

GUIA PARA LA VIGILANCIA INTEGRADA DE

LA INFECCION POR VIRUS ZIKA

Y

RECOMENDACIONES PARA EL EQUIPO DE SALUD

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio MACRI

Jefe de Gabinete de Ministros

Lic. Marcos PEÑA

Ministro de Salud

Prof. Dr. Jorge LEMUS

Secretario de Políticas, Regulación e Institutos

Dr. Eduardo Francisco MUNIN

Secretario de Determinantes de la Salud y Relaciones Sanitarias

Dr. Rubén Agustín NIETO

Secretario de Promoción, Programas Sanitarios y Salud Comunitaria

Dr. Néstor PÉREZ BALIÑO

Subsecretaria de Prevención y Control de Riesgos

Dra. Marina KOSACOFF

Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud

Dr. Jorge SAN JUAN

Dirección de Epidemiología

Dr. Raúl H. FORLENZA

Equipo técnico

Dirección de Epidemiología

Dra. Alicia E. Mañana
Lic. Carlos Giovacchini
Dra. Teresa Varela
Dr. José Carrizo Olalla
Dra. Virna Almeida
Dra. Olenka Codebó
Dr. Raúl Forlenza
Dr. Christian Hertlein
Dra. Mabel Nogueras

Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia

Dra. Ingrid Di Marco
Dra. Carolina Ascitutto
Dra. Mariel Caparelli
Dra. Susana Devoto

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) "Dr. Julio I. Maiztegui"

Dra. Delia Enría
Bqca. Maria Alejandra Morales
Lic. Cintia Fabbri

Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable

Dra. Noelia López
Dra. Ofelia Musacchio
Dra. Belén Provenzano Castro

Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo Castilla" (CENAGEM)- ANLIS

Dr. Miguel Angel Aguirre

Registro Nacional de anomalías congénitas (RENAC)- ANLIS

Dr. Pablo Barbero
Dra. María Paz Bidondo
Dr. Boris Groisman
Dra. Rosa Liascovich

Revisores externos

Dr. Daniel Stambouliau. FUNCEI
Dra. Susana Lloveras (Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero- SLAMVI)

Agradecimientos

A las distintas Sociedades Científicas y Direcciones de Epidemiología que revisaron el borrador de la Guía

Noviembre 2016

Contenido

PRESENTACIÓN	7
PLAN DE ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA EN ARGENTINA.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
Agente infeccioso.....	11
Reservorio.....	11
Modo de transmisión	11
Período de incubación.....	12
Período de transmisión.	12
Susceptibilidad	12
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA	13
Enfermedad por virus Zika	13
Zika en el embarazo.....	13
Síndrome de infección congénita por virus Zika	14
Zika y complicaciones neurológicas	15
Diagnóstico clínico diferencial de enfermedad por virus Zika	15
DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA (ZIKV).....	16
- Diagnóstico virológico y molecular:.....	17
- Diagnóstico Serológico:.....	18
Diagnóstico por laboratorio de virus Zika asociado a SGB	19
Diagnóstico de laboratorio en la embarazada sospechosa.....	19
Embarazada sintomática	19
Embarazada asintomática con malformaciones fetales detectadas por ultrasonido ..	20
Diagnóstico por laboratorio de infección por el virus Zika asociada a síndrome congénito	20
Diagnóstico por laboratorio de transmisión vertical de virus Zika sin síndrome congénito	21
Diagnóstico por laboratorio de infección por virus Zika asociado a aborto y muerte fetal indicativos de infección congénita	21
VIGILANCIA INTEGRADA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA	22
VIGILANCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA COMO SÍNDROME FEBRIL AGUDO INESPECÍFICO - POR TRASMISSION VECTORIAL O SEXUAL.....	23
Enfermedad por virus Zika.....	23

VIGILANCIA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB) ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA.....	24
Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika:.....	24
VIGILANCIA DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA.....	25
Infección por virus Zika en el embarazo.....	25
Síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika.....	27
Transmisión vertical del virus Zika sin síndrome congénito:.....	28
Aborto, muerte fetal o mortinato asociado a la infección por el virus Zika.....	28
NOTIFICACIÓN Y SISTEMA DE INFORMACIÓN.....	29
ARTICULACIÓN CON EVENTOS BAJO VIGILANCIA DE OTROS PROGRAMAS.....	29
Enfermedad febril exantemática.....	29
Síndromes congénitos.....	29
Parálisis aguda flácida (PAF).....	29
RECOMENDACIONES ESPECIALES A TENER EN CUENTA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DETECTADOS.....	30
SEGUIMIENTO DE LA EMBARAZADA.....	30
- Indicaciones de amniocentesis.....	33
- Atención general de la embarazada.....	34
- Atención durante el parto y nacimiento.....	34
- Lactancia materna.....	35
SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE CON TRANSMISIÓN VERTICAL POR VIRUS ZIKA.....	35
SEGUIMIENTO CLÍNICO A LARGO PLAZO Y REHABILITACIÓN INTEGRAL DEL NIÑO CON SÍNDROME DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR VIRUS ZIKA.....	37
- Infección perinatal por virus Zika.....	37
SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ.....	38
PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA.....	41
PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN TRANSMITIDA POR MOSQUITOS.....	41
PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR TRANSMISIÓN SEXUAL Y DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA.....	42
Recomendación del Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable.....	43
GLOSARIO GENERAL.....	44
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	48

ANEXO 1	50
Instrucciones para toma, conservación y envío de las muestras para diagnóstico de ZIKV	50
Listados de laboratorios con detección molecular para virus ZIKA	52
ANEXO 2	53
Instrucciones para toma, conservación y envío de las muestras para llevar a cabo el diagnóstico de otros agentes etiológicos en casos de microcefalia u otras anomalías cerebrales negativos para ZIKV	53
ANEXO 3	55
Tabla de Valores de la Circunferencia Cefálica. Hadlock 1984	55
ANEXO 4	56
Curvas de Circunferencia Cefálica según edad gestacional. Hadlock 1984	56
ANEXO 5	57
OMS. Patrones de Crecimiento Infantil: perímetro cefálico para la edad.....	57
ANEXO 6	58
Técnica de medición del Perímetro cefálico	58
ANEXO 7	59
Evolución del desarrollo madurativo. Niños de 0 a 5 años.	59
ANEXO 8: ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO Y NOTIFICACIÓN.....	60
ANEXO 10: FICHAS DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS.	61
(Modalidad de notificación individual)	61
BIBLIOGRAFÍA.....	64

PRESENTACIÓN

La Guía para la Vigilancia Integrada de Infección por virus Zika (ZIKV) ha sido elaborada por el Ministerio de Salud en el contexto del Plan de Abordaje de la Enfermedad por virus Zika en Argentina y en consonancia con los objetivos propuestos por OPS- OMS¹, a saber:

1. Detectar la introducción del virus de manera oportuna y monitorear su evolución epidemiológica, incluyendo la detección de resultados poco frecuentes y graves asociados con el virus.
2. Reducir el riesgo planteado por la alta densidad de vectores minimizando así las oportunidades de transmisión.
3. Proporcionar herramientas y orientación para la gestión de la respuesta adecuada, incluyendo el manejo apropiado de los casos, la preparación de las instalaciones y trabajadores de la salud para afrontar aumentos repentinos de la demanda de atención especializada, y minimizar el riesgo relacionado con las consecuencias de una infección severa o atípica por virus Zika, desarrollando capacidad de comunicación de riesgos y manejo de conglomerados.

Las recomendaciones que figuran en esta guía se basan en las últimas actualizaciones acerca del virus, la enfermedad y su abordaje emitidas por organismos internacionales y nacionales reconocidos, y en las opiniones de expertos. **Son transitorias y están sujetas a modificaciones en función de la evolución de la situación epidemiológica regional y local, de los cambios en las recomendaciones internacionales y de los nuevos hallazgos científicos relacionados a la enfermedad y sus posibles complicaciones**

PLAN DE ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA EN ARGENTINA

Ante una enfermedad transmitida por vectores, la posibilidad que se desencadene un brote depende fundamentalmente de la presencia del virus, del número de individuos susceptibles a la enfermedad y de la presencia del vector. El determinante principal para la introducción del virus Zika (ZIKV) en Argentina es el ingreso de viajeros virémicos desde zonas con transmisión activa del virus hacia las zonas de nuestro país donde se encuentren los vectores. Una vez introducido en nuestro territorio, su dinámica de transmisión dependerá de las interacciones entre factores ambientales, el agente, la población huésped y el vector. La magnitud e intensidad de esta interacción, definirá la transmisión del virus Zika en un área.

En nuestro país, las acciones tendientes a limitar la transmisión vectorial de ésta y otras enfermedades virales transmitidas por mosquitos de género *Aedes* se ejecutan anualmente de manera sistemática en el contexto del Plan Nacional para la Prevención y Control del Dengue y la Fiebre Amarilla. Sin perjuicio de ello el Ministerio de Salud ha definido una serie de intervenciones consolidadas en el **Plan de Abordaje de la Enfermedad por virus Zika en Argentina**, con el objetivo de detectar tempranamente de la presencia de la enfermedad, investigar y responder a la aparición de conglomerados de microcefalia y otras complicaciones neurológicas que podrían vincularse a la infección por virus Zika.

Este plan se sustenta en tres ejes:

A.- Vigilancia:

1. Detectar en forma oportuna la introducción del virus Zika en Argentina, las complicaciones neurológicas y las malformaciones congénitas

B.- Prevención y respuesta:

1. Reducir el riesgo planteado por la alta densidad de vectores minimizando así las oportunidades de transmisión.
2. Proporcionar herramientas y directrices para la gestión de las respuesta adecuadas, en el manejo de los casos, la preparación de las instalaciones y trabajadores de la salud ante aumentos repentinos de la demanda de atención especializada,
3. Desarrollar capacidades nacionales de comunicación de riesgo

C.- Investigación

1. Investigar el presunto aumento en la incidencia de microcefalia y otras alteraciones neurológicas, incluyendo su posible asociación con la infección por el virus Zika.
2. Investigación y desarrollo de nuevos productos (por ejemplo, diagnósticos, vacunas, terapéutica).

INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades emergentes del Siglo XXI, la enfermedad por virus Zika se encuentra entre las mayores preocupaciones para la salud pública a nivel mundial. Comparte el mismo mosquito vector con otros arbovirus de particular importancia para Salud Pública en las Américas, tales como Dengue y Chikungunya, además de la Fiebre Amarilla Urbana.

El virus se aisló por primera vez en 1947 en los bosques de Zika (Uganda), en un mono Rhesus durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática. En 1952 mediante estudios serológicos se demostró la infección en seres humanos (Uganda y Tanzania)². En 1968 se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria. Finalmente, en 2007 ocurrió el primer brote importante de infección por virus Zika en la Isla de Yap (Micronesia), con 185 casos³.

En 2013 se registró un brote en las islas del Pacífico Sur, en la Polinesia Francesa, con 8510 casos sospechosos notificados en diversas islas (Bora-Bora, Moorea, Raitea, Tahaa, Tahiti, Nuku-Hiva y Arutua) y en Nueva Caledonia (perteneciente a Nueva Zelanda), afectando el 10% de la población. Durante este brote 74 pacientes registraron síndromes neurológicos o síndrome autoinmune luego de que se manifestaran síntomas compatibles con infección por virus Zika. De éstos, 42 fueron confirmados como SGB, de los cuales 37 presentaron un síndrome viral previo⁴.

En 2014 se registraron también casos de enfermedad por virus Zika en Nueva Caledonia y en Islas Cook, y en los últimos siete años se han notificado casos en viajeros de forma esporádica (Tailandia, Camboya, Indonesia y Nueva Caledonia). Entre octubre y diciembre de 2015 se registró un brote en Cabo Verde, con 4744 casos notificados.

Desde el año 2014 se ha detectado la circulación autóctona de virus Zika en las Américas. En febrero del 2014 las autoridades de salud pública de Chile confirmaron el primer caso de transmisión autóctona de infección por virus Zika en la isla de Pascua (Chile).

En mayo de 2015, las autoridades de salud pública de Brasil confirmaron la transmisión autóctona de virus Zika en el nordeste del país. En julio de 2015 Brasil informó a la OMS sobre la detección de 76 pacientes con síndromes neurológicos que tenían historia reciente de infección por virus Zika, especialmente en el estado de Bahía⁴.

En octubre de 2015 se confirmó la transmisión autóctona del virus en Colombia. Adicionalmente, en noviembre de 2015, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay, Suriname y Venezuela confirmaron casos de transmisión autóctona⁴.

La vinculación epidemiológica entre Zika y microcefalia se observó por primera vez en Brasil en 2015. También se habían reportado casos de microcefalia durante la epidemia de Zika registrada en la Polinesia Francesa en 2013. Durante este brote se estimó que la incidencia de microcefalia asociada a virus Zika fue del 1%. Si bien esta tasa fue más baja que la tasa de infección congénita sintomática causada por otros virus durante la gestación (tales como rubeola- 38 al 100% en la infección adquirida durante el primer trimestre- o CMV- 13%), debe considerarse que la tasa de ataque por virus Zika en la población general puede ser muy alta durante los brotes (66% en Polinesia Francesa 26 y 73% en la isla de Yap), lo que significa que el riesgo de infección para las mujeres embarazadas es también alto⁵.

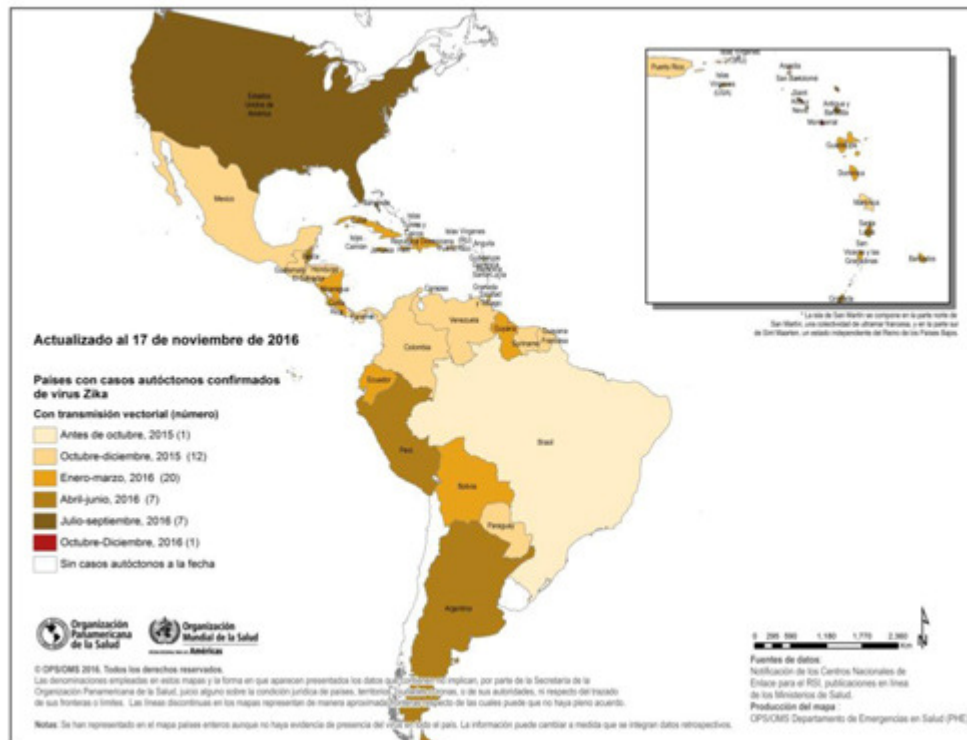
En Brasil (Bahía) estiman tasas de microcefalia entre 0.88% y 13%⁶, y en un estudio de Rio de Janeiro, de 42 mujeres con infección confirmada por zika a las cuales se les realizó estudios ecográficos, 12 presentaban anomalías fetales (29%) de los cuales 5 presentaban retraso de crecimiento intrauterino con o sin microcefalia⁷.

Debido a la asociación epidemiológica detectada en los últimos años entre brotes de zika y conglomerados de otras enfermedades autoinmunes o neurológicas, principalmente Guillain-Barré (SGB) y microcefalia, el 1 de febrero de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el virus Zika representaba una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII).

Desde 2015 y hasta el 17 de noviembre de 2016, 48 países/territorios de las Américas confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial del virus Zika y cinco países notificaron casos de Zika transmitidos sexualmente. Además, 20 países han confirmado casos de síndrome congénito asociado a virus Zika⁸. Debido al que escenario epidemiológico se encuentra en constante cambio, las actualizaciones periódicas del listado de países que presentan casos de enfermedad por ZIKV, Síndrome de Guillain- Barré, infección por ZIKV en embarazadas y síndrome congénito asociado a virus Zika puede consultarse en la página de OPS:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es

Mapa 1: Países y territorios con casos autóctonos confirmados de enfermedad por el virus Zika (transmisión vectorial) 2015-2016.



Fuente: Actualización Epidemiológica Regional (Américas) sobre Zika – 17 de noviembre de 2016. OPS- OMS.

En Argentina, en la semana epidemiológica 8 de 2016 se notificó el primer caso de transmisión local de virus Zika por vía sexual en la provincia de Córdoba. Posteriormente, entre las semanas 13 y 18 de 2016 tuvo lugar el primer brote de transmisión vectorial registrado en Argentina, en la provincia de Tucumán. En el mismo se confirmaron 25 casos. Desde entonces y hasta el momento actual no se registraron nuevos casos autóctonos de la enfermedad (sí se identificaron en el país 10 casos confirmados y 3 probables importados).

En cuanto a la vigilancia de las complicaciones asociadas a la infección por virus del Zika, el 3 de noviembre de 2016 (SE44) el Laboratorio de Referencia Nacional de Dengue y Otros arbovirus del INEVH “Julio Maiztegui” notificó el primer caso confirmado de síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika en Argentina, relacionado con el brote de Enfermedad por virus Zika que tuvo lugar en la ciudad de San Miguel de Tucumán⁹. Las actualizaciones semanales se encuentran disponibles en el Boletín Integrado de Vigilancia.

Agente infeccioso

El virus Zika es un arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) de la familia *Flaviviridae*. Es un virus ARN monocatenario, cercano al virus Spondweni, identificado en Sudáfrica y muy relacionado genéticamente con los virus Dengue dentro de la familia viral. Las comparaciones genómicas han revelado varios genotipos que componen tres linajes, dos africanos y uno asiático³.

La estructura de este virus es similar a la de otros flavivirus, los cuales presentan una estructura icosaédrica, de alrededor de 50 nm de diámetro, y contienen una envoltura lipídica cubierta con proyecciones de superficie que incluyen: una proteína M (membrana), una proteína E (“envoltura”)- que interviene en la unión a receptores celulares y la presentación de los sitios que median la hemaglutinación y neutralización viral- y una serie de siete proteínas NS no estructurales, necesarias en el proceso de replicación viral¹⁰.

Reservorio

Algunos autores han reportado el hallazgo de anticuerpos anti-Zika en varios animales, como grandes mamíferos (orangután, cebras, elefantes, etc.), y roedores en Pakistán³. Los primates humanos y no humanos son probablemente los principales reservorios del virus.

Modo de transmisión

La transmisión es principalmente vectorial, a partir de mosquitos infectados, principalmente del género *Aedes*. El virus se transmite generalmente a los artrópodos hematófagos durante su ingesta de sangre y se reproduce en ellos sin afectarlos, manteniéndose en el insecto toda la vida y transmitiéndose en la próxima picadura³.

Para la mayoría de los países de del mundo, las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* pueden plantear las mayores amenazas, dada su casi omnipresencia en muchos países tropicales y subtropicales, su adaptación a los entornos urbanos y peri-domésticos, sus comportamientos altamente antropófilos, y su competencia para actuar como vectores para muchas otras arbovirosis. En particular, se considera que *Ae. aegypti*, es el vector principal para la transmisión de virus Zika entre los humanos.

También se ha aislado virus Zika de otros mosquitos de géneros no *Aedes*, incluyendo *Mansonia uniformis*, *Culex perfuscus*, *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles coustani*. Sin embargo, hay que recordar que la capacidad de aislar el virus de ciertas especies de mosquitos y su competencia in vitro para apoyar la replicación viral, no significa que estas especies sean necesariamente importantes vectores epidemiológicamente.

Se ha sugerido, aunque no demostrado, la transmisión directa de los primates a humanos a través de mordeduras de animales. El virus Zika también se ha detectado en la saliva del 19,2% de los individuos infectados, pero la importancia epidemiológica de este hecho aún no ha sido determinada.

Además de la vectorial, existen otras vías de transmisión de virus Zika. Se ha documentado la transmisión sexual; asimismo, pueden producirse infecciones perinatales y congénitas por transmisión vertical, lo cual da lugar a un grave problema de salud pública (ver Síndrome de infección congénita por Virus Zika).

Otro importante problema clínico y de salud pública es la posibilidad de transmisión a través de transfusiones y trasplantes. Esto ha sido bien documentado para arbovirus como el dengue, Nilo Occidental, y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Durante el brote de Zika en la Polinesia Francesa en 2013-2014, se detectó mediante RT-PCR que el 3% de los donantes de sangre asintomáticos cursaban con viremia, lo que destaca el potencial para la transmisión transfusional del virus Zika¹¹.

Período de incubación

El período de incubación extrínseca del virus en los mosquitos es de alrededor de 10 días (similares a los 8 a 12 días requeridos por el virus dengue). En *Aedes aegypti*, se podrían hallar altos niveles de virus en los mosquitos entre 20 y 60 días después de la infección, aunque el promedio de vida de la hembra *Aedes aegypti* adulta es más corto en las zonas tropicales.

En los seres humanos el período de incubación es de 3 a 12 días¹¹.

Período de transmisión.

El período de viremia en los seres humanos dura entre 5 y 7 días después de la aparición de los síntomas.

En relación a la transmisibilidad por vía sexual, los datos sobre la detección del ARN del virus Zika en el semen permitirían estimar los períodos durante los cuales esta transmisión puede ocurrir. Los informes indican que las concentraciones de ARN del virus Zika detectable en semen disminuyen después de la infección. El período más largo de detección reportado fue de 188 días después del inicio de los síntomas^{12 13}.

Sin embargo, la detección del ARN del virus Zika en el semen no necesariamente indica la presencia de virus infeccioso y por lo tanto, el potencial de transmisión sexual¹⁴.

Susceptibilidad

La susceptibilidad es universal, es decir todas las personas, no infectados previamente, de cualquier edad, sexo o raza pueden ser infectados por el virus Zika.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA

Enfermedad por virus Zika

Clínicamente, la infección por el virus Zika no se puede diferenciar fácilmente de otras infecciones por arbovirus como el dengue y chikungunya, ya que sus síntomas y signos no son patognomónicos. Las características clínicas y epidemiológicas también se confunden debido a la co-circulación de diferentes arbovirus en la misma área geográfica.

La infección se presenta inicialmente con dolor de cabeza, un exantema maculopapular descendente que involucra palmas y plantas, fiebre, malestar general, mialgias, anorexia, conjuntivitis no purulenta, artralgia, edema de extremidades y algunas veces síntomas abdominales (Dolor abdominal, diarrea). El rash puede ser pruriginoso e interferir en las actividades diarias del paciente, incluso dificultar el sueño. En su fase de convalecencia puede producir descamación laminar.

El compromiso articular habitualmente se presenta 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 Zika tiende a ser menor y no es incapacitante: al examen físico puede observarse 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 tobillos¹⁵.

El edema de miembros y la conjuntivitis parecerían ser más comunes en las infecciones por virus Zika que en el dengue o el chikungunya, mientras que la hepatomegalia, leucopenia y trombocitopenia fueron menos comunes en infecciones por Zika.

La evidencia disponible en cuanto al espectro de la enfermedad por el virus Zika en bebés y niños infectados a través de picaduras de mosquitos indica que la mayoría de los niños no presentan síntomas o tienen una enfermedad leve, similar a los resultados en adultos infectados con la enfermedad por el virus Zika.

Es poco común que la gravedad de la enfermedad requiera hospitalización y la muerte por infección por el virus Zika en adultos es poco frecuente. La duración de la inmunidad después de la recuperación de la infección por el virus Zika es desconocida. Es posible la co-infección con otros arbovirus que comparten al Aedes como vector para su transmisión¹¹.

Zika en el embarazo

Las manifestaciones clínicas que permiten sospechar la infección por Zika en embarazadas, así como la evolución y pronóstico de la madre, no difieren de lo observado en población general. La mayoría de las embarazadas presentan exantema, con frecuencia maculopapular y pruriginoso. También pueden presentar fiebre, conjuntivitis, artralgia, dolor de cabeza, dolor muscular y cansancio. Los síntomas duran de 2 a 7 días y son en general autolimitados. En algunos casos el rash puede persistir hasta 15 días¹⁶.

En relación a la fiebre, un estudio realizado en 88 embarazadas en Río de Janeiro reportó que estuvo presente en sólo el 28 % de las mujeres, siendo baja y de breve duración¹⁷. Recientes

comunicaciones^a han alertado también sobre la posibilidad de una viremia más prolongada en las embarazadas¹⁸.

El verdadero riesgo en las embarazadas afectadas por el virus Zika reside en el potencial del virus para producir anomalías del sistema nervioso central del feto, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), mortalidad fetal o abortos espontáneos como consecuencias de una infección congénita. La asociación observada con mayor frecuencia ha sido con microcefalia, aunque han descrito también otras anomalías intracraneales y esqueléticas (ver “Síndrome de infección congénita por virus Zika”).

Síndrome de infección congénita por virus Zika

La infección intrauterina por virus Zika ha sido asociada con la aparición de diversas anomalías congénitas. El síndrome actualmente descrito incluye la presencia de microcefalia, y otros signos tales como desproporción cráneo-facial, cuero cabelludo redundante con rugosidades, hipertonia o espasticidad, irritabilidad, secuelas cognitivas y crisis epilépticas.

Se presenta un amplio espectro de alteraciones del sistema nervioso central: se observó 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 anomalías 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 óptico¹¹.

También se ha observado compromiso articular entre los recién nacidos. Éste puede ser secundario al compromiso grave del sistema nervioso central o a una acción directa del virus Zika en los tejidos articulares y óseos. Tal daño varía desde un pie torcido, hasta contracturas articulares congénitas permanentes en miembros superiores o inferiores (artrogriposis)¹⁵.

Es necesario tener presente que todas estas anomalías se deben a alteraciones en los mecanismos normales del neurodesarrollo (proliferación neuronal y glial anormales, y los trastornos de la migración y postmigracionales); y pueden obedecer a múltiples causas, que deben ser consideradas e investigadas para el diagnóstico diferencial de infección prenatal por virus Zika, pudiendo dichas causas ser genéticas o adquiridas. Entre las primeras se encuentran cambios en el material genético (a nivel génico o cromosómico). Entre las adquiridas, se destacan las infecciones- toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus (CMV)- los daños disruptivos, y los agentes teratógenos o toxinas.

Se ha notificado un aumento del número de abortos espontáneos y muertes fetales, que presentaron otras alteraciones asociadas a la infección por virus Zika que aún no se comprenden, como hipoplasia pulmonar¹⁵.

^a La revista New England Journal of Medicine publicó un informe sobre una mujer embarazada de 33 años de edad en cuyo suero se detectó el ARN del virus Zika a las 4 semanas y 10 semanas después del inicio de síntomas, pero no en el momento del parto. Los investigadores sospechan que la viremia persistente descrita en la madre, fue consecuencia de la replicación viral en el feto o la placenta que tenía una alta carga viral (Informe completo disponible en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601824#t=article>)

Zika y complicaciones neurológicas

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 de la infección por Zika son encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria y alteraciones de nervios craneales¹⁵.

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno en el que el sistema inmunitario del organismo ataca el sistema nervioso periférico, afectando tanto las fibras motoras como sensitivas, produciendo así debilidad muscular y alteración de sensibilidad en los miembros superiores o inferiores. Puede ser desencadenado por diversas infecciones, entre ellas las producidas por arbovirus. Un estudio realizado a partir del brote en la Polinesia Francesa obtuvo información sobre las características clínicas y neurofisiológicas de los casos, estimando que el riesgo de SGB fue 0,24 por 1 000 infecciones por virus Zika, partiendo de una tasa de ataque de 66% en la población general¹⁹.

Según la OMS, aproximadamente un 25% de los pacientes con SGB requieren cuidados intensivos y, pese a un tratamiento de apoyo adecuado, un 3,5% fallece debido a complicaciones relacionadas con la parálisis de los músculos respiratorios, paro cardíaco o trombosis. Para la Sociedad Neurológica Argentina, hasta un tercio de los pacientes afectados por el síndrome requieren asistencia respiratoria mecánica en una Unidad de Cuidados Intensivos²⁰.

Diagnóstico clínico diferencial de enfermedad por virus Zika

En base a las características clínicas típicas, el diagnóstico diferencial para la infección por el virus Zika es amplio. Además del dengue, otras consideraciones incluyen leptospirosis, malaria, rickettsiosis, estreptococo del grupo A, rubéola, sarampión e infecciones por parvovirus, enterovirus, adenovirus y alfavirus (por ej., los virus Chikungunya y Mayaro en América)²¹.

La infección por el virus Zika puede sospecharse a partir de los síntomas y los antecedentes recientes (por ejemplo, residencia o viaje a una zona donde se sepa que el virus está presente). Dado que las áreas con transmisiones del virus Zika en curso se encuentran en constante cambio, la información actualizada puede obtenerse en <http://www.msal.gob.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>

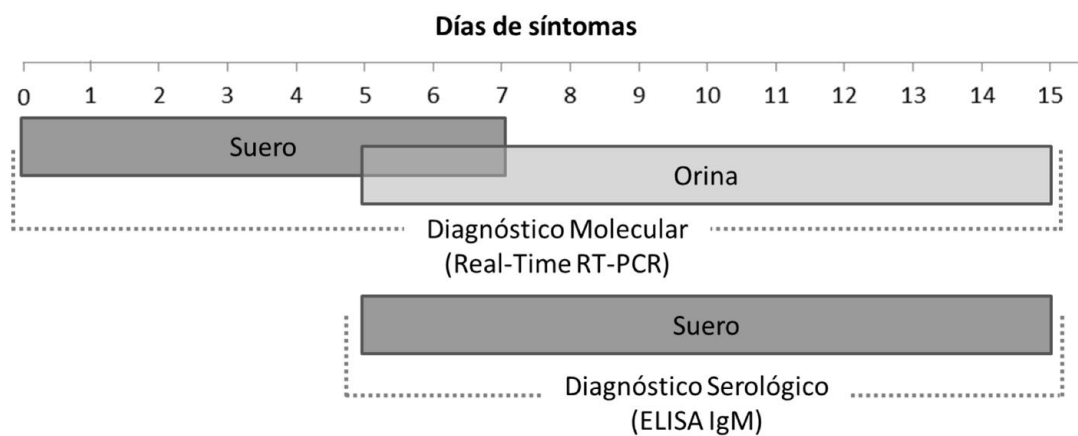
DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA (ZIKV)

El diagnóstico de la infección por ZIKV puede realizarse por métodos directos o serológicos y la elección de la metodología dependerá del tiempo de evolución del cuadro al momento de la toma de muestra, considerando duración de la viremia, tipo de muestra y excreción de virus y el inicio de la respuesta inmune (Fig. 1).

El diagnóstico virológico por técnicas moleculares puede realizarse en muestras de suero tomadas hasta el sexto día del inicio de los síntomas, o en orina desde el día 5 al 15-20. Dado que la enfermedad por Virus Zika suele ser leve, los síntomas iniciales pueden pasar desapercibidos lo cual disminuye la oportunidad para la toma de la muestra.

El diagnóstico serológico se puede efectuar en muestras de suero a partir del sexto día del inicio de síntomas

Figura 1: Indicaciones para el diagnostico según día de inicio de síntomas

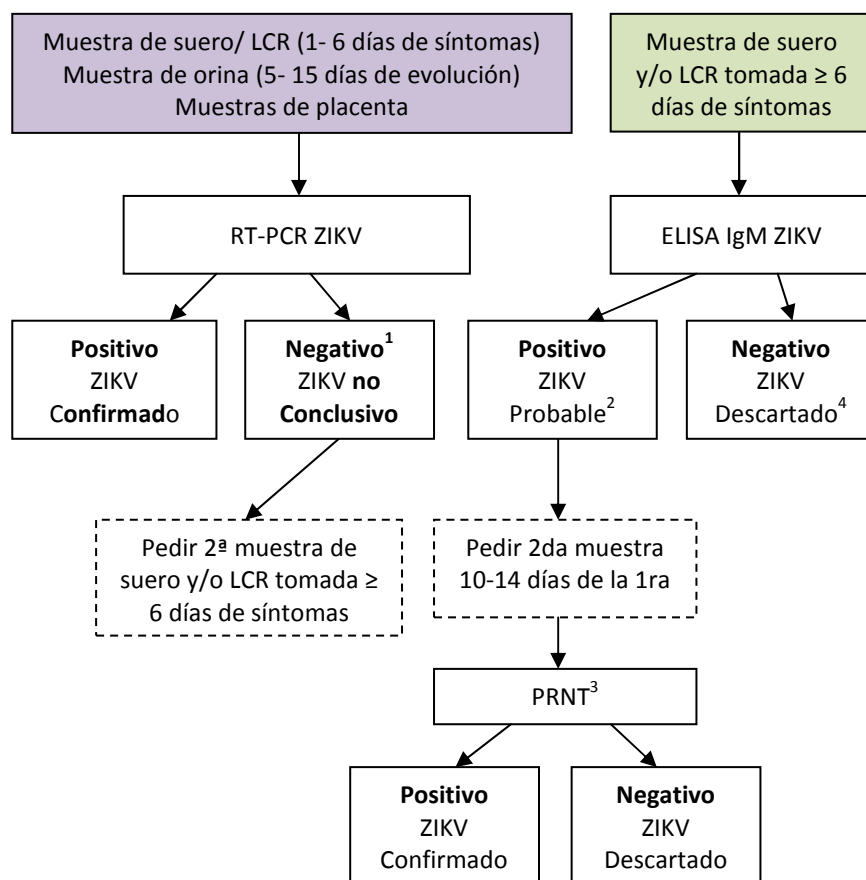


Fuente: OPS- OMS. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus Zika y sus complicaciones. 2016.

El diagnóstico de laboratorio es complejo, ya que algunas de las pruebas utilizadas habitualmente pueden dar reacciones cruzadas entre distintos flavivirus. En nuestro país han circulado los 4 serotipos de Dengue (DENV- 1, 2, 3 y 4) en diferentes zonas y períodos. También existen provincias donde se vacuna por calendario para fiebre amarilla, y otras donde hay evidencia de circulación de virus West Nile (WNV) y virus de la Encefalitis de Saint Louis (SLEV).

Las pruebas para detección del genoma de los virus Dengue, Zika y Chikungunya pueden realizarse en forma secuencial o en paralelo (PCR Multiplex), dependiendo de los métodos disponibles en el laboratorio. La secuencia de realización de estudios y su interpretación se establecerá en función del contexto epidemiológico de los arbovirus circulantes y de la presentación clínica.

Figura 2: Algoritmo de detección de virus Zika (ZIKV)



(1) PCR negativa: un resultado negativo no descarta porque diversos factores pueden afectar la detección del ARN viral (RNAsas, temperatura, etc). (2) Existe evidencia de una fuerte reacción cruzada entre DENV- ZIKV en pruebas de ELISA Ig M; un resultado positivo deberá ser procesado por Neutralización (PRNT) para ZIKV y DENV, e incluir otros flavivirus que pudieran circular en la región. (3) PRNT: el test de neutralización debe incluir otros flavivirus que podrían circular en la región (Zika, Fiebre Amarilla, Encefalitis de San Luis, West Nile, etc.). (4) ZIKV caso descartado con < 6 días de evolución. **En embarazadas estudiadas pasado el cuadro agudo, o madres de recién nacidos con afectación congénita, se realizará detección simultánea de Ig M y neutralización para detectar Ig G.**

Fuente: INEVH. Julio 2016

- Diagnóstico virológico y molecular:

Tipo de muestra: suero u orina (5-7 cc colectado en tubo seco, en condiciones de esterilidad)

Resulta muy importante la búsqueda de RNA viral en la muestra de orina, ya que permite extender el período de aplicación de las técnicas moleculares hasta el día 15 de la infección. También aumenta las posibilidades de realizar un diagnostico específico, debido a que los reactivos que se emplean se diseñan para evitar la reacción cruzada entre Flavivirus.

Las muestras de suero y orina pueden ser usadas para intentar el aislamiento viral, pero el pH de la muestra de orina puede afectar la estabilidad viral y dificultar la recuperación del virus.

- Diagnóstico Serológico:

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

La detección de anticuerpos IgM específicos para virus Zika es posible por ensayos de ELISA a partir del día 6 de iniciados los síntomas. Un resultado negativo descarta infección aguda. Un resultado positivo de IgM requiere la toma de una segunda muestra entre una y dos semanas después de la primera, para titulación de IgG en muestras pareadas. La confirmación del diagnóstico de infección aguda por ZIKV dependerá de la demostración de seroconversión (negativo a positivo ó incremento hasta cuatro veces el título de IgG) con un ensayo cuantitativo, por ej. neutralización en cultivos celulares.

La interpretación de los ensayos serológicos tiene una relevancia especial para el diagnóstico de virus Zika. En infecciones primarias (primera infección con un flavivirus) se ha demostrado que las reacciones cruzadas con otros virus genéticamente relacionados son mínimas. **Sin embargo, se ha observado que sueros de individuos con historia previa de infección por otros flavivirus (especialmente Dengue, Fiebre Amarilla y West Nile) pueden cruzar en estos ensayos.** Si bien la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT), ofrece una mayor especificidad para detección de anticuerpos neutralizantes (IgG), la reacción cruzada también ha sido documentada; de hecho, se han encontrado pacientes con historia previa de infección por otros flavivirus que ante infección por Zika elevan hasta cuatro veces los títulos de anticuerpos neutralizantes.

Por esta razón y como parte del diagnóstico diferencial, en regiones donde se haya documentado circulación de virus Dengue o en situaciones de brote 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) permitirá complementar el diagnóstico de Zika, **si se demuestra un título de anticuerpos neutralizantes para ZIKV hasta cuatro veces más alto en comparación a los otros virus¹⁵.**

La prueba de PRNT es relativamente compleja, y actualmente está disponible en nuestro país en el Centro Nacional de Referencia, Instituto Maiztegui. Mientras no se disponga en el país de estuches comerciales (validados formalmente) para la determinación de Zika por Ig M, se utiliza MAC Elisa “in house”, que se transfiere a 12 laboratorios provinciales.

Para la toma, conservación y envío de muestras para diagnóstico de ZIKV se remite al ANEXO 1. Para el diagnóstico de otros agentes etiológicos en casos de microcefalia negativos para ZIKV, ver el ANEXO 2.

Diagnóstico por laboratorio de virus Zika asociado a SGB

Tipo de muestra para diagnóstico molecular: suero, orina, LCR.

Tipo de muestra para diagnóstico serológico: suero o LCR.

El diagnóstico de la infección por virus Zika 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), 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 y resultaría importante poder realizar la confirmación por NT frente a panel de Flavivirus mediante el estudio de un par serológico. En estos casos, sería relevante descartar también Virus West Nile y San Luis, especialmente en aquellas áreas donde se haya constatado su circulación.

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, dependiendo del momento en que se realice la toma de muestra¹⁵.

Diagnóstico de laboratorio en la embarazada sospechosa

Embarazada sintomática

Tipo de muestra para diagnóstico molecular: suero u orina

Tipo de muestra para diagnóstico serológico: suero

La evidencia documentada hasta el momento indica que los síntomas de la enfermedad por virus Zika en la embarazada no difieren sustancialmente de los que se presentan en población general. Por ende, el tipo de muestra enviada y los estudios que se realicen siguen los mismos lineamientos generales de la enfermedad por virus Zika, y dependerán del momento en que se haya presentado la sintomatología, según se muestra en la Figura 2.

Debido a haberse reportado la ocurrencia de una viremia más prologada en las embarazadas en las cuales se ha presentado infección fetal^{18, 22}, las recomendaciones internacionales contemplan la ampliación de los plazos estipulados para la realización de estudios moleculares en las embarazadas.

No existen por el momento estudios comparando la efectividad de realizar pruebas de tamizaje contra la realización de estudios en población seleccionada, ya sea en embarazadas u otros grupos. Aunque las pruebas de tamizaje permitirían identificar a las embarazadas asintomáticas infectadas, con riesgo de presentar malformaciones fetales, esta práctica no reúne los clásicos criterios de Wilson y Jungner^b requeridos por la OMS. Por ende, la OMS actualmente no

^b Los criterios de Wilson y Jungner incluyen: tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad reconocida; disponibilidad de instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento; la historia natural de la enfermedad, incluyendo la evolución de la enfermedad de latente a declarada, debe entenderse de manera adecuada; y el costo de la detección de

recomienda la realización de estudios de laboratorio de enfermedad por virus Zika en embarazadas sin clínica, a menos que se detecten anomalías neurológicas o microcefalia en las ecografías de control del embarazo¹⁶ (ver Algoritmo de diagnóstico de la embarazada, Fig. 3).

Contrariamente a lo expresado por OMS, el CDC, en su actualización de julio, recomienda la evaluación de mujeres embarazadas asintomáticas con posible exposición a Zika²³. Esta recomendación podrá ser aplicada teniendo en cuenta el escenario epidemiológico nacional (áreas con o sin circulación viral) y la capacidad diagnóstica disponible.

Embarazada asintomática con malformaciones fetales detectadas por ultrasonido

Tipo de muestra para diagnóstico serológico: suero, orina

Tipo de muestra para diagnóstico molecular: líquido amniótico (Ver Fig. 4)

En caso de embarazadas asintomáticas en las cuales los controles ecográficos hayan evidenciado alteraciones fetales a nivel del Sistema nervioso central (SNC) compatibles con la definición de caso sospechoso^c, se deberá realizar extracción de suero materno para diagnóstico serológico de infección materna por virus Zika.

Una serie de informes muestran que se puede aislar el ARN del virus Zika a partir del líquido amniótico de mujeres embarazadas con o sin pruebas serológicas positivas para el virus Zika¹⁶. Por lo tanto, en los casos en que la ecografía haya evidenciado alteraciones fetales se puede considerar también la realización de una amniocentesis. El líquido amniótico se utilizará para efectuar diagnóstico molecular (RT-PCR) de virus Zika, a la vez que para descartar otras causas de malformaciones congénitas, tanto infecciosas como genéticas. (véase Fig. 3, en “Seguimiento de la embarazada”).

No hay evidencia en la literatura actual sobre la exactitud diagnóstica de la prueba RT -PCR realizada en líquido amniótico en la identificación de la infección congénita, y en qué medida una prueba positiva es predictiva de malformación fetal posterior. Tampoco hay evidencia acerca del momento óptimo para realizar amniocentesis para diagnosticar infección congénita por el virus Zika¹⁶.

Diagnóstico por laboratorio de infección por el virus Zika asociada a síndrome congénito

Tipo de muestra para diagnóstico molecular y/o serológico: suero materno y del recién nacido (RN). LCR (si se extrae para otros estudios).

Otras muestras para diagnóstico molecular: Orina del RN

Ante sospecha de infección congénita por virus Zika, se recomienda tomar en lo posible muestras de suero materno y del RN para efectuar el diagnóstico, utilizando tanto pruebas moleculares como serológicas¹⁵, idealmente dentro de las 48 hs, ya que en muestras más tardías, puede ser difícil distinguir entre infección congénita, perinatal y postnatal. Las últimas recomendaciones

casos (incluyendo el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe ser económicamente equilibrada en relación con los posibles gastos en atención médica en su conjunto (coste-efectividad).

^c Véase más adelante “Vigilancia de la transmisión vertical de la infección por el virus Zika: Enfermedad por virus Zika en Embarazadas”

internacionales desaconsejan el uso de sangre de cordón para diagnóstico de laboratorio dado que puede contaminarse con sangre materna e inducir a falsos positivos²⁴.

Deben realizarse además exámenes de laboratorio para diagnóstico diferencial de síndrome congénito por CMV, herpes simple, rubéola, toxoplasmosis y sífilis¹⁵, (ver también la “Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales”²⁵ del Ministerio de Salud).

Diagnóstico por laboratorio de transmisión vertical de virus Zika sin síndrome congénito

Tipo de muestra para diagnóstico serológico: suero materno y del recién nacido.

Tipo de muestra para diagnóstico molecular: suero y orina del RN.

Todo recién nacido de madre con serología positiva para virus Zika debe ser estudiado por laboratorio siguiendo los lineamientos mencionados en el apartado anterior, de manera de detectar transmisión vertical del virus en niños asintomáticos al nacimiento. Ello motivaría su notificación y seguimiento clínico diferenciado.

Las muestras de suero del bebé sean tomadas de ser posible, dentro de las 48 has de vida²⁶. Si la muestra de suero del recién nacido se obtuvo después del 6° día de vida, se debería considerar la posibilidad de infección perinatal.

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

Tipo de muestra para diagnóstico molecular y/o serológico: suero materno y fetal. Líquido amniótico (si se extrajo previamente para otros estudios)

Otras muestras para diagnóstico molecular: placenta, membranas fetales, tejidos (cerebro, hígado, riñón, otros)¹⁵

Ver instrucciones para la toma y envío de muestras en el ANEXO I.

VIGILANCIA INTEGRADA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA

Objetivos específicos de la vigilancia

Según corresponda a la situación epidemiológica del país, la vigilancia deberá **detectar y caracterizar oportunamente**:

- la ocurrencia de casos importados de infección por Zika en una zona o territorio
- la circulación autóctona del virus Zika, considerando la presencia de otras arbovirosis.
- la situación epidemiológica, monitorear brotes y evaluar el impacto de las acciones de control
- Los eventos inusuales, con presentación clínica o modo de transmisión diferente de la infección por el virus Zika;
- la ocurrencia de casos graves y muertes potencialmente relacionadas con la infección del virus Zika.
- los casos de SGB y otros trastornos neurológicos, relacionados con infección por virus Zika.
- las embarazadas con Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI) o alteración en el feto y sospecha de exposición a ZIKV
- la ocurrencia del síndrome congénito por infección del virus Zika
- la presencia de infección en los recién nacidos de embarazadas que hayan sido incorporadas al seguimiento por detección del virus Zika y que no presentan síndrome congénito
- los grupos y factores/condiciones de riesgo para complicaciones por infección del virus Zika.
- contribuir al conocimiento de la enfermedad, sus complicaciones y secuelas, a fin de respaldar la toma de medidas de prevención, asistencia y rehabilitación en sus diferentes manifestaciones

Tabla 1: GRUPO DE EVENTO: INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA

DESCRIPCIÓN	EVENTO	VIGILANCIA CLÍNICA Y DE LABORATORIO
Vigilancia de infección por virus Zika como SFAI (por transmisión vectorial o sexual)	Enfermedad por virus Zika	INDIVIDUAL E INMEDIATA
Vigilancia de síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociado a la infección por el virus Zika	Sind. Guillain-Barré asociado a ZIKV	INDIVIDUAL E INMEDIATA
Vigilancia de la transmisión vertical de la infección por virus Zika	Infección por virus Zika en el embarazo	INDIVIDUAL E INMEDIATA
	Síndrome congénito asociado a ZIKV	
	Transmisión vertical de ZIKV sin síndrome congénito	
	Aborto o Muerte fetal asociado a ZIKV	

La vigilancia de la infección por virus Zika integra los eventos vinculados a la identificación de la circulación viral como así también los eventos potencialmente asociados como los síndromes congénitos por ZIKV, los síndromes neurológicos por ZIKV, o la identificación del riesgo en embarazadas infectadas (Tabla 1).

VIGILANCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA COMO SÍNDROME FEBRIL AGUDO INESPECÍFICO - POR TRANSMISIÓN VECTORIAL O SEXUAL

Enfermedad por virus Zika

- ✓ **Caso sospechoso de enfermedad por virus Zika en áreas con circulación viral (OPS-OMS modificado):**

Paciente que presente exantema (habitualmente maculo-papular pruriginoso) y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas:

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

- ✓ **Caso sospechoso de enfermedad por virus Zika en áreas sin circulación viral (OPS-OMS modificada)**

Paciente que presente exantema (habitualmente maculo-papular pruriginoso) y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas:

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

Y que refiera además alguno de los siguientes antecedentes epidemiológicos:

- Residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas,
- Contacto sexual de riesgo para Zika* en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas.
- Forme parte de un conglomerado o aumento inusual de casos de fiebre o exantema en provincias con presencia del vector, y donde se descarten otras etiologías

***Contacto sexual de riesgo para Zika**

Aquel contacto sexual que se produce sin protección con:

- una mujer que en las 8 semanas anteriores al contacto sexual tenga antecedente de enfermedad, residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika
- un hombre que en los 6 meses previos al contacto sexual tenga antecedente de enfermedad, residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika

3

✓ **Caso probable de enfermedad por virus Zika (OPS-OMS):**

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^d.

✓ **Caso confirmado de enfermedad por virus Zika (OPS-OMS):**

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

- Detección de RNA del virus de Zika y/o aislamiento viral en muestras de suero, orina o tejidos;
- prueba de neutralización positiva para ZIKV con panel de Flavivirus, en par serológico con 10 a 15 días de intervalo entre muestras (títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus)^e;
- En fallecidos, detección molecular del genoma viral y/o aislamiento viral a partir de tejido de autopsia, fresco.

✓ **Sospecha de brote:** Conglomerados o aumento inusual de casos de fiebre o exantema en provincias con presencia del vector, y donde se descarten otras etiologías.

VIGILANCIA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB) ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA

Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika:

✓ **Caso sospechoso de Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika:**

Paciente 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.

Y alguno de los siguientes antecedentes epidemiológicos:

- Viaje a un área con transmisión local del virus del Zika dentro de los 60 días previos a la aparición del SGB.

^d En aquellos casos en los que se detecten anticuerpos IgM positivos anti-ZIKV y anti-DENV u otros Flavivirus se considerará como PROBABLE Flavivirus (Ver Algoritmo).

^e Se realiza la prueba a aquellos casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos (Ver Algoritmo).

- Contacto sexual sin protección con persona con antecedente de enfermedad por ZIKV, residencia o viaje reciente^f a un área de circulación del virus del Zika

✓ **Caso probable de Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika:**

Caso sospechoso de Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika que presente anticuerpos IgM anti-ZIKV, sin hallazgos de laboratorio que indiquen infección por otros flavivirus^g.

✓ **Caso confirmado de Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika**

Caso sospechoso o probable de Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus **Zika** y con resultados positivos para:

- Detección de RNA del virus de Zika y/o aislamiento viral en muestras de suero, orina o tejidos;
- prueba de neutralización positiva para ZIKV con panel de Flavivirus, en par serológico con 10 a 15 días de intervalo entre muestras (títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus)^h
- En fallecidos, detección molecular del genoma viral y/o aislamiento viral a partir de tejido de autopsia o fresco.

VIGILANCIA DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA

Infección por virus Zika en el embarazo

✓ **Caso sospechoso de infección por virus Zika en embarazada en áreas con circulación viral:**

Mujer embarazada 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/hiperemia)
- Artralgias
- Mialgia
- Edema peri articular

o embarazada en la cual se constate hallazgo ecográfico de microcefalia, u otras anomalías cerebrales y de otras estructuras intracraneanas fetales descritas en relación a la infección por Zika. Estos son:

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

^g En aquellos casos en los que se detecten anticuerpos IgM positivos anti-ZIKV y anti-DENV u otros Flavivirus se considerará como PROBABLE Flavivirus (Ver Algoritmo).

^h Se realiza la prueba a aquellos casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos (Ver Algoritmo).

- calcificaciones cerebrales
- hiperecogenicidad periventricular o focales dispersas
- ventriculomegalia/ hidrocefalia
- megacisterna magna
- disgenesia cerebelosa
- disgenesia de cuerpo calloso
- atrofia cerebral (adelgazamiento del parénquima)

✓ **Caso sospechoso de infección por virus Zika en embarazada en áreas sin circulación viral:**

Embarazada con exantema que cumpla con los mismos criterios que para el caso sospechoso de infección por virus del Zika en áreas con circulación viral, y presente además alguno de los siguientes antecedentes epidemiológicos:

- Residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas
- Contacto sexual de riesgo para Zika* en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas
- Forme parte de un conglomerado o aumento inusual de casos de fiebre o exantema en provincias con presencia del vector, y donde se descarten otras etiologías

o embarazada en la cual se constate hallazgo ecográfico de microcefalia, u otras anomalías cerebrales descriptas en relación a la infección por Zika, que presente:

- Residencia o viaje a un área con transmisión local del virus del Zika, o
- Contacto sexual de riesgo para Zika* en cualquier momento del embarazo

✓ **Caso probable de infección por virus del Zika en Embarazada:**

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

✓ **Caso confirmado de infección por virus del Zika en Embarazada:**

Embarazada que cumpla los criterios de caso sospechoso o probable y con resultados positivos para:

- Detección de RNA del virus de Zika y/o aislamiento viral en muestras de suero, orina o tejidos;
- prueba de neutralización positiva para ZIKV con panel de Flavivirus, en par serológico con 10 a 15 días de intervalo entre muestras (títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus)^j
- En fallecidas, detección molecular del genoma viral y/o aislamiento viral a partir de tejido de autopsia o fresco.

ⁱ En aquellos casos en los que se detecten anticuerpos IgM positivos anti-ZIKV y anti-DENV u otros Flavivirus se considerará como PROBABLE Flavivirus (Ver Algoritmo).

^j Se realiza la prueba a aquellas embarazadas con exantema con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos (Ver Algoritmo). En embarazadas estudiadas pasado el cuadro agudo se realizará detección simultánea de IgM y neutralización para detectar IgG.

Síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika

✓ Caso sospechoso de Síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika:

Recién nacido vivo que presente

- microcefalia (medida de perímetro cefálico por debajo de -2 desvíos estándar a las 24 horas post-parto, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo)
- otra malformación congénita del sistema nervioso central;

y cuya madre, durante el embarazo, haya tenido antecedentes de:

- Residencia o viaje a un área con presencia de vectores de virus del Zika
- Contacto sexual de riesgo para Zika* (Ver definición en caso sospechoso de enfermedad por virus Zika)

✓ Caso probable de Síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika :

Caso sospechoso de síndrome congénito **asociado a la infección por el virus Zika en el cual:**

- Se hayan obtenido resultados positivos para anticuerpos IgM anti-ZIKV en muestras del RN, o
- Se hayan descartado otras etiologías de síndrome congénito, o
- cuya madre haya sido clasificada como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por el virus del Zika durante el embarazo.

✓ Caso confirmado de Síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika :

Caso sospechoso o probable de Síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika, que presente además:

- Detección de RNA del virus de Zika y/o aislamiento viral en muestras de suero, orina o tejidos;
- prueba de neutralización positiva para ZIKV con panel de Flavivirus, en par serológico con 10 a 15 días de intervalo entre muestras (títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus)^k;
- En RN fallecidos, detección molecular del genoma viral y/o aislamiento viral a partir de tejido de autopsia, fresco

^k Se realiza la prueba a aquellos casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos (Ver Algoritmo).

Transmisión vertical del virus Zika sin síndrome congénito:

✓ **Caso sospechoso de transmisión vertical del virus Zika sin síndrome congénito**

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

✓ **Caso Probable transmisión vertical del virus Zika sin síndrome congénito:**

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de transmisión vertical y en cuyas muestras haya sido detectada IgM anti- ZIKV por ELISA.

✓ **Caso confirmado de transmisión vertical o perinatal sin síndrome congénito:**

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso o probable de transmisión vertical, con primeras muestras tomadas dentro de las 48hs de nacido y que presente:

- Detección de RNA del virus de Zika y/o aislamiento viral en muestras de suero, orina o tejidos;
- prueba de neutralización positiva para ZIKV con panel de Flavivirus, en par serológico con 10 a 15 días de intervalo entre muestras (títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros Flavivirus; y exclusión de otros Flavivirus)⁸;

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

✓ **Caso de aborto, muerte fetal o mortinato con sospecha de asociación con infección por el virus del Zika:**

Todo aborto, muerte fetal o mortinato de una gestante que durante el embarazo haya presentado exantema y uno de los siguientes antecedentes epidemiológicos:

- Tenga antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus Zika, o
- Contacto sexual de riesgo para Zika * en cualquier momento del embarazo (Ver definición en caso sospechoso de enfermedad por virus Zika)

✓ **Caso de aborto, muerte fetal o mortinato con confirmación de asociación con infección por el virus Zika :**

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

NOTIFICACIÓN Y SISTEMA DE INFORMACIÓN

Los eventos señalados previamente son de notificación obligatoria. Los casos deberán ser notificados desde la sospecha al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) en forma inmediata (dentro de las 24 horas), tanto en los módulos de vigilancia clínica (C2) como por laboratorios (SIVILA). Se completarán las fichas específicas según tipo de eventos

La notificación en el SNVS emite un mail de alerta a los referentes provinciales y nacionales para permitir disponer de la información de manera inmediata para la realización de las acciones de control o seguimiento.

La vigilancia deberá adecuarse al escenario epidemiológico. Sin circulación viral autóctona, el énfasis estará puesto en la detección de casos importados (para realizar acciones de control que tiendan a disminuir el riesgo de transmisión autóctona) y en la posible detección precoz de brotes. Para ello, además de la vigilancia de casos de SFAI, se recomienda alertar ante aumento inusual de casos de fiebre o exantema.

En contextos de brotes o epidemias, el acento estará puesto en el monitoreo del brote, así como en la respuesta de los servicios de salud y la necesidad de atender a posibles casos de malformaciones congénitas y síndromes neurológicos.

ARTICULACIÓN CON EVENTOS BAJO VIGILANCIA DE OTROS PROGRAMAS

Enfermedad febril exantemática.

Aquellos casos que presenten fiebre y exantema deberán ser notificados y estudiados de acuerdo con las definiciones vigentes de caso sospechoso de sarampión rubeola, y también deberán ser notificados y estudiados para ZIKV según las definiciones de casos. En caso de mujeres embarazadas, se priorizarán los estudios en relación a la situación o antecedente epidemiológico vigentes.

Síndromes congénitos

Todo recién nacido, aborto o mortinato que presente malformaciones congénitas compatibles con la definición de caso sospechoso de rubeola o sífilis congénita, con resultados de laboratorio negativos para dichas etiologías, deberán ser notificados y estudiados para ZIKV si cumplen con los criterios de caso sospechoso de síndrome congénito por Zika.

Otros Programas o registros (RENAC) que reciban comunicaciones de casos sospechosos de eventos de asociación con Virus Zika, deberán indicar la notificación al SNVS por el efector originante

Parálisis aguda flácida (PAF)

En los casos de parálisis aguda flácida menores de 15 años notificados al Programa de Erradicación de la Polio y al SNVS, que presenten cuadro clínico compatible con Síndrome de Guillain- Barré y condición epidemiológica para caso sospechoso de Síndrome de Guillain- Barré asociado a virus Zika, deberán ser notificados y estudiados simultáneamente para este virus.

RECOMENDACIONES ESPECIALES A TENER EN CUENTA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DETECTADOS

SEGUIMIENTO DE LA EMBARAZADA

Existe consenso internacional acerca de la necesidad de realizar el seguimiento de las mujeres embarazadas que residen en zonas endémicas o con circulación de virus Zika, o con antecedentes de viaje reciente a dichas zonas; el diagnóstico precoz de la infección; la vigilancia exhaustiva pre y posnatal y el monitoreo de las mujeres infectadas; la exclusión de otras infecciones congénitas (tales como toxoplasmosis, infección por citomegalovirus, rubéola, sífilis y herpes simple); la amniocentesis para la detección de ARN viral en líquido amniótico si se detectan anomalías ecográficas, y la consideración de la continuidad o no del embarazo después de la asesoría detallada de las mujeres embarazadas¹¹.

En nuestro país, el seguimiento de la mujer embarazada incluye una serie de controles clínicos, ecográficos y de laboratorio de rutina, recomendados por el Ministerio de Salud, los cuales se encuentran disponibles en las “Recomendaciones para la práctica del control preconcepcional, prenatal y puerperal”²⁷. Sin perjuicio de ello, y en consonancia con las recomendaciones internacionales, durante estos controles también se deberá prestar atención a los criterios epidemiológicos sugerentes de posible exposición al virus Zika durante el embarazo; a la aparición de síntomas clínicos compatibles con la enfermedad en el adulto, o a los hallazgos ecográficos que lleven a sospechar infección materna por este virus durante el embarazo, a saber:

Hallazgo ecográfico de microcefalia, y/o

Hallazgos ecográficos de anomalías cerebrales y de otras estructuras intracraneanas fetales descriptos.^{28 29 30}. Estos son:

- calcificaciones cerebrales,
- hiperecogenicidad periventricular y/o focales dispersas
- ventriculomegalia/ hidrocefalia
- megacisterna magna
- disgenesia cerebelosa
- disgenesia de cuerpo calloso
- atrofia cerebral (adelgazamiento del parénquima)

Otros hallazgos ecográficos asociados al Síndrome congénito por virus Zika.^{31 32}.

- artrogrifosis múltiple,
- restricción del crecimiento intrauterino,
- oligo o anhidramnios,
- calcificaciones placentarias

Ante la sospecha o confirmación de infección materna por virus Zika, el embarazo debe considerarse de alto riesgo, por lo que el seguimiento del embarazo y el parto se realizarán de preferencia en un centro de atención de alta complejidad (Categoría III)

A los efectos del diagnóstico prenatal de microcefalia, es fundamental contar una ecografía del primer trimestre para establecer la edad gestacional mediante la medición de la longitud cefalocaudal - acorde con las recomendaciones vigentes elaboradas por la Dirección de Maternidad e Infancia²⁷. Las evaluaciones posteriores para estimar la edad gestacional son menos certeras y pueden llevar a errores en el diagnóstico.

El análisis de las evidencias obtenidas hasta el momento en relación al diagnóstico prenatal de microcefalia indica que esta tiene mayor correlación con el diagnóstico postnatal cuando el valor de corte es menor, por debajo de los -3SD¹⁶. Por todo esto, el diagnóstico de microcefalia por ecografía deberá ser reconfirmado por un equipo de diagnóstico prenatal en un segundo nivel de atención y requerirá de mediciones seriadas para ver su evolución, además de la búsqueda de malformaciones asociadas.

Para el diagnóstico de microcefalia por ecografía prenatal se utilizará la tabla de Hadlock (1984) como valores de referencia (Anexo 3)³³. La CC debe estar por debajo de -2DS de la media para la edad gestacional según la tabla de Hadlock (1984).

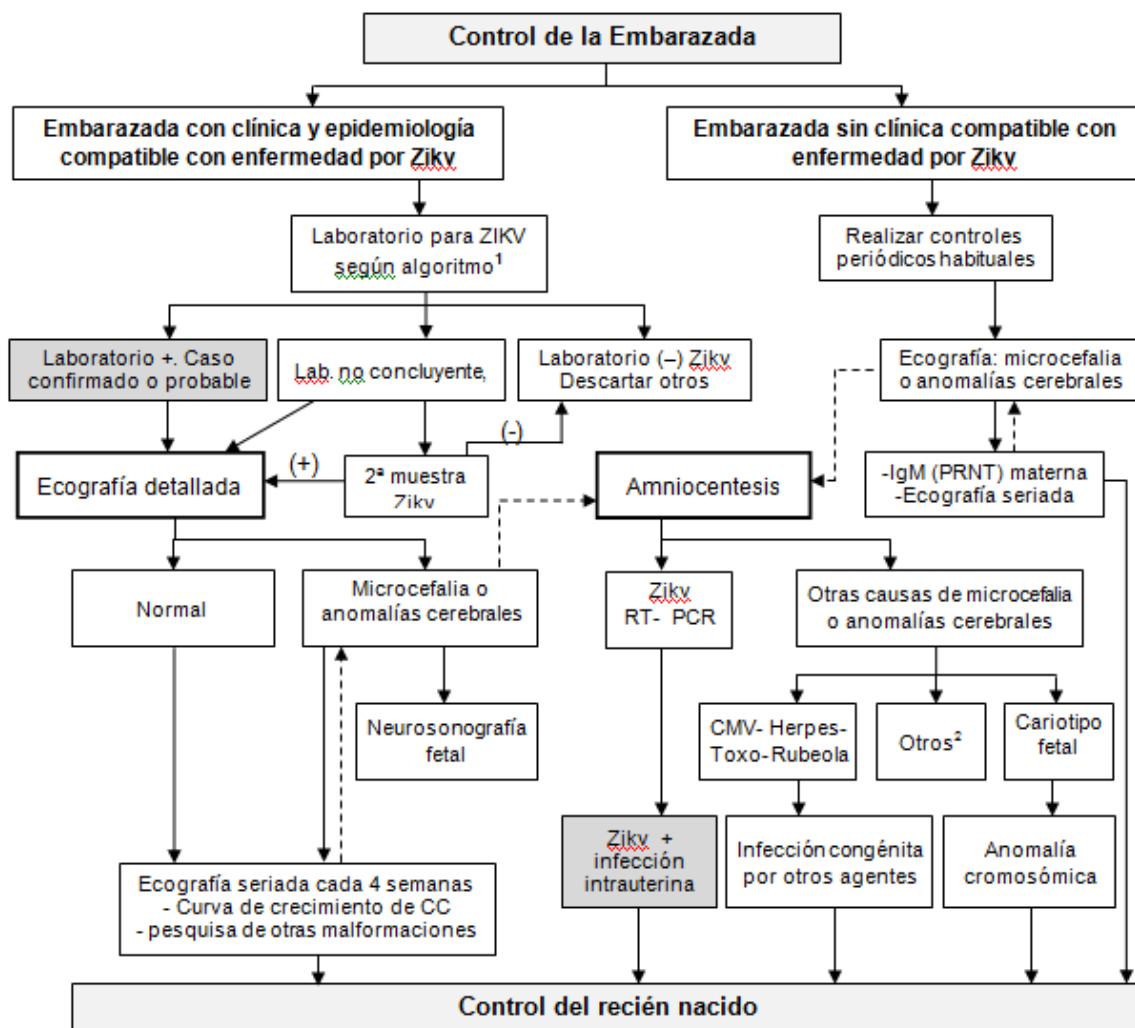
(En el Anexo 4 se muestran las curvas correspondientes a los valores especificados en la tabla).

Si bien se debe sospechar microcefalia en fetos con circunferencia craneana (CC) de -2DS para la edad gestacional, en ausencia de anomalías cerebrales graves es común el desarrollo neurológico normal en la mayoría de los fetos después del nacimiento. Para los fetos con una CC de -3DS por debajo de la media para la edad gestacional, la correlación entre la microcefalia y trastornos en el desarrollo neurológico es más alta. Una CC de -5DS es una indicación de una severa reducción en el tamaño intracraneal, por lo que el diagnóstico prenatal de microcefalia se puede hacer con un nivel razonable de confianza¹⁶.

Se recomienda que la evaluación ecográfica de las anomalías del SNC, incluyendo la neurosonografía fetal, se realice de acuerdo a los parámetros estipulados por las Guías ISUOG 2007³⁴ y 2013³⁵. La “neurosonografía fetal” es una ecografía especializada que deberá hacerse en un centro con experiencia y tiene por objeto la evaluación más detallada del cerebro y otras estructuras intracraneanas. Las ecografías de seguimiento cada 4 semanas tienen por objeto elaborar la curva de crecimiento de las medidas de la circunferencia cefálica (CC) y pesquisar otras malformaciones³⁶.

La conducta a seguir frente a una embarazada en la que se sospeche infección por virus Zika diferirá dependiendo de la forma de presentación del caso. Si al momento de la consulta la mujer presenta o refiere haber presentado síntomas compatibles con el cuadro febril agudo exantemático y antecedente de probable exposición al virus, la realización o no de un seguimiento diferenciado del embarazo dependerá de los resultados de los exámenes de laboratorio para ZIKV practicados en suero y orina maternos, según corresponda. Por el contrario, si la mujer nunca presentó síntomas, la sospecha de infección pasará a partir de la detección de anomalías ecográficas del sistema nervioso central durante los controles habituales del embarazo, momento en el que se indicarán los estudios complementarios de laboratorio e imágenes correspondientes (Fig.3).

Figura 3: Algoritmo para el diagnóstico de infección intrauterina y de complicaciones fetales por Zika



1) Ver algoritmo de diagnóstico de laboratorio (Fig. 1)

2) Entre las causas de microcefalia, considerar también síndrome fetal por alcohol o tóxicos, no evaluable por amniocentesis.

Fuente: adaptado del “Algoritmo para el diagnóstico de infección intrauterina y de complicaciones fetales por Zika”, en “Virus Zika, embarazo e infección congénita”, CENAGEM. Abril de 2016. Documento técnico.

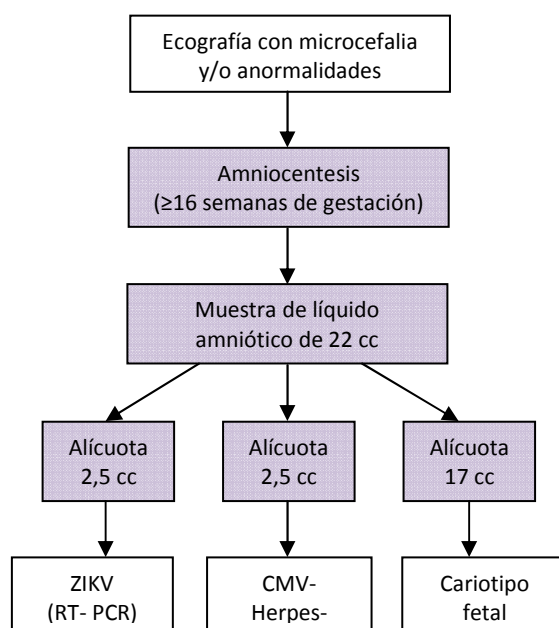
- Indicaciones de amniocentesis

Ante la detección de anomalías ecográficas del SNC se recomienda la realización de amniocentesis para poder alcanzar un diagnóstico etiológico (Fig. 5). Cabe mencionar que en algunos embarazos con diagnóstico ecográfico de microcefalia y anomalías cerebrales relacionadas a infección por virus Zika se ha logrado detectar el virus en las muestras de líquido amniótico, aun cuando las muestras maternas de suero y orina fueron negativas^{37 29}.

Por otra parte, el estudio de líquido amniótico también permite determinar el cariotipo fetal para el diagnóstico anomalías cromosómicas.

El procedimiento podrá realizarse sólo después de la semana 16 de gestación, de modo de poder obtener un volumen de muestra de al menos 22 cc. de líquido, la cual se fraccionará según esquema (Fig. 4) y se enviará a los centros especializados de laboratorio y genética (consultar listado a CENAGEM)

Figura 4: Esquema de las cantidades de líquido amniótico necesarias para los diversos estudios



Fuente: adaptado de “Virus Zika, embarazo e infección congénita”. CENAGEM. Abril de 2016. Documento técnico.

Dado que se trata de un procedimiento invasivo, la amniocentesis, cuando esté indicada, debe llevarse a cabo en establecimientos con adecuado nivel de complejidad, bajo cuidado obstétrico especializado. A la embarazada se le deberá explicar previamente los alcances, riesgos y beneficios del estudio y deberá firmar un consentimiento informado. Entre los riesgos del procedimiento se encuentran el aborto espontáneo (cuando la amniocentesis se efectúa durante el segundo trimestre, riesgo de 0,8% -RR 1,60; IC del 95%: 1,02 a 2.52-, en comparación con ninguna

amniocentesis¹⁶). Otras complicaciones posibles son el sangrado vaginal, la pérdida de líquido amniótico y la ruptura prematura de membranas³⁸.

En la experiencia en el CENAGEM, tomando en cuenta cerca de 3000 punciones desde el año 2000, tanto biopsia de vellosidades coriales como amniocentesis, se detectó un riesgo general de pérdidas del embarazo de 1/200 (0,5%) dentro de la semana del procedimiento. Hay que tener en cuenta que la amniocentesis es mucho menos agresiva para los tejidos extraembrionarios que la biopsia corial.

- Atención general de la embarazada

No existe ninguna vacuna para prevenir ni medicamentos para tratar las infecciones por el virus del Zika.

- Vigilancia fetal según EG (auscultación de FCF, Monitoreo fetal electrónico)
- Vigilancia de dinámica uterina
- LABORATORIO: General (hemograma, hepatograma, orina) y muestras para Zika según algoritmo

Tratamiento de los síntomas:

- Reposo relativo
- Abundantes líquidos orales para prevenir la deshidratación.
- Antifebriles/analgésicos: medios físicos (duchas frescas, paños fríos) , paracetamol o acetaminofén VO cada 8hs
- No utilizar aspirina ni AINE's hasta que se descarte infección por Dengue a fin de disminuir el riesgo de sangrado.
- Antihistamínicos para manejo del rash con prurito :
 - 1ra generación: Dimenhidrinato VO c/8hs desde 1er trimestre
 - 2da generación: Loratadina y Cetirizide VO c/12-24 hs a partir de 2do trimestre

Prevención de la transmisión secundaria

- Se deben evitar las picaduras de mosquitos, en especial durante la primera semana de la enfermedad (fase virémica), para lo cual se recomienda:

- Permanecer en lugares protegidos con mallas antimosquitos
- Utilizar mosquiteros individuales que pueden o no ser impregnados con insecticida (permetrina)
- Aplicar repelentes con DEET c/4-6 hs

- Atención durante el parto y nacimiento

No existe ninguna indicación para cambiar la vía de parto obstétrica, es decir, la infección por el virus Zika o la microcefalia sí mismos no son indicaciones de cesárea³⁹. Es importante señalar también que la cesárea innecesaria aumenta el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el bebé.

La asistencia debe prestarse conforme a las directrices de buenas prácticas en la atención del parto y el nacimiento, con la auscultación de la frecuencia cardíaca fetal y cuidados para asegurar el bienestar materno y fetal.

Los cuidados al recién nacido deben seguir las recomendaciones del Ministerio de Salud ⁴⁰, y serán prestados en función de los hallazgos de los monitoreos fetales y de la evaluación clínica del recién nacido.

- Lactancia materna

Se ha detectado RNA del virus Zika en la leche materna de dos mujeres con infección confirmada, pero no se han identificado virus replicativos en cultivos celulares. Las muestras de leche en las que se encontró RNA del virus Zika fueron obtenidas cuando las madres tenían manifestaciones clínicas y sus muestras de suero eran positivas para el virus mediante PCR-RT⁴¹.

Por el momento no hay informes documentados de que el virus Zika se haya transmitido al lactante a través de la leche materna. Se desconoce la frecuencia de la detección del virus, su cinética y su carga en la leche materna.

En países en los que hay transmisión del virus Zika no se han descrito resultados neurológicos adversos ni enfermedades graves en lactantes con infección posnatal.

A la vista de los datos disponibles, los beneficios de la lactancia materna para el niño y la madre superan los posibles riesgos de transmisión del virus Zika a través de la leche materna, por lo cual se recomienda no suspenderla⁴².

SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE CON TRANSMISIÓN VERTICAL POR VIRUS ZIKA.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de microcefalia se realiza cuando la medida de la circunferencia craneana (perímetro cefálico- PC), utilizando técnicas y equipos estándar, es menor que dos (-2) desviaciones estándar por debajo de la media específica para el sexo y la edad gestacional. Por otra parte, la OMS considera que una medida de PC menor a tres (-3) desviaciones estándar se define como microcefalia severa.

Se utilizará como estándar para la medición del perímetro cefálico en el recién nacido el Estudio Multicéntrico sobre el Patrón de Crecimiento de la OMS (Fig. 5, y Anexo 5). Las recomendaciones emitidas para el manejo del RN⁴³ y la definición de caso de síndrome congénito propuestas por OMS¹⁵ en el contexto de la emergencia mundial por virus Zika, determinan que las mediciones de la circunferencia cefálica deberá efectuarse dentro de las primeras 24 horas, para ser compatibles con los intervalos de tiempo utilizados en los estudios de referencia, con el fin de obtener comparaciones más precisas con los estándares propuestos en ellos.

En el Anexo 6 se detalla la técnica de medición del perímetro cefálico.

Tabla 2: Perímetro cefálico (en cm). Percentilo 3 para cada edad gestacional y sexo.

Edad gestacional (Semana)	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Varones	22,0	23,0	24,0	25,0	25,7	26,8	28,2	28,9	29,5	30,1	30,8	31,2	31,7	32,1	32,6	33,0
Mujeres	21,5	22,5	23,1	24,0	25,0	26,2	27,9	28,6	29,3	29,9	30,4	30,9	31,3	31,7	32,1	32,4

Fuente: Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet 2014; 384: 857–68. Fenton T, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013; 13:59. Gentileza RENAC.

Todo recién nacido con posible infección congénita por el virus Zika debe ser evaluado y seguido cuidadosamente para detectar precozmente la aparición de alteraciones neurológicas y del desarrollo, aún cuando no presente malformaciones al nacimiento.

Todo recién nacido de una madre con una prueba con resultado positivo o no concluyente para infección por el virus Zika, deberá contar con:

- Evaluación para detectar anomalías neurológicas, características dismórficas, esplenomegalia, hepatomegalia y exantema u otras lesiones cutáneas. Si se detecta una anomalía, se recomienda hacer una consulta con el/los especialistas correspondientes.
- Ecografía cerebral transfontanelar.
- Evaluación de audición con pruebas de emisiones otoacústicas o prueba de respuesta auditiva evocadas del tronco encefálico.
- Evaluación oftalmológica, que incluya un examen de la retina.
- Otras evaluaciones específicas conforme a la presentación clínica del bebé.

Si dicho recién nacido presenta microcefalia o malformaciones intracraneales, además de las evaluaciones anteriores, requerirá:

- Consulta con un neurólogo pediátrico para determinar las evaluaciones de imágenes del cerebro (tomografía computada, resonancia magnética) y otras adicionales que correspondan (electroencefalograma).
- Pruebas para la detección de otras infecciones congénitas como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, infección por citomegalovirus e infecciones por virus del herpes simple. Se debe considerar consultar a un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas.
- Consulta con un genetista.

SEGUIMIENTO CLÍNICO A LARGO PLAZO Y REHABILITACIÓN INTEGRAL DEL NIÑO CON SÍNDROME DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR VIRUS ZIKA

Sin perjuicio de lo expresado, el seguimiento de los bebés con posible infección congénita por el virus Zika, deberá cumplimentar los controles y pesquisas recomendados por el Ministerio de Salud para recién nacidos de alto riesgo⁴⁴. Dicho seguimiento, preferentemente realizado por un neonatólogo o pediatra según corresponda, incluiría la medición periódica de la circunferencia occipitofrontal y evaluación de características y pautas del desarrollo durante el primer año de vida¹. Se debe considerar además realizar exámenes de audición adicionales ante cualquier retraso en la adquisición del lenguaje, o sospecha de hipoacusia referida por los padres / cuidador⁴³.

Ante la detección de alteraciones secundarias del desarrollo madurativo, hipoacusia, irritabilidad, convulsiones, trastornos de la deglución, aparición de espasticidad temprana, rigideces articulares (artrogrifosis) y displasia de cadera, se deberán promover y coordinar las acciones de apoyo multidisciplinario, consultando a los especialistas correspondientes⁴³.

Las familias de los recién nacidos con síndrome congénito de virus Zika deben ser correcta y oportunamente informadas sobre el diagnóstico, y recibir asesoramiento acerca del seguimiento y el pronóstico. Se debe proporcionar a las familias apoyo psicosocial y asesoramiento⁴⁵.

Las leyes nacionales^m garantizan la protección de los discapacitados a través de un Sistema de Prestaciones Básicas en Habilitación y Rehabilitación Integral. La información más detallada puede ser consultada en la página web del Servicio Nacional de Rehabilitación: www.snr.gob.ar

En el Anexo 7 se incluye un esquema propuesto por OPS- OMS para la evaluación del desarrollo madurativo del niño de 0 a 5 años. Para mayor información acerca de las pautas madurativas normales en niños de 0 a 3 años, el lector puede remitirse a las “Guías Cuidando al bebé. Guía para el equipo de salud”⁴⁶, elaboradas por el Ministerio de Salud de la Nación (2010).

- Infección perinatal por virus Zika

Se desconoce el espectro de la enfermedad por el virus Zika en recién nacidos infectados en el período perinatal. La mayoría de los bebés y niños infectados a través de picaduras de mosquitos no presentan síntomas o tienen una enfermedad leve, similar a la que se presenta en adultos infectados con la enfermedad por el virus Zika.

¹ En Argentina, para la evaluación y el seguimiento antropométrico del niño sano nacido a término se utilizan como estándar las gráficas de crecimiento elaboradas a partir de mediciones realizadas en población nacional. Dichas tablas se encuentran compiladas en las Guías para la Evaluación del Crecimiento Físico¹ elaboradas por la Sociedad Argentina de Pediatría (Libro Verde).

^m Ley N° 22.431 “Sistema de Protección Integral de los Discapacitados”, y su modificación y complemento; y Ley N° 24.901, a través de la cual se instituyó el “Sistema de Prestaciones Básicas en Habilitación y Rehabilitación Integral a favor de las Personas con Discapacidad”.

La transmisión perinatal de la infección por el virus Zika a bebés de madres infectadas cerca del momento del parto se informó en dos casos: uno de estos bebés era asintomático y el otro tenía trombocitopenia y un exantema difuso. En la mayoría de los casos de infección perinatal por otros flavivirus, la fiebre apareció durante la primera semana de vida⁴⁷.

Se debe sospechar infección perinatal frente a bebés en las primeras 2 semanas de vida

- 1) cuya madre haya viajado a o residido en un área afectada dentro de las 2 semanas antes del parto y
- 2) tengan ≥ 2 de las siguientes manifestaciones: fiebre, exantema, conjuntivitis o artralgia⁴⁸;

En estos casos, el diagnóstico se efectuará de la misma manera que para la enfermedad por Zika, y deberá incluir estudios serológicos y virológicos maternos.

SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ.

El diagnóstico de síndrome de Guillain Barré se apoya en elementos tanto clínicos como de laboratorio, y se realiza teniendo en cuenta los criterios enunciados por Brighton. Además, es de destacar que con frecuencia el inicio del cuadro clínico involucra la aparición de síntomas sensitivos no progresivos (parestias distales).

Se debe realizar una exploración neurológica detallada a todos los pacientes con sospecha de SGB, y, si se dispone de ellas, pruebas complementarias tales como estudios de conducción nerviosa/electromiografía y punción lumbar.

Tabla 3. Diagnóstico de síndrome de Guillain- Barré. Criterios diagnósticos de Brighton

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
• Debilidad bilateral y flácida de los miembros; Y • Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y • Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y • Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; Y • 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 • Datos electrofisiológicos compatibles con SGB.	• Debilidad bilateral y flácida de los miembros; Y • Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y • Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y • Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; Y • 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 estudios electrofisiológicos compatibles con SGB en caso de que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de los resultados.	• Debilidad bilateral y flácida de los miembros; Y • Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y • Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y • Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad.

* LCR: líquido cefalorraquídeo

Fuente: OMS: Identificación y tratamiento del síndrome de Guillain- Barré en el contexto del brote de virus Zika. Orientación provisional. 25 de febrero de 2016

El principal diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain- Barré era la infección por virus polio. Con la erradicación de la poliomielitis, las causas probables para la aparición de una parálisis aguda flácida incluyen la porfiria, el botulismo, la miastenia gravis y ciertas enfermedades de la motoneurona ⁴⁹.

La respuesta inmune involucrada en la fisiopatología del síndrome de Guillain- Barré puede ser desencadenada por una variedad de estímulos antigénicos, tales como infecciones virales o bacterianas, entre estas particularmente el *Campylobacter jejuni*. También se ha reportado asociación con vacunas tales como la de la rabia, toxoide tetánico y algunas formulaciones de vacuna anti influenza⁵⁰. Otras probables causas de neuropatía inflamatoria – entre las cuales se encuentra este síndrome- son las infecciones por HIV, Virus Epstein- Barr, Mycoplasma y Citomegalovirus ⁴⁹; así como la toxina producida por la infección diftérica

Teniendo en cuenta la asociación detectada entre Zika y Guillain- Barré como principal forma de afectación neurológica de este virus, siempre que un paciente que resida o haya viajado a zonas con circulación de ZIKV presente un cuadro clínico que afecta el sistema nervioso, habrá de considerarse la infección por el virus Zika como diagnóstico diferencial, al igual que en el caso de parejas sexuales de viajeros que hayan tenido relaciones sexuales sin protección⁵¹.

El riesgo de muerte de los pacientes con SGB se asocia a complicaciones como insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas o trombosis. Por ende, dichos pacientes deben recibir un tratamiento de apoyo óptimo, que incluya evaluaciones neurológicas frecuentes y monitorización de los signos vitales y la función respiratoria.

Ante el diagnóstico del síndrome y la observación de progresión rápida de la sintomatología, está indicado el uso de inmunoglobulina EV o plasmaféresis⁵¹. Por lo demás, el tratamiento se basa en la aplicación de medidas de sostén: la progresión de la afectación muscular con compromiso de los músculos respiratorios puede determinar la necesidad de Asistencia respiratoria mecánica (ARM), lo que determina la necesidad de contar con camas de Cuidados Intensivos para los pacientes que desarrollen manifestaciones graves¹⁹.

A continuación se resumen las recomendaciones de la Sociedad Neurológica Argentina en relación a algunos aspectos controvertidos como criterios de internación en UTI, ingreso del paciente en ARM e indicación de tratamiento inmunomodulador ²⁰.

Criterios de internación:

- En todos los casos

Criterios de internación en UTI:

- Debilidad muscular severa (debilidad en 4 miembros, compromiso facial)
- Evolución clínica rápidamente progresiva
- Síntomas o signos de disfunción respiratoria
- Síntomas o signos de disautonomía (trastornos del ritmo cardíaco, presión arterial o diaforesis)

Criterios de intubación y AVM

- Signos clínicos de fatiga de los músculos respiratorios (uso de músculos accesorios, respiración paradójal)
- Debilidad severa de los músculos orofaríngeos
- Capacidad Vital Forzada (CVF) < 15 ml/kg.
- Presión inspiratoria máxima (Pimax) < -25 cm H₂O
- Disminución de CVF o Pimax rápidamente progresiva
- Pa O₂ < 60 mm Hg o Pa CO₂ > 50 mm Hg (Fi O₂ 21%)

Criterios de tratamiento inmunomodulador

- Se recomienda el tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina EV. En todos los pacientes dentro de las 2 primeras semanas desde el inicio de los síntomas, excepto en aquellos con déficit mínimo sin progresión. Ambas modalidades terapéuticas son igualmente efectivas y la elección depende, entre otros factores, de los recursos disponibles.
- El tratamiento con corticoides no es beneficioso y no se recomienda

Esquemas de aplicación de inmunoglobulina EV:

En adultos: 0,4 g/ kg/ día durante 5 días⁵²

En niños: 0,4 g/ kg/ día durante 5 días o 1g/kg/ día durante 2 días^{53 54 55}

Observación: Administración durante los primeros 30 minutos: 0,5 ml/kg/hora e ir incrementando si es bien tolerado en forma gradual a un máximo de 8 ml/kg/h. Premedicar 30 minutos antes de la administración con 1 mg/kg de difenhidramina. En caso de historia de reacciones adversas a esta medicación premedicar también con 1 mg/kg de hidrocortisona⁵⁶.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN TRANSMITIDA POR MOSQUITOS

Por ser una enfermedad transmitida por mosquitos, éstos y sus lugares de cría suponen un importante factor de riesgo de infección por el virus Zika, así como por Dengue y Chikungunya, ya que todos estos virus comparten el mismo vector (*Aedes aegypti*). La prevención y el control se basan en la reducción del número de mosquitos a través de la reducción de sus fuentes (eliminación y modificación de los lugares de cría) y de la disminución de los contactos entre los mosquitos y las personasⁿ.

Las medidas generales de prevención son, por lo tanto, las mismas que para dengue y chikungunya: evitar las picaduras de mosquitos, especialmente en zonas donde se haya reportado casos de zika, mediante el uso de repelentes de insectos aprobados, cubriendo la piel expuesta, permaneciendo en ambientes con aire acondicionado o mosquiteros. Se debe comunicar a las mujeres embarazadas que cuando se utilizan según las indicaciones en la etiqueta del producto, los repelentes aprobados se pueden utilizar de forma segura durante el embarazo. Estas medidas de protección se deben seguir tanto durante el día como por la noche, ya que el *Aedes aegypti* pica principalmente durante el día, así como al anochecer y el amanecer. Puede ser necesarias sucesivas aplicaciones del producto de acuerdo con sus especificaciones.

También es sumamente importante vaciar, limpiar o cubrir regularmente los contenedores que puedan acumular agua, como cubos, barriles, macetas, etc. Se deberían limpiar o eliminar otros posibles criaderos de mosquitos, como macetas, neumáticos usados y canalones.

Durante los brotes, las autoridades sanitarias pueden recomendar la fumigación con insecticidas. También se pueden utilizar larvicidas para tratar recipientes de agua relativamente grandes.

Todos los viajeros deben adoptar las precauciones básicas descritas anteriormente para protegerse de las picaduras de mosquitos. Las mujeres embarazadas deben considerar la conveniencia de posponer viajar a áreas donde se esté reportando circulación viral (presencia de casos autóctonos)^o.

ⁿ Se debe tener en cuenta que en el contexto de circulación de otros arbovirus la recomendación de aplicación de medidas de prevención generales para evitar las picaduras del vector trasciende la coyuntura para Zika.

^o La información actualizada acerca de las áreas con transmisión del virus Zika en curso puede obtenerse en <http://www.msal.gob.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>, o en los sitios oficiales de la OMS o del CDC.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR TRANSMISIÓN SEXUAL Y DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA.

La OMS recomienda el uso correcto del preservativo para prevenir todas las infecciones de transmisión sexual. Es importante que todas las personas reciban información respecto de las formas de prevención de las ITS con el fin de poder tomar decisiones informadas. En el caso de Zika, la OMS recomienda que los equipos de salud informen a las personas que presenten infección por ZIKV (infección confirmada o manifestaciones clínicas consistentes), del posible riesgo de transmisión sexual del virus, y recomienden que informen de este riesgo a sus parejas sexuales, en especial si están embarazadas. Se debe reforzar también, cómo prevenir la transmisión sexual y entregar preservativos.

Como recomendación general, y puesto que la mayoría de las infecciones por el virus Zika son asintomáticas, la OMS sugiere que las personas que vivan en zonas donde se sepa que hay transmisión local del virus, consideren la utilización del preservativo para prevenir la transmisión sexual⁵⁷. Asimismo las personas que regresen de zonas donde se sepa que hay transmisión local de este virus, deben utilizar preservativo al mantener relaciones sexuales durante ocho semanas después del regreso en el caso de las mujeres, y 6 meses en el caso de los hombres¹².

En caso de que las personas desarrollen síntomas de la infección, las acciones de prevención deben mantenerse durante al menos 6 meses^p luego de padecer la enfermedad en el caso de los hombres, y 8 semanas en caso de las mujeres¹². En estas situaciones, se recomienda también que el equipo de salud brinde información sobre el riesgo de infección congénita para que la persona evalúe prevenir un embarazo.

La OMS no recomienda realizar análisis de semen de forma sistemática para detectar el virus Zika.

La prevención de embarazos no planificados, mediante la utilización de métodos anticonceptivos— en el contexto de una posible exposición a Zika - es especialmente importante como estrategia para reducir la probabilidad de infecciones congénitas.

El equipo de salud debe ofrecer asesoramiento o consejería en salud sexual y reproductiva, garantizar el acceso a los métodos anticonceptivos para aquellas personas que no deseen buscar un embarazo y reforzar el uso de preservativo para prevenir la transmisión sexual^q

Es importante además brindar información sobre anticoncepción de emergencia, y facilitar su acceso inmediato en los servicios de salud las 24 horas, así como la entrega anticipada y preventiva en consejerías u otras consultas para las situaciones en las que falle o no se utilice el preservativo u otro método anticonceptivo.

^p Este intervalo se recomienda en base a información limitada con respecto a la persistencia del virus Zika en el semen, y considera tres veces el período más largo que el ARN del virus Zika se ha detectado en el semen después de la aparición de los síntomas.

^q El Ministerio de Salud distribuye en hospitales y centros de salud de todo el país los siguientes métodos anticonceptivos: anticonceptivos combinados orales e inyectables, anticonceptivos sólo de progestágeno orales e inyectables, dispositivos intrauterinos, implantes, anticoncepción de emergencia, preservativo. A su vez, el PMO establece que las obras sociales y prepagas nacionales deben cubrir el 100% de los métodos anticonceptivos incluidos en el mismo.

Las mujeres que hayan tenido infección clínica o que hayan estado expuestas al virus deben considerar esperar 8 semanas antes de intentar el embarazo. En caso de ser el hombre quien haya tenido infección, el plazo se amplía a 6 meses¹².

Recomendación del Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable

Las mujeres embarazadas deben recibir información clara, suficiente y adecuada, de acuerdo al derecho a la información sanitaria reconocido en la ley de Derechos del Paciente (Ley 26.529, artículo 3), sobre las causales de interrupción legal del embarazo definidas en el artículo 86 del Código Penal.

Dichas causales son:

- el embarazo representa un peligro para la vida de la mujer.
- el embarazo representa un peligro para la salud de la mujer.
- el embarazo proviene de una violación.
- el embarazo proviene de una violación sobre una mujer con discapacidad intelectual o mental.

Respecto del peligro para la salud es pertinente señalar que, según la OMS, la salud implica el “completo estado de bienestar físico, psíquico y social, y no solamente la ausencia de enfermedades o afecciones” (OMS, 2006).

Por lo tanto, y de acuerdo a la legislación vigente en el país, deberá evaluarse la situación de cada mujer embarazada teniendo en cuenta una concepción de salud integral y se deberá brindar siempre una completa consejería explicando a la mujer todas las opciones⁵⁸.

Para más información consultar

- **Métodos anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud. MSAL**
- **Protocolo para la Atención Integral de las Personas con derecho a la Interrupción Legal del Embarazo. MSAL**

GLOSARIO GENERAL

Aborto: pérdida fetal en la primera mitad del embarazo.

Agente: Es el factor necesario (aunque no suficiente) para que ocurra una enfermedad o brote y puede ser biológico (bacteria, virus), químico (veneno) o físico (radiación).

Autóctono: Dícese del caso que se origina en el área donde fue detectado.

Brote o epidemia: aumento del número de casos por encima de lo esperado para un determinado lugar y período.

Cariotipo: Es una prueba para examinar cromosomas en una muestra de células, que puede ayudar a identificar problemas genéticos como la causa de un trastorno o enfermedad. Consiste en una representación, en forma de fotografía, del conjunto de cromosomas de una célula, clasificados por pares y según su tamaño.

Caso confirmado: un caso sospechoso se puede confirmar por criterios de laboratorio o epidemiológicos:

- **Caso confirmado por criterios clínico - epidemiológicos:** aquellos con evidencia clínica y nexo con casos confirmados por laboratorio
- **Caso confirmado por laboratorio:** aquellos que presentan evidencia clínica y con confirmación de laboratorio

Caso probable: aquellos que presentan una evidencia clínica más un indicativo de laboratorio no confirmatorio.

Caso sospechoso: aquellos que presentan únicamente evidencia clínica.

Conglomerado: es una agrupación de casos en un área dada, en un período particular.

Daños disruptivos: Se habla de disrupción cuando existe falta de continuidad anatómica en uno o varios tejidos, independientemente de la causa que lo originó.(Ej.: labio hendido, fisura palatina aislada) del cociente entre las tasas de incidencia de la población expuesta y no expuesta.

Desvío estándar: es una medida de dispersión, o sea que expresa el grado de variación de los datos alrededor de una medida de tendencia central. El desvío estándar mide la dispersión de los datos alrededor de la media aritmética (medida de tendencia central utilizada en una distribución simétrica).

ELISA: pruebas de laboratorio basadas en una reacción Ag- Ac , que se evidencia mediante una enzima que modifica un sustrato que adquiere color. Comúnmente usado para detectar anticuerpos en la sangre, es una prueba muy sensible y específica.

Enfermedad transmisible: Enfermedades producidas por agentes infecciosos o sus toxinas que llegan a un individuo susceptible por transmisión desde otro individuo infectado, animal o reservorio.

Especificidad: en referencia a pruebas de laboratorio, es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo; o sea, la capacidad de la prueba para detectar a los sanos. De ahí que también sea denominada “fracción de verdaderos negativos”.

Evento: condición, enfermedad, o síndrome que resulta de la exposición a un factor de riesgo. Término que se utiliza en Vigilancia de la Salud para designar aquello que se notifica.

Factor de riesgo: comúnmente, todo aquello que favorezca la aparición o el desarrollo de un evento adverso (ej: enfermedad). En epidemiología puede ser definido como el atributo de un grupo que presenta mayor incidencia de una determinada patología en comparación con otros grupos poblacionales, caracterizados por la ausencia o baja aparición de tal condición.

Huésped: es el hábitat natural del agente infeccioso, el lugar donde crece y se reproduce. El reservorio puede ser humano, animal o mixto.

Importado: Dícese del caso que se origina en un área diferente de donde fue detectado

Infección congénita: dícese de aquella que está presente al momento del nacimiento, adquirida intraútero a partir de una infección materna.

Infección perinatal: dícese de aquella que se adquiere durante el pasaje del bebé por el canal de parto, o inmediatamente después del nacimiento, por lo cual se manifestará a posteriori, en un lapso que dependerá del período de incubación del agente infeccioso.

Infección prenatal: aquella que existe o se produce antes del nacimiento.

Infección: Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo. Puede o no desencadenar enfermedad, la cual se define por la aparición de signos o síntomas clínicos. Los individuos infectados, así como los enfermos asintomáticos, también contribuyen a la diseminación de una enfermedad en la población, lo cual dificulta su control.

Intervalo de confianza: es un rango de valores (calculado a partir de una muestra) dentro del cual se estima que se encuentra el verdadero valor del parámetro en la población, con una probabilidad determinada.

Introducción (de un agente infeccioso, de un vector): es la aparición de un agente infeccioso o vector en un área donde antes no existía.

Métodos de laboratorio directos: aquellos destinados a la detección de un determinado agente infeccioso. Dentro de éstos se encuentran las técnicas moleculares.

Métodos de laboratorio indirectos o serológicos: aquellos que permiten la detección de los anticuerpos (Inmunoglobulinas) generados por un determinado agente infeccioso. Dichos anticuerpos pueden ser de tipo IgM o G. La detección de uno u otro tipo de inmunoglobulina dependerá del tiempo transcurrido entre el momento en que se haya producido la infección y la toma de muestra.

Muerte fetal (o Mortinato): se produce cuando un bebé muere en el útero durante las últimas 20 semanas del embarazo.

Neutralización: Prueba de laboratorio que enfrenta el suero del paciente con el virus y mide su capacidad de neutralizarlo, es decir, no permitir que replique en cultivo celular. Constituye uno de los estándares habituales para medir inmunidad protectora frente a un patógeno. Es un método que requiere manejo de stocks virales y cultivos celulares, habitualmente realizado en centros de referencia

Nivel de confianza: es la probabilidad de que el verdadero valor de un parámetro poblacional (ej, la media, o el riesgo) se encuentre dentro del intervalo de confianza construido a partir de una muestra. Se expresa en porcentaje. (Ver **Intervalo de confianza**)

Patognomónico: dicese de los síntomas o signos que caracterizan a una enfermedad de manera inequívoca, permitiendo diferenciarla de cualquier otra.

Período de incubación: Período entre el momento de infección (ingreso del agente al organismo) y la aparición de signos y síntomas (pródromos). La duración de este período puede variar según la definición que se utilice para estos signos y síntomas. En general este período se expresa como un rango (período de incubación máximo y mínimo) y un promedio.

Período de Transmisión (o de transmisibilidad): Es el período durante el cual una persona infectada puede transmitir el agente infeccioso. La duración de este período es importante para las medidas de control de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que este período puede iniciarse antes de que el paciente tenga síntomas, o en personas asintomáticas, por lo cual se verificaría transmisión antes de saber que persona está enferma.

Problema de Salud Pública: es una situación que afecta negativamente el bienestar de los individuos y de la población y puede analizarse desde su magnitud o su letalidad.

Pruebas de tamizaje: pruebas sencillas utilizadas en poblaciones sanas para identificar a aquellas personas que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas. Son menos específicas que las pruebas confirmatorias.

Recomendación: opinión no vinculante que emite un órgano consultivo con respecto a las medidas sanitarias apropiadas que es preciso aplicar, de forma temporal y según cada riesgo concreto, en respuesta a un problema o una emergencia de salud pública, de manera que permita prevenir o reducir la propagación del daño.

Reservorio: Especies o poblaciones que tienen la capacidad de mantener al agente por tiempo indefinido.

Riesgo: es la probabilidad de que uno de los miembros de una población, o un grupo de personas de una población definida, desarrolle una enfermedad o evento desfavorable en un período determinado. Resulta de dividir el número de personas que experimentan el evento sobre el número de personas en riesgo de experimentarlo en un período de tiempo determinado.

Riesgo relativo: Es una medida de asociación que expresa cuántas veces más probable es que las personas expuestas desarrollen la enfermedad, en comparación con las no expuestas. Resulta del cociente de las tasas de incidencia de la población expuesta y la no expuesta.

Sensibilidad: en referencia a pruebas de laboratorio, es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. También se conoce como “fracción de verdaderos positivos”.

Seroconversión: aumento del título de anticuerpos x4 o pasaje de negativo a positivo.

Síndrome: es el conjunto de signos y síntomas que caracterizan a una enfermedad o un estado determinado.

Susceptibilidad: capacidad del huésped de contraer una determinada infección.

Tasa de ataque: una tasa es la expresión de la frecuencia con que ocurre un evento en una población en un tiempo determinado. La tasa de ataque se utiliza en estudios de brote, y da idea de la contagiosidad o aptitud que tiene un agente patógeno para propagarse. Se calcula: Número de individuos que contraen una enfermedad (a partir de una determinada exposición)/ Total de individuos susceptibles.

Técnicas moleculares: pruebas de laboratorio utilizadas para detección del genoma viral (ej: RT-PCR).

Teratógeno: Agente capaz de producir malformaciones en el embrión o feto.

Título de anticuerpos: máxima dilución a la cual un suero continúa siendo positivo en una prueba serológica determinada.

Transmisión Vertical: Transmisión trans placentaria de madre a hijo.

Vector: se consideran vectores a los invertebrados que propagan la enfermedad de un vertebrado enfermo a otro sano.

Vigilancia de la Salud: en epidemiología, es la producción sistemática de información sobre el comportamiento de eventos de Salud- Enfermedad de la población y los factores que los condicionan, para orientar el proceso de toma de decisiones dirigidas a mejorar la calidad de la Salud de la población.

Viremia: presencia de un virus en sangre. - Período de circulación de un virus en sangre, durante el cual el huésped infectado puede llegar a transmitir la enfermedad. (véase **Período de Transmisión**)

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ANLIS: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud

ARM: Asistencia respiratoria mecánica

ARN: ácido ribonucleico

CC: circunferencia craneana. Es sinónimo de perímetro cefálico.

CENAGEM: Centro Nacional de Genética Médica

CMV: citomegalovirus:

CVF: Capacidad Vital Forzada.

DS: desvío estándar

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

ELISA: acrónimo del inglés “Enzyme-linked Immunosorbent assay2: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

EV: endovenoso

FEI: denominación dada a una serie de estudios de Pesquisa Neonatal llevados a cabo originalmente por la Fundación Endocrinológica Infantil, que permiten la detección de ciertos defectos metabólicos de nacimiento. Incluye fenilcetonuria, hipotiroidismo, galactosemia, fibrosis quística e hiperplasia suprarrenal congénita.

Fi: Fracción inspirada

IC: Intervalo de confianza.

Ig: Inmunoglobulina

ILE: Interrupción legal del embarazo.

INEI: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas.

INEVH: Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas

LCR: Líquido cefalorraquídeo

Msal: Ministerio de Salud de la Nación

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PC: perímetro cefálico. Es sinónimo de circunferencia craneana.

Pimax: Presión inspiratoria máxima

PRNT: Prueba de neutralización en placa.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

RN. Recién nacido

RR: riesgo relativo.

RT- PCR: Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa

RENAC: Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina.

SGB: síndrome de Guillain- Barré

SFI: síndrome febril inespecífico)

UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

VIH: virus de la Inmunodeficiencia Humana.

ZIKV: virus Zika

ANEXO 1

Instrucciones para toma, conservación y envío de las muestras para diagnóstico de ZIKV

El diagnóstico etiológico se llevará a cabo en los laboratorios provinciales integran la Red Nacional de laboratorios de dengue y otros arbovirus de acuerdo a las capacidades existentes, y en el Centro Nacional de Referencia para diagnóstico de Dengue y otros arbovirus, INEVH -ANLIS. Los procedimientos de laboratorio para la toma de muestras son los siguientes:

1-Toma de muestras

a) Toma de muestras para estudio **molecular y/o serológico** en recién nacido con microcefalia y madre con hijo con microcefalia

CASOS SOSPECHOSO	Muestra *	Momento de la toma de muestra
ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA (ZIKA COMO SFI)	1° muestra: suero, orina	1° toma de muestra de suero: antes del 5° día de la FIS: para realizar PCR A partir del 6° día de la FIS, para IgM Orina: hasta día 15 de FIS
EMBARAZADA CON SÍNTOMAS	1° muestra: suero, orina	Idem Zika como SFI
MADRE DE FETO CON ANOMALÍAS COMPATIBLES CON INFECCIÓN POR ZIKV	1° muestra: suero, orina,	Al momento de la confirmación de microcefalia
RECIÉN NACIDO CON RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL	1° muestra : LCR, suero, orina,	Momento del nacimiento: Suero materno y del RN -hasta 10 días del nacimiento: suero, LCR, orina (15 días)
ABORTO O FETO MUERTO	Suero materno. Placenta, membranas. LCR, suero, tejidos (b).	Luego del alumbramiento, ambos tipos de muestras (maternas y fetales)
SGB ASOCIADO A ZIKV	Suero, orina, LCR (si se solicita por otras indicaciones)	Ante la presunción de SGB

* Pueden requerirse una o dos tomas de muestras según el algoritmo de laboratorio. El laboratorio solicitará muestras adicionales si es necesario para completar el diagnóstico del caso

b) Muestras para diagnóstico molecular (Real time RT-PCR ZIKV) y virológico (Aislamiento viral) en **aborto sospechoso** de microcefalia

Vísceras: 1 cm³ de cerebro, hígado, corazón, pulmón, riñón y bazo, conservadas en freezer inmediatamente y sin aditivos.

2-Instrucciones para conservación y envío de las muestras

Requerimientos según el tipo de muestra:

1. Suero y/ o Sangre de cordón (obtener el suero): Enviar no menos de 1 ml de suero, obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril.
2. Líquido cefalorraquídeo (LCR): Enviar no menos de 1 ml de LCR, acompañado de una muestra de suero obtenida en el mismo momento.
3. Orina: muestra obtenida en condiciones de esterilidad (2-5 ml). En el recién nacido, se admitirán muestras tomadas al aseo.
4. Muestras de Tejidos: (muestras de vísceras y/o placenta, fragmentos de 1 cm³) y leche materna (2-5ml).

Condiciones de envío para las muestras de **suero, LCR y orina**: Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4°C.

En todos los casos utilizar tubos plásticos, resistentes a bajas temperaturas y con tapa a rosca. En caso de que el envío deba ser demorado, conservarlas a -20° C y enviarlas posteriormente refrigeradas.

Condiciones de envío para **tejidos y leche materna**: Utilizar tubos plásticos estériles resistentes a bajas temperaturas con tapa a rosca. Colocar los fragmentos de vísceras en tubos estériles separados, sin aditivos, rotular con tipo de muestra, fecha de muestra y datos del paciente. Mantener en Freezer de -20°C, -70 °C hasta el envío al laboratorio

En todos los casos evitar ciclos de congelado – descongelado

Condiciones para remitir las muestras:

- Las muestras deben ser rotuladas con los siguiente datos:
Apellido y Nombres, Tipo de muestra y Fecha de obtención
- Acompañar las muestras con la fi cha de denuncia y cargar en el sistema SIVILA,
- Las muestras serán enviadas dentro de envases de seguridad biológica, consignando UN 3373 y enviando información del remitente para su devolución
- El destinatario para enviar es el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio I. Maiztegui”, INEVH, ANLIS. Monteagudo 2510 (2700) Pergamino, Pcia. Buenos Aires; u otros laboratorios pertenecientes a la Red que hayan sido designados por el ANLIS

Fuente: adaptado del "Protocolo de vigilancia epidemiológica de la infección por virus ZIKA". ANLIS. 2016

Listados de laboratorios con detección molecular para virus ZIKA

PROVINCIA	LOCALIDAD	DIRECCION
BUENOS AIRES	PERGAMINO CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA	Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. J. I. Maiztegui", Monteagudo 2510
	LA PLATA	Htal. SAN JUAN DE DIOS, Laboratorio de Virología, Calle 70 y 27
		Htal: ROSSI, laboratorio de Virología, Calle 37 Nº 183 (E 116 y 117) – 2º piso
CABA		Htal de NIÑOS Ricardo Gutierrez , Gallo 1330
CATAMARCA	SAN FERNANDO DEL VALLE DE CATAMARCA	Lab. del Ministerio de Salud de Catamarca, Chacabuco 169
CHACO	RESISTENCIA	Hospital Perrando, Avda. 9 de Julio 1100
CORDOBA	CÓRDOBA	Lab. Central División Virología M Salud Pcia. de Cba., T. C. de Allende 421
CORRIENTES	CORRIENTES	Lab. Central de Salud Pública, Plácido Martínez 1044
ENTRE RIOS	PARANÁ	Laboratorio Provincial de Epidemiología, Santa Fe 250
FORMOSA	FORMOSA	Htal DE ALTA COMPLEJIDAD, Avdas. DE LAS AMERICAS y PANTELEON GOMEZ
JUJUY	S. SALVADOR de JUJUY	Lab Central de Salud Pública, Alberdi 219
MENDOZA	MENDOZA	Laboratorio Central
MISIONES	POSADAS	Htal Público Provincial de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro", Avda. Moreno 110
SALTA	SALTA	Htal. "Sr. Del Milagro", Servicio Dengue, Avda. Sarmiento 557
SAN LUIS	SAN LUIS	Laboratorio de Salud Pública, Junín y Falucho, San Luis
SANTA FE	SANTA FE	Laboratorio Central –Mrio. De Salud
	ROSARIO	Laboratorio CEMAR, San Luis 2020, Rosario
SANTIAGO DEL ESTERO	SANTIAGO DEL ESTERO	Htal Regional Dr. Ramón Carrillo, Lab. de Screening Neonatal, Avda. Belgrano 2273 (entre Lamadrid y Posadas)
TUCUMAN	S. M. de TUCUMAN	Htal. Avellaneda, Lab. de Virología, Catamarca 2000

ANEXO 2

Instrucciones para toma, conservación y envío de las muestras para llevar a cabo el diagnóstico de otros agentes etiológicos en casos de microcefalia u otras anomalías cerebrales negativos para ZIKV

El diagnóstico etiológico se llevará a cabo en los laboratorios de la Red de Infecciones de transmisión sexual, de la Red Nacional de Enfermedades Virales en la Embarazada y el Recién Nacido y de la Red Nacional de Toxoplasmosis y Paludismo

Los procedimientos de laboratorio para la toma de muestras son los siguientes:

1-Toma de muestras

a) Toma de muestras para estudio molecular y/o serológico en recién nacido con microcefalia y madre con hijo con microcefalia

CASO SOSPECHOSO	Madre con hijo con microcefalia	Recién nacido con microcefalia
Determinaciones:	Citomegalovirus, Herpesvirus, Toxoplasmosis, Rubeola. Sífilis, otros.	
Muestra	Muestra: suero madre Suero y orina Bebé	Muestra: Orina , LCR(*), Suero, Tarjeta del FEI , sangre entera con EDTA, placenta

(*) En caso que el médico tratante lo considere

b) Muestras para diagnóstico de toxoplasmosis en aborto sospechoso de microcefalia

Vísceras: 1 cm³ de cerebro, hígado, corazón, pulmón, riñón y bazo, conservadas en freezer inmediatamente y sin aditivos.

El laboratorio informará si se requiere el estudio de otras muestras para seguimiento del caso.

2- Conservación y envío de las muestras

Requerimientos según el tipo de muestra:

1. Suero: Enviar no menos de 400 µl de suero, obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril, conservado a +4 °C durante 5 días, congelar a -20°C superado ese tiempo.

2. Líquido cefalorraquídeo (LCR): Enviar no menos de 300 µl de LCR obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril, conservado a -20°C.

3. Orina: muestra obtenida en condiciones de esterilidad (1 ml), obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril, conservado a conservado a -20°C.

4. Tarjeta del FEI una vez seca la sangre, conservar en un sobre al abrigo de la luz y la humedad.

5. Muestras de Tejidos: (muestras de vísceras y/o placenta, fragmentos de 1 cm 3).

Condiciones de envío: enviar una alícuota inicial **de suero, LCR, sangre, orina. La Tarjeta del FEI se envía completa.**

Condiciones de envío **para tejidos:** Utilizar tubos plásticos estériles resistentes a bajas temperaturas con tapa a rosca. Colocar los fragmentos de vísceras en tubos estériles separados, sin aditivos, rotular con tipo de muestra, fecha de muestra y datos del paciente. Mantener en Freezer de -20°C.

Condiciones para remitir las muestras:

- Las muestras deben ser rotuladas con los siguiente datos:
Apellido y Nombres, Tipo de muestra y Fecha de obtención.

- Acompañar las muestras con copia de la ficha de denuncia.

- Las muestras serán enviadas dentro de envases de seguridad biológica, consignando UN 3373 y enviando información del remitente para su devolución.

- El destinatario para enviar es el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas INEI-ANLIS, Departamento de Virología, Servicio de Virosis Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual.
Av. Vélez Sarsfi eld 563 CP 1281. CABA. TE/FAX : (011) 4301-7428

ANEXO 3

Tabla de Valores de la Circunferencia Cefálica. Hadlock 1984

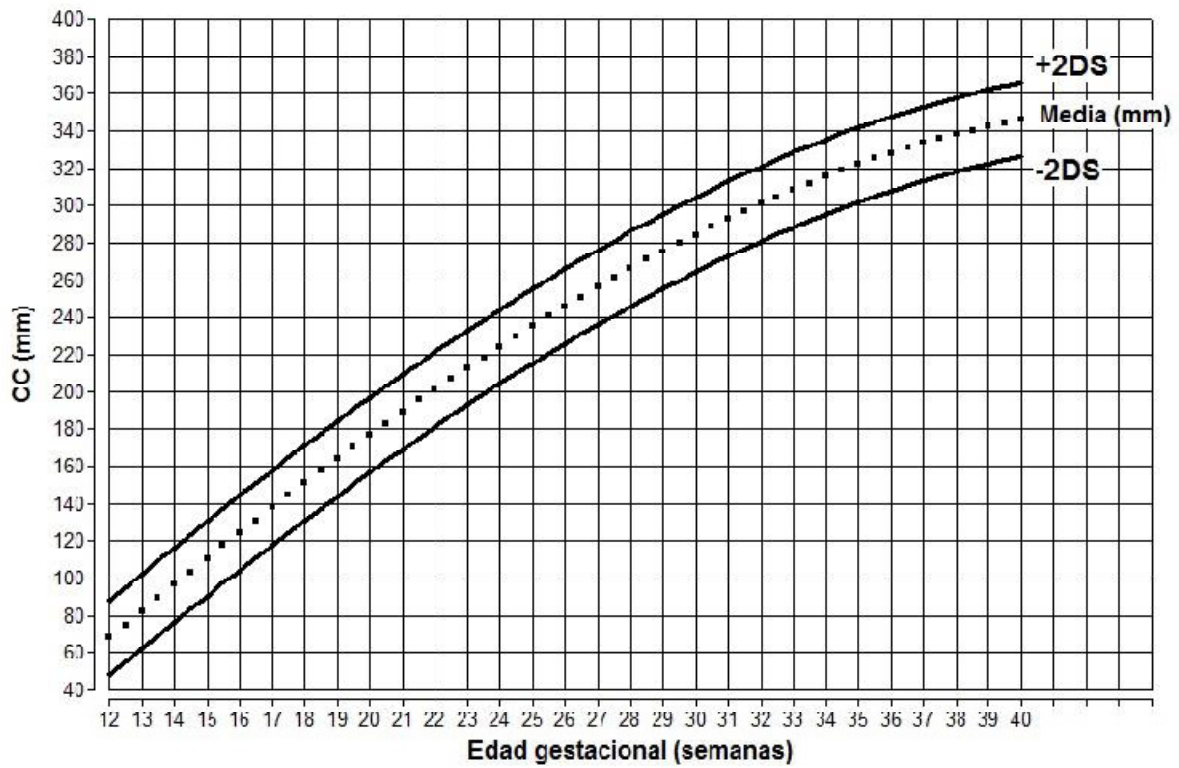
Edad gestacional (sem)	Circunferencia cefálica (en mm)		
	(-2DS)	Media	(+2DS)
12,0	4,80	6,80	8,80
12,5	5,52	7,52	9,52
13,0	6,24	8,24	10,24
13,5	6,95	8,95	10,95
14,0	7,66	9,66	11,66
14,5	8,36	10,36	12,36
15,0	9,06	11,06	13,06
15,5	9,75	11,75	13,75
16,0	10,44	12,44	14,44
16,5	11,12	13,12	15,12
17,0	11,79	13,79	15,79
17,5	12,45	14,45	16,45
18,0	13,11	15,11	17,11
18,5	13,77	15,77	17,77
19,0	14,41	16,41	18,41
19,5	15,05	17,05	19,05
20,0	15,68	17,68	19,68
20,5	16,30	18,30	20,30
21,0	16,92	18,92	20,92
21,5	17,53	19,53	21,53
22,0	18,13	20,13	22,13
22,5	18,72	20,72	22,72
23,0	19,30	21,30	23,30
23,5	19,87	21,87	23,87
24,0	20,44	22,44	24,44
24,5	20,99	22,99	24,99
25,0	21,54	23,54	25,54
25,5	22,08	24,08	26,08
26,0	22,60	24,60	26,60

Edad gestacional (sem)	Circunferencia cefálica (en mm)		
	(-2DS)	Media	(+2DS)
26,5	23,12	25,12	27,12
27,0	23,62	25,62	27,62
27,5	24,12	26,12	28,12
28,0	24,61	26,61	28,61
28,5	25,08	27,08	29,08
29,0	25,55	27,55	29,55
29,5	26,00	28,00	30,00
30,0	26,44	28,44	30,44
30,5	26,87	28,87	30,87
31,0	27,29	29,29	31,29
31,5	27,70	29,70	31,70
32,0	28,09	30,09	32,09
32,5	28,47	30,47	32,47
33,0	28,84	30,84	32,84
33,5	29,20	31,20	33,20
34,0	29,55	31,55	33,55
34,5	29,88	31,88	33,88
35,0	30,20	32,20	34,20
35,5	30,50	32,50	34,50
36,0	30,79	32,79	34,79
36,5	31,07	33,07	35,07
37,0	31,33	33,33	35,33
37,5	31,58	33,58	35,58
38,0	31,82	33,82	35,82
38,5	32,04	34,04	36,04
39,0	32,25	34,25	36,25
39,5	32,44	34,44	36,44
40,0	32,61	34,61	36,61

Fuente: CENAGEM (Centro Nacional de Genética Médica). Cálculos realizados en base a fórmula de Hadlock. Año 2016.

ANEXO 4

Curvas de Circunferencia Cefálica según edad gestacional. Hadlock 1984



Fuente: CENAGEM (Centro Nacional de Genética Médica). Cálculos realizados en base a fórmula de Hadlock. Año 2016.

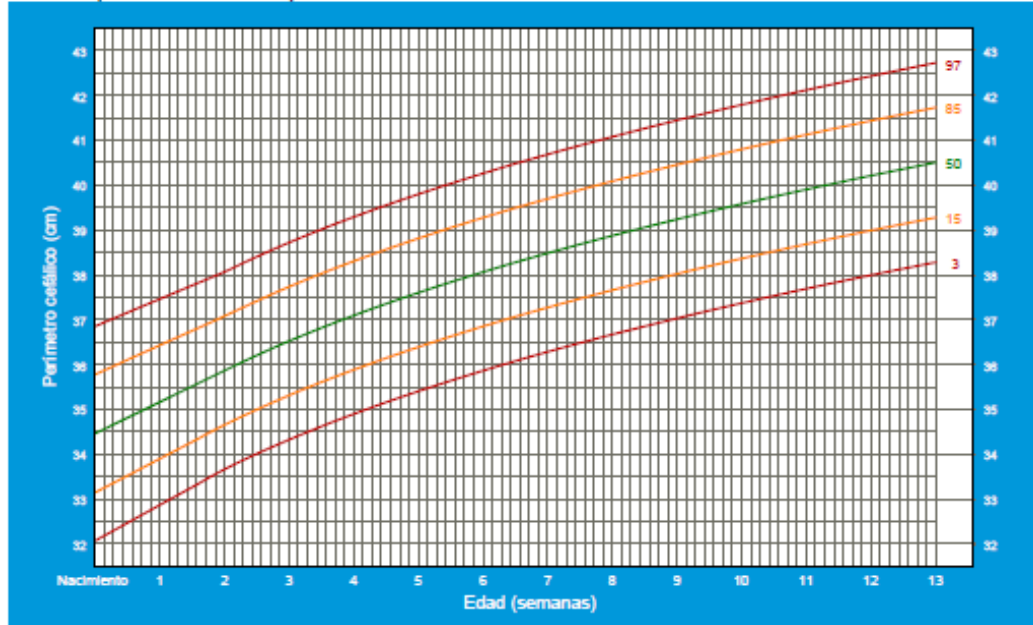
ANEXO 5

OMS. Patrones de Crecimiento Infantil: perímetro cefálico para la edad.

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

Perímetro cefálico para la edad Niños

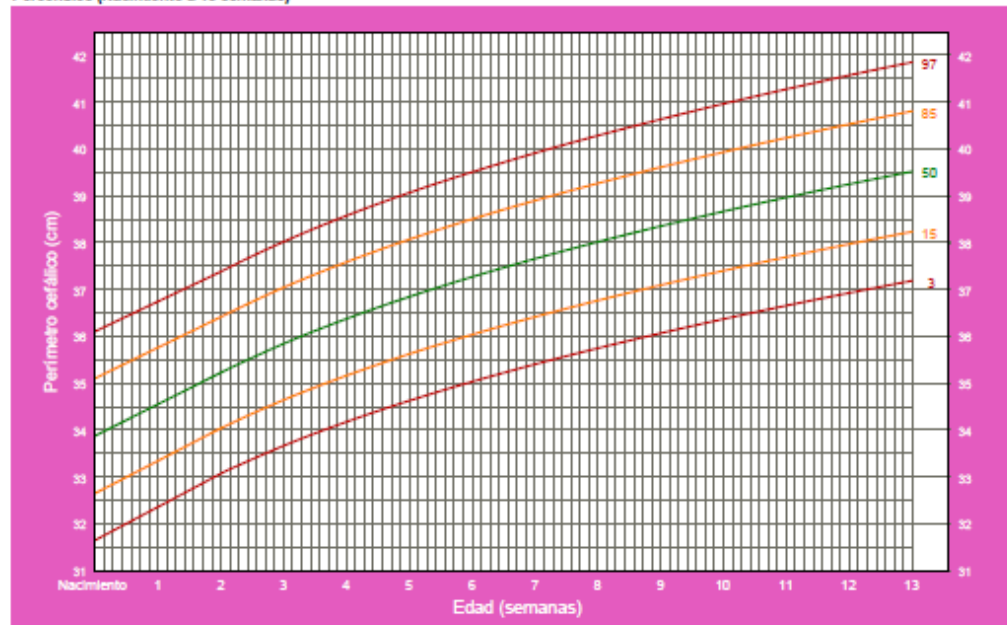
Percentiles (Nacimiento a 13 semanas)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Perímetro cefálico para la edad Niñas

Percentiles (Nacimiento a 13 semanas)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

ANEXO 6

Técnica de medición del Perímetro cefálico

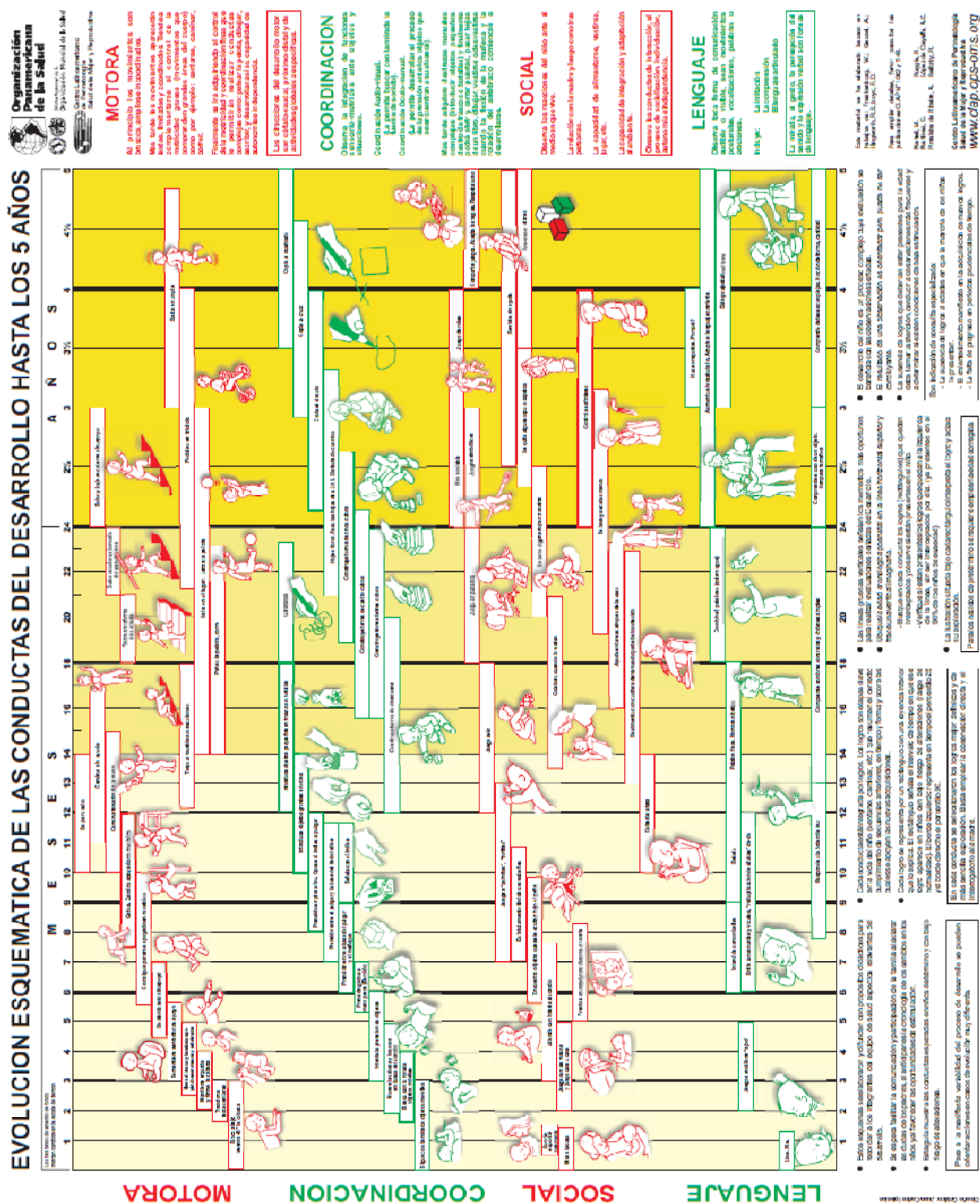
La medición debe hacerse tomando la circunferencia occipitofrontal. El paciente debe tener la cabeza libre de cualquier objeto y de preferencia no debe estar en contacto con la cuna (se puede sentar sostenido por un observador distinto al que realiza la medición), lo ideal para realizar esta medición es usar una cinta de teflón de 1.0 cm de grosor. La cinta debe ser colocada en el perímetro máximo de la cabeza y como referencia se utiliza el punto máximo del occipucio y la glabella (en el entrecejo). La cinta debe situarse en plano horizontal, de manera tal que se encuentre a la misma altura de ambos lados de la cabeza. El inicio de la cinta (donde se ubica el cero) debe coincidir con la parte frontal de la cabeza (el entrecejo) y es ahí donde se realiza la lectura. Se ejerce una leve presión al momento de tomar la medición para comprimir el pelo y ligeramente la piel. La medición se aproxima al 0.1 cm más cercano. El resultado de la medición se evalúa con las tablas de referencia ya mencionadas.



Fuente: OMS-OPS: Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación de virus Zika. Año 2016. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32999&lang=es

Foto: Sociedad Argentina de Pediatría: Guías para la evaluación del crecimiento físico. Tercera edición. Año 2013. En: http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf

Evolución del desarrollo madurativo. Niños de 0 a 5 años.



Fuente: OPS- OMS. Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva

ANEXO 8: ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO Y NOTIFICACIÓN

ENFERMEDAD POR VIRUS DEL ZIKA Y SUS COMPLICACIONES

Si la muestra es obtenida con 5 o menos días de evolución para **suero**, 5 a 15 días de evolución para **orina**; o en muestras de **LCR**¹ o **tejidos** realizar:

Detección molecular de genoma viral²

POSITIVO

Colocar como Interpretación de Resultado

CONFIRMADO VIRUS ZIKA

NEGATIVO

Colocar como Interpretación de Resultado

Caso Sospechoso - resultado NO CONCLUSIVO

Si la muestra (suero o LCR) es obtenida con **6 o más días** de evolución realizar:

Detección de anticuerpos IgM por ELISA

POSITIVO

Colocar la Interpretación de Resultado según el resultado de la serología para DENGUE u otro Flavivirus

NEGATIVO

Colocar como Interpretación de Resultado

DESCARTADO VIRUS ZIKA³

Evaluar resultados de la detección de otros Flavivirus
Y

Solicitar muestra con 6 o más días de evolución para estudios serológicos

IgM DEN u otro Flavivirus
POSITIVO

Colocar como IR:
PROBABLE FLAVIVIRUS

IgM DEN u otro Flavivirus
NEGATIVO

Colocar como IR:
PROBABLE VIRUS ZIKA

¹ Se recomienda intentar la detección viral en caso de SGB u otro Síndrome neurológico con sospecha de asociación con ZIKV.

² Se realizara aislamiento viral en una selección de casos

³ En caso de tratarse de una embarazada con diagnóstico por ecografía, o de un Síndrome de Guillain-Barré, se recomienda segunda muestra para realizar IgG por PRNT para definir el caso

Neutralización con panel de Flavivirus (Par serológico: 10 a 15 días de intervalo entre muestras)

CON SEROCONVERSIÓN

Títulos ≥ 20 (Y) 4 o más veces mayores que para otros flavivirus

NEGATIVO

Colocar como Interpretación de Resultado

DESCARTADO VIRUS ZIKA

Excluidos otros Flavivirus

Colocar como IR:

CONFIRMADO VIRUS ZIKA

Sin excluir otros Flavivirus

Colocar como IR:

CONFIRMADO FLAVIVIRUS
o el FLAVIVIRUS que corresponda

ANEXO 10: FICHAS DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS. (Modalidad de notificación individual)

ENFERMEDAD TRANSMITIDA POR MOSQUITOS (ETM) AEDES. FICHA DE NOTIFICACIÓN																																															
Datos del paciente	Doc. identidad: _____ Apellido y nombre: _____																																														
	Edad: _____		Fecha de nac.: _____		Sexo: _____		Ocupación: _____																																								
	Domicilio: Calle _____ N° _____				Entre calles: _____																																										
	Referencia de ubicación: _____				Barrio: _____																																										
	Localidad: _____		Departamento: _____		Provincia: _____																																										
	Teléfono: _____		Teléfono alternativo: _____																																												
	Lugar de trabajo: _____		Dirección: _____		Tel: _____																																										
Datos del notificador	A y N del Profesional: _____				Establecimiento: _____																																										
	Correo electrónico: _____				Tel: _____		Fecha de notificación: _____																																								
Datos Epidemiológicos	1- Antecedentes de Arbovirosis: Dengue ☐ Chikungunya ☐ FA ☐ Zika ☐ Fiebre del Nilo Occidental ☐ Encefalitis de San Luis ☐ Cuando:.....																																														
	2- Viaje en los últimos 15 días? ☐ Dónde:.....																																														
	3- Contacto con enfermo de ETM en los últimos 15 días? ☐ ¿Cuál ETM y donde?.....																																														
	4- Contacto sexual sin protección con enfermo de ZIKV ☐ Cuando?																																														
	5- Contacto sexual sin protección con <u>persona que viajó</u> a zona de transmisión de ZIKV ☐ Cuando?..... Lugar donde viajó..... Fecha de regreso..... Datos del contacto (nombre, dirección y tel): _____																																														
	6-Presencia de posibles criaderos de mosquitos en domicilio o cercanías ☐																																														
	7- Recibió transfusión en los últimos 15 días ☐ Dónde:.....																																														
	8- Donó sangre 48 hs antes del inicio de la enfermedad? ☐ Donde:.....																																														
	9- Vacunado para FA ☐ Año: _____ 10- Comorbilidad ☐ Especificar.....																																														
	10- Embarazada? ☐ Semanas de embarazo: _____																																														
Datos clínicos	Fecha de inicio de síntomas: _____				Fecha de consulta: _____																																										
	Fecha de Internación: _____				Hospital: _____ Sala ☐ UTI ☐																																										
	Marque con una cruz los datos positivos <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>Fiebre</td><td></td><td>Dolor de espalda</td><td></td><td>Exantema</td><td></td><td>Leucopenia</td><td></td></tr> <tr> <td>Cefalea</td><td></td><td>Poliartritis</td><td></td><td>Dermatitis exfol. (niños)</td><td></td><td>Plaquetopenia</td><td></td></tr> <tr> <td>Mialgias</td><td></td><td>Dolor abdominal</td><td></td><td>Prurito</td><td></td><td>Astenia</td><td></td></tr> <tr> <td>Artralgia</td><td></td><td>Nauseas o vómitos</td><td></td><td>Ictericia</td><td></td><td>Signos de hemorragia*</td><td></td></tr> <tr> <td>Dolor retro ocular</td><td></td><td>Inyección conjuntival o conjuntivitis no purulenta</td><td></td><td>Estomatitis o úlceras orales</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>							Fiebre		Dolor de espalda		Exantema		Leucopenia		Cefalea		Poliartritis		Dermatitis exfol. (niños)		Plaquetopenia		Mialgias		Dolor abdominal		Prurito		Astenia		Artralgia		Nauseas o vómitos		Ictericia		Signos de hemorragia*		Dolor retro ocular		Inyección conjuntival o conjuntivitis no purulenta		Estomatitis o úlceras orales			
	Fiebre		Dolor de espalda		Exantema		Leucopenia																																								
	Cefalea		Poliartritis		Dermatitis exfol. (niños)		Plaquetopenia																																								
Mialgias		Dolor abdominal		Prurito		Astenia																																									
Artralgia		Nauseas o vómitos		Ictericia		Signos de hemorragia*																																									
Dolor retro ocular		Inyección conjuntival o conjuntivitis no purulenta		Estomatitis o úlceras orales																																											
*Identifique cuáles: Petequias ☐ Purpura ☐ Epistaxis ☐ Gingivorragia ☐ Hemoptisis ☐ Melena ☐ Hematemesis ☐ Otros (especificar).....																																															
HTO:.....% GB:..... /mm3. Fórmula: Plaquetas:...../mm3. Bilirrubina:..... Transaminasas:.....																																															
PARA DENGUE (Criterios DENCO)	Signos de alarma: Dolor abdominal intenso y continuo ☐ Vómitos persistentes ☐ Derrame seroso ☐ Sangrado de mucosas ☐ Somnolencia/irritabilidad ☐ Hepatomegalia > 2cm ☐ Incremento brusco del HTO ☐ N°..... Disminución rápida plaquetas ☐ N°.....																																														
	Dengue grave: Shock hipovolémico ☐ Distress respiratorio ☐ Sangrado Grave ☐ Daño orgánico importante ☐																																														
Laboratorio etiológico	Tipo muestra		Fecha toma		Resultados																																										
Evolución y clasificación final	Complicaciones? ☐ Cuáles?.....																																														
	Fecha de egreso: _____ Condición: Alta: ☐ Alta con secuelas: ☐ Derivado: ☐ Fallecido: ☐																																														
	Diagnóstico final: Dengue ☐ Chikungunya ☐ Zika ☐ Fiebre amarilla ☐ Completar con: EE (en estudio) P (probable) C (confirmado) D (descartado)																																														
	Otro diagnóstico: Firma:																																														

VIRUS ZIKA: FICHA PARA NOTIFICACION DE (seleccionar):									
INFECCION EN EL EMBARAZO ☐ Y ABORTO O MUERTE FETAL ASOCIADO CON ZIKV ☐ SME. CONGÉNITO ASOCIADO CON ZIKV ☐ TRANS. VERTICAL DE ZIKAV SIN SME. CONGÉNITO ☐									
Datos de embarazada o madre	Doc. identidad:		Apellido y nombre:						
	Edad:		Fecha de nac.:		Ocupación:				
	Domicilio: Calle			N°		Entre calles:			
	Referencia de ubicación:			Barrio:					
	Localidad:		Departamento:			Provincia:			
	Teléfono:		Teléfono alternativo						
	Lugar de trabajo:		Dirección:			Tel:			
Datos del notificador	A y N del Profesional:				Establecimiento:				
	Correo electrónico:				Tel:		Fecha de notificación:		
Antecedentes epidemiológicos (preguntar según sintomática o asintomática)	1- Antecedentes de ETM: Dengue ☐ Chikungunya ☐ FA ☐ Zika ☐ AÑO:								
	2- Diag. probable o confirmado de infección por ZIKV durante el embarazo ☐ Fecha:.....								
	3- ¿Viaje 15 días previos a FIS o durante el embarazo? ☐ Lugar y fecha:								
	4- Contacto sexual sin protección con enfermo de Zika? ☐ Fecha:								
	5- Contacto sexual sin protección con persona que viajó a zona de transmisión de ZIKAV ☐								
	Cuándo?..... Lugar donde viajó..... Fecha de regreso:								
	6- Recibió transfusión 2 semanas previas a FIS o durante embarazo? ☐ Lugar y fecha:								
Datos clínicos de la embarazada	7- Vacunado para FA? ☐ 8- Comorbilidad ☐ Cual?.....								
	Fecha de Última Menstruación:			Fecha probable de parto:			N° de gesta:		
	Tuvo síntomas? NO/SI			Fecha inicio síntomas (FIS):			Fecha consulta:		
	Clínica: Exantema ☐			Fiebre ☐		Conjuntivitis ☐		Artralgia ☐	
	Mialgia ☐			Edema periarticular ☐		Otros:.....			
	¿Hallazgo ecográfico de malformación intrauterina? NO/SI Fecha:								
	¿Cuáles? Microcefalia ☐ Calcificaciones cerebrales ☐ Megacisterna magna ☐								
Datos del parto y recién nacido	Disgenesia de cuerpo calloso ☐ Hiperecogenicidad periventricular o focal dispersa ☐								
	Disgenesia cerebelosa ☐ Ventriculomegalia/ hidrocefalia ☐								
	Atrofia cerebral (adelgazamiento del parénquima) ☐ Otros:.....								
	Requirió internación? NO/SI			Fecha de internación:					
	Fecha de egreso:			Condición:		Alta: ☐		Alta con secuelas: ☐	
	Derivada: ☐		Fallecida: ☐						
	Fecha del parto/cesárea:			Edad gestacional:			Sexo: Fem /Masc. /Indeterminado		
Laboratorio etiológico	Producto de la concepción: Nacido vivo ☐ Mortinato ☐ Aborto ☐								
	Peso al nacer:		Talla:		Perímetro cefálico 48hs:		SDRÓME. CONGÉNITO? NO / SI		
	Microcefalia? ☐		Otra alteración:						
	Apellido y nombre:								
	Doc. identidad:								
	Fecha de egreso:			Condición:		Alta: ☐		Alta con secuelas: ☐	
	Derivado: ☐		Fallecido: ☐						
Clasificación de los casos	Embarazada /madre	Muestra	Fecha	Resultado	Recien nacido	Muestra	Fecha	Resultado	Eventos
									En estudio
									Probable
									Confirmado
Descartado									
INFECCION POR VIRUS ZIKA EN EL EMBARAZO									
En recién nacido									
Otro diagnóstico: En embarazada-madre:.....									
En recién nacido:.....									

Perímetro cefálico (en cm): Percentilo 3 para cada edad gestacional y sexo.

Edad gestacional (Semana)	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Varones	22,0	23,0	24,0	25,0	25,7	26,8	28,2	28,9	29,5	30,1	30,8	31,2	31,7	32,1	32,6	33,0
Mujeres	21,5	22,5	23,1	24,0	25,0	26,2	27,9	28,6	29,3	29,9	30,4	30,9	31,3	31,7	32,1	32,4

Fuente: Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet 2014; 384: 857–68. Fenton T, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013; 13:59.

SINDROME DE GUILLAIN- BARRÉ (SGB) Y OTRAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A VIRUS ZIKA									
FICHA DE NOTIFICACIÓN									
Datos del paciente	Doc. identidad:		Apellido y nombre:						
	Edad:		Fecha de nac.:		Sexo:		Ocupación:		
	Domicilio: Calle			N°		Entre calles:			
	Referencia de ubicación:				Barrio:				
	Localidad:			Departamento:			Provincia:		
	Teléfono:			Teléfono alternativo:					
	Lugar de trabajo:			Dirección:			Tel:		
	Datos del notificador	A y N del Profesional:				Establecimiento:			
Correo electrónico:				Tel:		Fecha de notificación:			
Datos Epidemiológicos	1- Antecedentes de Arbovirosis: Dengue ☐ Chikungunya ☐ FA ☐ Zika ☐ Fiebre del Nilo Occidental ☐ Encefalitis de San Luis ☐ Cuándo:.....								
	2- Viaje en los últimos 2 meses ☐ Dónde:.....								
	3- Contacto con enfermo de Arbovirosis en los últimos 2 meses ☐ ¿Cuál y donde?.....								
	4- Contacto sexual sin protección con enfermo de ZIKV ☐ Cuándo?								
	5- Contacto sexual sin protección con <u>persona que viajó</u> a zona de transmisión de ZIKV ☐ Cuándo?..... Lugar donde viajó..... Fecha de regreso..... Datos del contacto (nombre, dirección y tel):								
	7- Presencia de posibles criaderos de mosquitos en domicilio o cercanías ☐								
	8- Recibió transfusión en los últimos 2 meses ☐ Dónde:.....								
	9- Vacunado para FA ☐ Año: 10- Comorbilidad ☐ Especificar:.....								
	11- Otras vacunas en los últimos 2 meses ☐ Especificar:.....								
	11- ¿Enfermedades agudas en los 45 días previos al inicio actual? ☐ Especifique Síntomas o signos: Exantema ☐ Fiebre ☐ Mialgias ☐ Artralgias ☐ Menígeos ☐ Respiratorios ☐ Digestivos ☐ Otros:.....								
	12- Embarazada? ☐ Semanas de embarazo:								
	Datos clínicos	Fecha de inicio de debilidad/parálisis:				Fecha de consulta:			
Fecha de Internación:				Hospital:			Sala ☐ UTI ☐		
Miembro		Parálisis (Si-No- N/S)		*Reflejos		*Sensibilidad		* <u>Completar con:</u> N: Normal A: Aumentado D: Disminuido Y: Ausente NS: No sabe	
		Proximal	Distal	Osteotendinosos					
		Brazo derecho							
		Brazo izquierdo							
		Pierna derecha							
Pierna izquierda									
Progresión de la parálisis:		Ascendente	Descendente	Sin progresión	Simétrica	Asimétrica	Desconocida		
Días de instalación total:		Compromiso pares craneales ☐			Compromiso respiratorio ☐		AVM ☐		
Punción Lumbar: SI/NO		Fecha:		Disociación Albúmino- citológica: SI/NO					
Tratamiento: Inmunoglobulina ☐ Plasmaféresis ☐ Otros: Dosis diaria:..... Días de tto:.....									
Laboratorio etiológico	Tipo muestra	Fecha toma	Resultados		Tipo muestra	Fecha toma	Resultados		
Evolución y clasificación final	Fecha de egreso:		Condición: Alta: ☐		Alta con secuelas: ☐		Derivado: ☐		Fallecido: ☐
	Diagnóstico clínico final: SGB ☐		Otro:						
	SME Neurológico asociado con ZIKV: Sospechoso ☐		Probable ☐		Confirmado ☐		Descartado ☐		
Otro diagnóstico etiológico:									Firma:

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ OPS- OMS: Strategy for Enhancing National Capacity to Respond to Zika virus Epidemic in the Americas. 3 February 2016. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33130&lang=es
- ² OMS. Enfermedad por el virus Zika. Nota descriptiva Febrero de 2016. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>
- ³ S. Iloos, H.-P. Mallet, I. Leparç Goffart, V. Gauthier, T. Cardoso, M. Herida: Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 44, Issue 7.
- ⁴ OPS. OMS: Alerta Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas 1 de diciembre de 2015. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32404&lang=es
- ⁵ Cauchemez, S.; Besnard, M.; Bompard, p. et al: Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet*. Published online: March 15, 2016. En: [http://thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)00651-6.pdf](http://thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)00651-6.pdf)
- ⁶ Johansson M, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J et al. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 375:1-4
- ⁷ Brasil P, Pereira JP Jr, Gabaglia CR et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med*. 2016; DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>
- ⁸ OPS- OMS: ZiKa. Actualización epidemiológica. 17 de noviembre de 2016. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es
- ⁹ Ministerio de Salud de la Nación: Boletín Integrado de Vigilancia. Dirección nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud (2016); SE 45- N° 335, pag 9-10.
- ¹⁰ Mandell, G.; Bennett, J.; Dolin, R.: “Mandell, Douglas, And Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases”. Seventh Edition. Churchill Livingstone- Elsevier, Philadelphia, 2010. Vol.2, Cap. 153. Pag. 2135.
- ¹¹ Sai-Yin Wong, S.; Wing-Shan Poon, R.; Cheuk-Ying Wong, S.: Zika virus infection: the next wave after dengue? *Journal of the Formosan Medical Association* (2016) N° 115, Pags. 226-242.
- ¹² Petersen EE, Meaney-Delman D, Neblett-Fanfair R, et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Persons with Possible Zika Virus Exposure — United States, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1077-1081. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6539e1>

-
- ¹³ Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, et al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(32). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30314.
- ¹⁴ Arsuaga M., García Bujalance S., Díaz-Menéndez M., Vázquez A., Arribas J.: Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016; 16(10):1107.
- ¹⁵ OPS- OMS: Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus Zika y sus complicaciones. 2016. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7919&Itemid=41484&lang=es
- ¹⁶ OMS: “Pregnancy management in the context of Zika virus infection”. Recomendaciones provisionales. Actualización. 13 May 2016. En: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/pregnancy-management/en/>
- ¹⁷ Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, et al.: Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1602412. En: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602412>
- ¹⁸ OPS/ OMS: Zika - Actualización Epidemiológica. 31 de marzo de 2016. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34063&lang=es.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Área de Sistema nervioso Periférico. Guías de práctica clínica. Manejo de pacientes con Síndrome de Guillain- Barré (Primera parte). Sociedad Neurológica Argentina. En: [http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/174/Manejo_de_pacientes_con_sindrome_de_Guillain-Barre_\(Primera_parte\).pdf](http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/174/Manejo_de_pacientes_con_sindrome_de_Guillain-Barre_(Primera_parte).pdf)
- ²¹ US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention (CDC). El virus ZIKA. Evaluación clínica y enfermedad. En: <http://espanol.cdc.gov/enes/zika/index.html>
- ²² Driggers, R.W.; Ho, C.-Y.; Korhonen, E.M. et al: Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* 2016;374:2142-51. En: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1601824>
- ²³ Oduyebo T, Igbinosa I, Petersen EE, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:739–744. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6529e1>.

-
- ²⁴ Russell K, Oliver SE, Lewis L, et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:870–878. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e2>.
- ²⁵ Ministerio de Salud, Unicef: Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales”. Buenos Aires, 2010. 1ª edición. En: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/pediatrica/files/2014/04/G10.-Gu%C3%ADa-infecciones-perinatales.pdf>
- ²⁶ Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:63–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e3>.
- ²⁷ Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Recomendaciones para la práctica del control preconcepcional, prenatal y puerperal. Ministerio de Salud de la Nación (2013). En <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000158cnt-g02.control-prenatal.pdf>
- ²⁸ Nathalie Broutet, et al.: Zika virus as a cause of neurologic disorders. *N Engl J Med* 2016; 374:1506-1509 April 21, 2016. DOI: 10.1056/NEJMp1602708
- ²⁹ Oliveira Melo AS et al.: Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormalities and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 6–7
- ³⁰ Sonja A. Rasmussen, et al. : Zika Virus and Birth Defects. Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; 374:1981-1987 May 19, 2016 DOI: 10.1056/NEJMSr1604338
- ³¹ Van der Linden V et al. :Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study *BMJ* 2016;354:i3899|doi: 10.1136/bmj.i3899
- ³² Martines R et al. :Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet* 2016; 388: 898–904
- ³³ Hadlock F, et al.: Estimating Fetal Age: Computer Assisted Analysis of Multiple Fetal Growth Parameters. *Radiology* 1984; 152: 497-501
- ³⁴ International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram’. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109–116. (Traducido del inglés al español en <http://www.isuog.org/NR/rdonlyres/790DBFB8-77AF-4C04-9D0F-BAEAD5928BD2/0/OfficialISUOGCNSGuidelinesHerrera.pdf>
- ³⁵ International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113. En: <http://www.isuog.org/nr/rdonlyres/9225e408-c904-4a7f-84ae-812e456fbddd/0/isuog1sttguidelines2013.pdf>
- ³⁶ International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals.

Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. En: http://www.isuog.org/NR/rdonlyres/7955960E-6279-4F77-A70C-552E23834AE5/0/UOG_15896_REV2_EV1.pdf

³⁷ Guilherme Calvet, et al. : Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. Lancet Infect Dis 2016; Vol 16: 653-660. February 17, 2016

³⁸ Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD003252.)

³⁹ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde: Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia relacionada à Infecção pelo vírus Zika. Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia. Versão 2.0. Brasília, DF; 2016. En: <http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmbr3/64622069021204406934.pdf>

⁴⁰ Ministerio de Salud de la Nación: Guía para el control de Salud del niño hasta los 6 años. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. 2016. Pendiente publicación

⁴¹ OMS: Lactancia materna en el contexto del brote de virus Zika. Orientación provisional. 25 de febrero de 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.5. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204510/1/WHO_ZIKV_MOC_16.5_spa.pdf?ua=1

⁴² American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG);society for maternal- fetal medicine : Practice Advisory: Updated Interim Guidance for Care of Women of Reproductive Age During a Zika Virus Outbreak . En: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak>

⁴³ OMS. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Interim guidance update. 30 June 2016. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf

⁴⁴ Ministerio de Salud de la Nación: Organización del Seguimiento del Recién Nacido Prematuro de Alto Riesgo. Dirección de Maternidad e Infancia, Área de neonatología. Año 2016. Cap. 8, Pag. 29-35; Cap. 9, pag. 36- 39. En: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000842cnt-organizacion-seguimiento-prematuros.pdf>

⁴⁵ OMS: Apoyo psicosocial para las embarazadas y las familias afectadas por la microcefalia y otras complicaciones neurológicas en el contexto del virus Zika. Orientaciones provisionales para los dispensadores de atención de la salud. Febrero 2016. En: <http://who.int/csr/resources/publications/zika/psychosocial-support/es/>

⁴⁶ Dirección Nacional de maternidad e Infancia. Guías Cuidando al bebé. Ministerio de Salud de la Nación (2010) Guía para el equipo de salud. En: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000264cnt-s09-cuidando-el-bebe-eq-salud.pdf>

-
- ⁴⁷ Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection - United States, February 2016. Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) 2016;65:182–187. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6507e1>. En: http://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/65/wr/mm6507e1.htm#B2_down
- ⁴⁸ US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recomendaciones provisionales para la evaluación y testeo de infantes cuyas madres residen o hayan viajado a áreas con circulación de virus Zika durante el embarazo. 17 de marzo de 2016. En: http://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika_peds.pdf
- ⁴⁹ Rubinstein, A.; Terrasa, S.; Durante, E. et al: Medicina familiar y práctica ambulatoria. Primera edición. Madrid, 2003. Editorial Médica Panamericana SA. Cap. 147, pág. 1104-1106.
- ⁵⁰ Sejvar, J.; Baughman, A.; Wise, M. et al: population incidence of Guillain- Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-análisis. Neuroepidemiology 2011; 36: 123-133
- ⁵¹ OMS: Identificación y tratamiento del síndrome de Guillain- Barré en el contexto del brote de virus Zika. Orientación provisional. 25 de febrero de 2016. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204587/1/WHO_ZIKV_MOC_16.4_spa.pdf?ua=1
- ⁵² Área de Sistema nervioso Periférico. Guías de práctica clínica. Manejo de pacientes con Síndrome de Guillain- Barré (Segunda parte). Sociedad Neurológica Argentina. En: [http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/176/Manejo_de_pacientes_con_sindrome_de_Guillain-Barre_\(Segunda_parte\).pdf](http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/176/Manejo_de_pacientes_con_sindrome_de_Guillain-Barre_(Segunda_parte).pdf)
- ⁵³ Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014
- ⁵⁴ Rodríguez-Lozano, A. L.; Rivas-Larrauri, F.; Dávila-Gutiérrez, G.: Retreatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) of refractory Guillain- Barre syndrome in children. Acta Pediatr Mex 2013;34(1):48-50
- ⁵⁵ Hospital de Pediatría JP. Garrahan: Boletín CIME (Centro de Información sobre Medicamentos): Gammaglobulina. Su uso pediátrico basado en la evidencia científica. Área de Farmacia. Octubre 2006. Año IX ; Nº 38. En: <http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/octubre06.pdf>
- ⁵⁶ Hospital de Pediatría JP. Garrahan. Vademécum farmacéutico. Consulta on- line. En: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Gammaglobulina+Humana+Endovenosa+*
- ⁵⁷ OMS: Prevención de la transmisión sexual del virus Zika. Actualización de las orientaciones provisionales. 7 de junio de 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.1. Rev. 2. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204468/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_spa.pdf
- ⁵⁸ Programa de Salud Sexual y Procreación Responsable. "Protocolo para la atención integral de las personas con derecho a la interrupción legal del embarazo". Ministerio de Salud. Abril 2015. En:

<http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000690cnt-protocolo%20ILE%20Web.pdf>