades autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Andalucía, Baleares, País Vasco y Aragón.

Agente

El virus Zika fue descubierto por primera vez en 1947 durante estudios de vigilancia de fiebre amarilla selvática en monos Rhesus en el bosque Zika en Uganda. Se trata de un arbovirus del género flavivirus (familia flaviviridae) muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa o el virus del Nilo Occidental. La secuenciación del genoma mostró diferentes subtipos lo que se traduce en la existencia de dos linajes, el africano y el asiático. Las epidemias registradas desde 2007 en las Islas del Pacífico y la epidemia que se inició en América Latina están siendo causadas por la cepa del linaje asiático.

El virus presentaba originalmente un ciclo selvático donde los primates no humanos eran el huésped principal y su vector los mosquitos locales de la familia *Aedes*. La presencia del virus en humanos, considerado en un principio huésped ocasional, se constató a través de estudios serológicos en 1952. No fue hasta 1968 cuando se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria. Desde su descubrimiento numerosos estudios epidemiológicos, serológicos y entomológicos han confirmado la circulación del virus en áreas tropicales del África occidental y central (Nigeria, Sierra Leona, Costa de Marfil, Camerún, Senegal Gabón, Uganda y República Centroafricana) y asiáticas (Paquistán, Indonesia, Filipinas, Malasia, Camboya y Tailandia).

Reservorio

Actualmente existen en la naturaleza un ciclo selvático, en el que los primates no humanos actúan como reservorio, y uno urbano, en donde el hombre actúa como huésped amplificador como ocurre con otras arbovirosis.

Modo de transmisión

El virus Zika se transmite por la picadura de un vector, principalmente mosquitos del género *Aedes*. Existe además evidencia de transmisión vertical a partir de madres infectadas. El virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen y leche materna. Se ha descrito la transmisión por vía sexual y por transfusión sanguínea. La posible transmisión a través de la lactancia materna está todavía en estudio.

Periodo de incubación

El periodo de incubación habitual es de entre 3 y 12 días, con un máximo de 15 días.

Periodo de transmisibilidad

En humanos, el periodo virémico es corto, entre 3 y 5 días desde el inicio de síntomas, permitiendo que el vector que se alimente de un infectado durante ese periodo se infecte y pueda transmitir la enfermedad. Los estudios realizados hasta el momento han puesto en evidencia que la viremia en embarazadas puede ser más duradera.

Susceptibilidad

Dado que se trata de una enfermedad emergente, la susceptibilidad se considera universal. Son comunes las infecciones subclínicas. Una vez expuestos al virus, los individuos desarrollan inmunidad prolongada.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Detectar precozmente los casos importados y autóctonos para establecer las medidas de prevención y control vectorial que se requieran.
2. Prevenir y controlar los brotes de forma precoz.
3. Garantizar el correcto manejo de los casos para reducir el riesgo de transmisión.

Definición de caso

Criterio clínico

Paciente que presenta exantema maculopapular con o sin elevación de la temperatura corporal y al menos uno de los siguientes síntomas: artralgias, mialgias, conjuntivitis (no purulenta/hiperémica), siempre que no se explique por otras causas.

Criterio epidemiológico

- Residir o haber visitado áreas epidémicas para virus Zika en los 15 días anteriores a la aparición de los síntomas¹.
- La infección ha tenido lugar al mismo tiempo y en la misma zona donde se han producido otros casos probables o confirmados de Zika.
- Haber mantenido relaciones sexuales sin protección con hombres que hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus dentro de las 8 semanas posteriores al regreso del viaje si no han tenido síntomas o de 6 meses en los casos en los que haya tenido síntomas o con diagnóstico confirmado por laboratorio.

¹http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx

Criterio de laboratorio para caso confirmado

Al menos UNO de los siguientes:

- Aislamiento del virus en una muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico en una muestra clínica.
- Detección de anticuerpos neutralizantes en suero en muestras con IgM positiva.

Criterio de laboratorio para caso probable

- La presencia de anticuerpos IgM, no confirmada por neutralización en una muestra de suero.
- Seroconversión de anticuerpos IgG específicos del virus o aumento de cuatro veces el título entre muestras tomadas en fase aguda y fase convaleciente. El primer suero se recoge al inicio de la enfermedad y el segundo de 10 a 14 días después.
- Detección de anticuerpos neutralizantes en muestras con marcadores IgM negativos e IgG positivos.

El diagnóstico de laboratorio se hará, bien en las Comunidades Autónomas en caso de que dispongan de las técnicas diagnósticas apropiadas o bien mediante el envío de las muestras del paciente al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM). Las técnicas diagnósticas se detallan en el Anexo I.

Los casos autóctonos siempre se confirmarán en el CNM.

Las Comunidades Autónomas que obtengan un diagnóstico serológico de caso probable y no dispongan de técnica de neutralización, enviarán las muestras de mujeres embarazadas o personas con clínica neurológica asociada al Centro Nacional de Microbiología para su estudio. En caso de presencia de anticuerpos IgG positivos con anticuerpos IgM negativos únicamente en embarazadas se recomienda la realización de detección de anticuerpos neutralizantes. Además, para facilitar el diagnóstico de Zika en embarazadas, se enviará al CNM el resultado serológico obtenido para dengue y el antecedente de vacunación frente a flavivirus (Fiebre amarilla, Encefalitis transmitida por garrapatas y/o Encefalitis Japonesa).

No será necesaria la confirmación por neutralización en el resto de los casos a no ser que se considere de interés por razones de salud pública.

La técnica diagnóstica de elección dependerá del tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la toma de muestra de acuerdo con las siguientes pautas:

- entre 0 a 5 días: aislamiento, PCR
- entre 5 y 7 días: PCR y serología
- después de 7 días: serología
- Orina: entre 0 y 20 días: PCR, aislamiento

Dado que los datos preliminares de casos en embarazadas apuntan a que la viremia puede ser más larga en ellas, el diagnóstico por PCR podría realizarse pasados los primeros 5 días.

En los casos de embarazadas positivas por PCR, se recomienda que se realicen pruebas seriadas de PCR cada 15 días hasta su negativización

Tipo de Muestras

Las muestras de elección son suero para la realización de serología y suero y orina para PCR. En casos con presencia de síntomas neurológicos, enviar LCR y suero u orina. En casos de infección en neonatos o cuando la obtención del suero sea muy complicada, se puede valorar la utilización de saliva (ver el protocolo específico de infección congénita por virus Zika). En caso de gestantes, se deberá valorar el estudio de otras muestras, como líquido amniótico.

Transporte, envío y recepción de muestras

Envío de la muestra refrigerada (2-8°C) lo más rápidamente posible (<24 horas), o congelada (evitar congelación/descongelación), si se prevé una demora mayor a 24 horas. Se utilizarán los cauces habituales para el envío. La orina debe de enviarse en tubos que cumplan los requisitos de bioseguridad con tapón que cierre bien como los que se utilizan para otras muestras.

Los servicios de vigilancia de la Comunidad Autónoma establecerán y acordarán con los servicios asistenciales en sus territorios los criterios para el envío de muestras para diagnóstico o confirmación al CNM. Por su parte el CNM facilitará a las CCAA los procedimientos que deben de seguir para acceder a los servicios de diagnóstico a través de su aplicación informática **GIPI**. La petición de pruebas diagnósticas se realizará a través del **Programa de Vigilancia de Enfermedades Víricas Transmitidas por Vectores**, sin costo para el hospital/centro que envía la muestra. La dirección y teléfonos de contacto son:

Área de Orientación Diagnóstica
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Carretera Majadahonda-Pozuelo, km 2
28220 Majadahonda-Madrid-ESPAÑA
Tfo: 91 822 37 01 - 91 822 37 23 - 91 822 36 94 CNM-
Área de Orientación Diagnóstica cnm-od@isciii.es

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: Persona que cumple el criterio clínico y algún criterio epidemiológico.

Caso probable: Persona que cumple el criterio clínico, con o sin criterios epidemiológicos, **Y** cumple criterio de laboratorio de caso probable.

Caso confirmado: Persona que cumple el criterio de confirmación de laboratorio.

Se considerara **caso importado** cuando el inicio de síntomas se produce en los 15 días posteriores a la estancia en zona con transmisión activa fuera de España y **caso autóctono** cuando no haya antecedente de viaje a zona con transmisión activa en los 15 días anteriores al inicio de síntomas.

MODO DE VIGILANCIA

Desde los servicios de vigilancia de la Comunidad Autónoma se notificará de forma individualizada los casos probables y confirmados al CNE a través de la RENAVE y se enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con una periodicidad semanal. La información del caso podrá actualizarse después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información.

Si se detecta un caso importado que en su fase virémica haya permanecido en zonas de España con presencia del vector competente **durante su período de actividad**, se informará a los responsables de la vigilancia y control vectorial de dichas zonas para que evalúen el riesgo y adopten las medidas adecuadas.

Si se detecta un caso autóctono se realizará una investigación epidemiológica con la finalidad de identificar la zona de posible transmisión e informar a los responsables de la vigilancia y control vectorial en la zona para que evalúen el riesgo y adopten las medidas adecuadas. Se reforzará la vigilancia en la zona de transmisión para buscar casos autóctonos relacionados. Para la investigación epidemiológica se utilizará el cuestionario epidemiológico correspondiente.

Cuando se trate de un caso autóctono, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma informará de forma urgente al CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

En las zonas con presencia de vector competente para la transmisión de la enfermedad, se reforzará la vigilancia durante el periodo de actividad del vector. Según los datos disponibles, actualmente este periodo se establece desde el 1 mayo al 30 noviembre, salvo que los datos de vigilancia entomológica de la zona establezcan otro periodo.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Medidas preventivas

Las medidas preventivas de Salud Pública difieren en función del riesgo de transmisión según la presencia o ausencia del vector competente (*Ae. albopictus*) en las diferentes zonas de España.

En las zonas donde se ha detectado presencia de vector competente para esta enfermedad, la medida más eficaz para prevenir la transmisión local es el control vectorial. Cada localidad en la que se haya confirmado la presencia del vector debería vigilar los factores que determinan el riesgo para las personas, en particular, la abundancia o densidad del vector y los parámetros entomológicos que ayuden a la toma de decisiones para establecer la mejor estrategia de control y a elaborar mensajes dirigidos a la población para que colabore en el control peri doméstico del vector.

Por otro lado, dado que es una enfermedad emergente, es muy importante la sensibilización tanto de la población general como de los profesionales sanitarios. Es importante que los profesionales sanitarios estén informados del riesgo potencial de que se produzcan casos por esta enfermedad ya que facilitaría la detección precoz de los casos, mejorando el tratamiento y el control de la enfermedad.

Además, si se confirmara un caso autóctono en el territorio o se detectara transmisión local, todos los sectores de la comunidad deben implicarse en las acciones para la prevención y control de esta enfermedad: educativos, sanitarios, ambientales, infraestructuras, etc.

Medidas ante un caso, sus contactos y medio ambiente

Control del caso

No existe tratamiento específico ni profilaxis, por lo tanto se lleva a cabo un tratamiento sintomático y vigilancia de las complicaciones.

Con el fin de prevenir la transmisión local, se tomarán medidas para evitar el contacto del caso probable con los mosquitos mientras el caso esté sintomático. Se realizará protección individual frente a la picadura de mosquitos con repelentes eficaces y también se pueden usar mosquiteras en la cama y en puertas y ventanas, aire acondicionado y repelentes eléctricos, especialmente, en zonas de circulación del vector.

Si se detecta un **caso autóctono**, se procederá a la búsqueda activa de otros casos en el sitio de residencia y lugares visitados por el paciente durante los cuarenta y cinco días previos al comienzo de la enfermedad (este período corresponde al doble de la duración media del ciclo de transmisión del virus). Se alertará a los servicios médicos de Atención Primaria y Especializada del territorio epidémico que se defina para que puedan considerar la existencia de casos con este posible diagnóstico y, así detectar casos que hayan pasado inadvertidos y casos nuevos durante el periodo de actividad del mosquito.

Control del contacto

Como medida de precaución y dado que se ha identificado carga viral en el semen se recomienda el uso de métodos de barrera en las relaciones sexuales.

Control ambiental

En relación con las medidas ambientales, se recomienda la identificación de los factores ambientales predisponentes o contribuyentes a la presencia y persistencia del vector así como realizar la correspondiente investigación entomológica y la adopción de las medidas adecuadas de control vectorial de acuerdo con los planes de preparación y respuesta de enfermedades transmitidas por vectores existentes.

Otras medidas de salud pública

Ante una infección por virus Zika en una mujer embarazada, se seguirá el “Protocolo de actuación para los especialistas en ginecología y obstetricia en relación a la detección de las posibles complicaciones asociadas a la infección por virus Zika durante el embarazo”

Medidas de precaución para las donaciones de sangre y establecimientos asistenciales

Ante la posibilidad de transmisión del virus por transfusión sanguínea, los Centros de Transfusión Sanguínea podrán aplicar medidas preventivas, en línea con las dictadas por el Comité Científico para la Seguridad Transfusional, para situaciones similares en el caso de personas que regresen de las áreas afectadas.

Asimismo, hay que adoptar medidas de prevención de transmisión por vía sanguínea.

Medidas de precaución ante la posibilidad de transmisión sexual

Dada la posibilidad de transmisión del virus Zika por vía sexual, como medida de precaución y de acuerdo a la limitada evidencia disponible, se recomienda el uso de preservativo durante al menos 8 semanas posteriores al regreso del viaje, si el hombre no ha tenido síntomas, y durante al menos 6 meses en los casos con diagnóstico confirmado por laboratorio. Las mujeres embarazadas deberán ser informadas sobre el uso de preservativo en las relaciones sexuales con hombres que hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus hasta que finalice el embarazo. Esta recomendación se actualizará cuando haya más información disponible.

Recomendaciones a viajeros

Se recomienda informar a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas sobre el riesgo de infección, el modo de transmisión, la sintomatología y el periodo de incubación y las medidas de protección individual frente a las picaduras de mosquito. En este sentido, es especialmente importante informar a las mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil con intención de quedarse embarazadas sobre las posibles complicaciones asociadas a la infección por este virus.

Se comunicará a estos viajeros la importancia de acudir al médico si presentan síntomas compatibles con enfermedad por virus Zika que no se deban a otra causa médica, dentro de los 15 días siguientes a abandonar la zona endémica.

En el siguiente enlace se actualizan las medidas preventivas para viajeros a zonas con transmisión por el virus Zika:

<http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/home.htm>

BIBLIOGRAFÍA

- Rapid Risk Assessment. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome 10 December 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>.
- Geographic Distribution Zika virus. <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>
- DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. Gideon Koren, Doreen Matsui, Benoit Bailey. CMAJ. Aug. 5, 2003; 169(3).www.cmaj.ca.
- Alerta epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 1 de diciembre de 2015. Washington, D.C.: OPS.http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1218&Itemid=2291&lang=es.
- Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. Haut Conseil de la Santé Publique Juillet 2015. www.hcsp.fr
- Global Alert and Response. <http://www.who.int/csr/don/en/>. Disease outbreak news. 2015
- Emergence Du Virus Zika En Polynésie Française, Novembre 2013 - Avril 2014 | Mallet, Henri-Pierre; Berry, Anne-Laure. CIRE ANTILLES GUYANE | Le bulletin de veille sanitaire. Juin-Aôut 2014
- Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie Française, Henri-Pierre Mallet, Anne-Laure Vial, Didier Musso. 2013-2014 BULLETIN D'INFORMATION SANITAIRES, EPIDEMIOLOGIQUES ET STATISTIQUES. http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf
- Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. Duffy et al. The New England journal of medicine. 2009; 360:2536-2543
- Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. Roth et al. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. Vol 19. N° 41. 2014
- Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. Cao-Lormeau et al. Emerging infectious diseases. 20(6). 2014.
- Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia-14 Feb 2014. ECDC. 2015.
- Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. Dupont-Rouzeyrol et al. Emerging infectious diseases. 21(2). 2015
- Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region-25 May 2015. ECDC. 2015.
- First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz Zanolu et al. 110(4). Pag. 569-572. 2015
- Boletín epidemiológico semanal. Semana 45. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia <file:///D:/usuarios/sgilt/Downloads/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2045.pdf>. 2015
- Ministério da Saúde confirma infecção por Vírus Zika no concelho da Praia. Ministério da Saúde. Cabo verde. <http://www.minsaude.gov.cv/index.php/rss-noticias/912-ministerio-da-saude-confirma-infeccao-por-virus-zika-no-concelho-da-praia>. 2015
- Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. Oehler et al. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 19(9). 2014.
- Epidemiologie des syndromes de Guillain-Barre en Nouvelle-Calédonie entre 2011 et 2014 : influence des arboviroses. Millon, P et al. Human health and pathology. 2015.

- Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? PLoS Negl Trop Dis. febrero de 2014;8(2).
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. Am J Trop Med Hyg. mayo de 1969;18(3):411-5.
- Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(8).
- Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8).
- Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. PLoS Negl Trop Dis. octubre de 2014;8(10).
- Jorge R, Rey, Philip Lounibos. Ecology of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Americas and disease transmission. Biomédica. 2015;35(2):177-85.
- Lucientes-Curdi, J. et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean Area. Eur J Public Health. 2014;24(4):637-40.
- Lucientes, J. & Molina, R. Informe anual sobre la vigilancia entomológica en puertos y aeropuertos españoles 2014. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [citado 25 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/doc/05-INFORME2014-final-vigilancia-entomologica-MSSSI-2014.pdf>
- Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. Haut conseil de la Santé Publique. Juillet 2015.
- Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. Trans R Soc Trop Med Hyg. enero de 1953;47(1)
- Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (stegomyia) africanus* (theobald) taken in and above a Uganda forest. Bull World Health Organ. 1964;31.
- McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1982;76(4):552-62.
- Kirya BG, Okia NO. A yellow fever epizootic in Zika Forest, Uganda, during 1972: Part 1: Virus isolation and sentinel monkeys. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977;71(4):254-60.
- Kirya BG, Okia NO. A yellow fever epizootic in Zika Forest, Uganda, during 1972: Part 2: Monkey serology. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977;71(4):300-3.
- Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. J Hyg (Lond). octubre de 1979;83(2):213-9.
- Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. J Virol. enero de 1998;72(1).
- Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zikavirus during its emergence in the 20(th) century. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(1).
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(2).
- Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. 2011;17: 880–2. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1705.101939>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363>.
- Oster AM, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus. United States, 2016. MMWR, vol 65, February 5, 2016.

ANEXO I. Información sobre el diagnóstico de laboratorio de infección por virus Zika

El diagnóstico de infección por virus Zika, al igual que por cualquier otro virus emergente requiere que la **metodología** que se utilice esté **validada** y se haya probado su sensibilidad para minimizar la posibilidad de emisión de resultados falsos positivos o falsos negativos. Es de crucial importancia para interpretar los resultados conocer datos fiables sobre **tiempo de aparición de síntomas** de la enfermedad, **toma de muestra** y antecedentes de **vacunación** frente a otros flavivirus.

Aislamiento

Las técnicas de aislamiento para VZIK son las mismas que para cualquier otro virus. Sin embargo, la cepa circulante en América es de difícil aislamiento por lo que el rendimiento diagnóstico del aislamiento es escaso.

Diagnóstico molecular.

La detección directa por PCR (con resultados confirmados) es el método más fácil y rápido para el diagnóstico etiológico de VZIK. Pero para ello es necesario que la muestra se tome en el momento apropiado y se conserve y manipule de forma correcta. Se requiere la utilización de una técnica de cribado con una alta **sensibilidad** y con presencia de control interno de amplificación para evitar la emisión de resultados falsos negativos.

Un resultado positivo requiere **confirmación** en el laboratorio antes de emitirse como un resultado final de positivo confirmado.

- La mejor elección para la confirmación es la utilización de una técnica de PCR diseñada en una región genómica diferente a la de cribado. La sensibilidad de las diferentes técnicas utilizadas debe ser similar para lo que cada laboratorio debería hacer las determinaciones y ensayos pertinentes.
- Si no se dispone de una técnica complementaria puede decirse que un paciente es positivo si se obtienen resultados positivos en dos muestras del mismo paciente (ej. sangre tomada en dos momentos diferentes o sangre y orina recogidas el mismo día) o bien mediante la repetición de la técnica tras una nueva extracción del RNA de una nueva alícuota de la misma muestra.
- En el caso de que se vaya a enviar la muestra para confirmar al CNM, debe mandarse una alícuota que se haya mantenido congelada sin sufrir procesos de congelación/descongelación o una alícuota de la muestra original (sin haber sido congelada/descongelada) en un buffer adecuado que permita la conservación de la muestra a temperatura ambiente (tal como el buffer AVL de Qiagen).

El CNM ha realizado diferentes pruebas comparando la sensibilidad de algunas técnicas para la detección molecular de Zika y posee protocolos y materiales que están a disposición de centros del SNS previa petición y firma de los acuerdos pertinentes. Las muestras deben ser tomadas en el momento **agudo** de la enfermedad.

- Saliva y suero hasta 7 días tras la aparición de los síntomas. En el caso de las embarazadas se estudiarán sueros de mayor evolución.
- Procede estudiar orina si se ha tomado en los primeros 20 días.

Diagnóstico serológico

Si se realizan técnicas serológicas, hay que tener en cuenta la sensibilidad y la especificidad de la técnica. En la actualidad hay muy pocos métodos comerciales y la sensibilidad/especificidad no está bien valorada. El CNM tiene algunos datos a disposición de centros del SNS si se solicitan.

A la hora de descartar infección por Zika en un paciente hay que atender al tiempo de evolución de la muestra. La **no detección de IgM** en una muestra obtenida al inicio del proceso clínico no es criterio para descartar la infección por el virus. Como ejemplo, una muestra de un paciente con menos de 4 días de evolución no debe ser estudiada por serología. En casi en todos los casos la IgM es detectable a partir del 5º.

En **presencia de IgM** los anticuerpos neutralizantes muestran alto grado de especificidad por lo que se asume que el resultado de la neutralización frente a Zika es suficiente y no se requiere la neutralización cruzada frente a los virus dengue 1-4. Sin embargo, las medidas de Salud Pública y para el paciente son las mismas tanto si se considera caso probable como confirmado.

Los **anticuerpos de isotipo IgG** presentan un alto grado de reactividad cruzada para flavivirus como Zika y Dengue siendo en ocasiones imposible distinguir, ni siquiera mediante técnicas de neutralización del crecimiento viral, frente a cuál de los virus están dirigidos dichos anticuerpos, por lo que realizar ensayos de neutralización cuando el único marcador positivo frente a Zika es IgG, teniendo también resultados positivos frente a dengue y/o se ha vacunado frente a algún flavivirus, no tiene rentabilidad diagnóstica.

Si el único marcador positivo frente a Zika es IgG y el paciente no se ha vacunado frente a flavivirus y tiene marcadores frente a dengue negativo utilizando técnicas sensibles bien validadas, podría ser pertinente la neutralización. Un caso especial lo constituyen las embarazadas donde un resultado negativo por neutralización en una paciente donde la IgG es el único marcador positivo, permitiría descartar la infección por Zika. En el caso de embarazadas, por tanto, se confirmarán por neutralización tanto los resultados IgM como IgG positivos.

La respuesta en cuanto a la atención del paciente y a las medidas de Salud Pública serán las mismas tanto si se considera caso probable como caso confirmado.

Un resultado positivo por **neutralización** debe inhibir más del 90% del crecimiento del virus infectando con 100 TCID50 en una dilución mayor de 1/512.