

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La enfermedad por virus Zika la produce un virus transmitido por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, que se presenta con un cuadro clínico leve caracterizado por fiebre moderada, exantema maculo-papular que se extiende frecuentemente desde la cara al resto del cuerpo, artritis o artralgia pasajera (principalmente de articulaciones pequeñas de manos y pies), hiperemia conjuntival o conjuntivitis bilateral y síntomas inespecíficos como mialgia, astenia y cefalea. Las infecciones asintomáticas son frecuentes y se estima que tan un 25% de los infectados desarrolla síntomas.

El virus Zika fue descubierto por primera vez en 1947 durante estudios de vigilancia de fiebre amarilla selvática en monos Rhesus en el bosque Zika en Uganda. La presencia del virus en humanos, considerado en un principio huésped ocasional, se constató a través de estudios serológicos en 1952. No fue hasta 1968 cuando se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria.

Hasta el año 2007 sólo se habían notificado en el mundo 14 casos humanos de infección por virus Zika. En ese mismo año se registró en la Isla de Yap (Micronesia) el primer brote por virus Zika fuera de África y Asia. Estudios serológicos en la población de la isla demostraron que hasta el 73% de los habitantes presentaban anticuerpos frente al virus. Entre 2013 y 2014, tuvo lugar un brote en la Polinesia Francesa que se extendió a Nueva Caledonia y desde entonces se detectaron casos en las islas Cook, las Islas Salomón, Samoa, Vanuatu y la Isla de Pascua. En mayo de 2015 se confirmó en Brasil la transmisión autóctona del virus Zika. Entre 2015 y 2016 la infección por virus Zika se expandió en todo el continente americano, excepto Canadá, Uruguay, Chile, y algunas islas del Caribe y también se notificaron casos en Cabo Verde, Angola y Tanzania en África, y en diversos países y territorios de Asia y Oceanía. A partir de 2017 los casos han descendido considerablemente en las áreas con transmisión autóctona, aunque se han seguido notificando casos procedentes de América Latina, África, Asia y Pacífico.

Los casos detectados en España han sido fundamentalmente importados, en viajeros procedentes de zonas con transmisión activa, aunque desde 2017 el número de casos ha descendido considerablemente. De los 544 casos (362 confirmados y 182 probables) notificados en España desde 2015, sólo 7 han sido casos considerados como autóctonos: 2 por transmisión sexual y 5 casos congénitos.

En general, la enfermedad evoluciona sin complicaciones graves y las tasas de hospitalización son bajas. No obstante, tanto en el brote ocurrido en la Polinesia Francesa y Nueva Caledonia como en los ocurridos entre 2015-2016 en numerosas regiones y países del mundo, se ha documentado la aparición de complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, meningitis, meningoencefalitis y mielitis) asociadas a infección reciente por virus Zika. La complicación más preocupante son las malformaciones neurológicas y otras alteraciones en recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo. El mecanismo patogénico de estas manifestaciones es aún desconocido, aunque podría ser de tipo autoinmune. No se han descrito casos por transmisión vectorial autóctona en Europa ni en regiones en que el único vector presente sea *A. albopictus*. No obstante, existe riesgo de transmisión autóctona vía sexual.

Agente

El virus del Zika es un arbovirus del género *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*) muy cercano filogenéticamente a virus como el del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa o el del Nilo Occidental. La secuenciación del genoma mostró diferentes subtipos, lo que se traduce en la existencia de dos linajes: el africano y el asiático. Las epidemias registradas desde 2007 en las Islas del Pacífico y la epidemia que se inició en América han sido causadas por la cepa del linaje asiático.

Reservorio

Actualmente existen en la naturaleza un ciclo selvático, en el que los primates no humanos actúan como reservorio, y uno urbano, en donde las epidemias se mantienen por circulación exclusiva entre humanos.

Modo de transmisión

El virus Zika se transmite principalmente por la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes*. Son preferentemente antropofílicos y diurnos, con picos de actividad en las primeras horas de la mañana y últimas horas de la tarde. El vector más competente es *Ae. aegypti*, que en Europa se ha reestablecido en Madeira, se ha introducido de forma puntual en Fuerteventura (Canarias) y está presente en el entorno del Mar Negro. En España existen regiones medioambientalmente favorables a su reintroducción, aunque de momento solo se ha detectado de forma puntual en Fuerteventura (Canarias), donde tras 18 meses de vigilancia entomológica continua se considera ya erradicado. *Ae. albopictus* es también competente para la transmisión de la enfermedad, aunque no se han dado casos de transmisión de virus Zika en zonas de presencia exclusiva de este vector. Es una especie invasora con gran capacidad de adaptación que, se ha extendido por todo el mundo incluida Europa y es también competente para transmitir la infección. En España se encuentra en expansión y se ha establecido en Cataluña, C. Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, Aragón y País Vasco. Se ha introducido además en Extremadura y Madrid de forma puntual. *Ae. japonicus* es otro mosquito invasor recientemente encontrado en Asturias y en Cantabria, cuya capacidad vectorial para la infección sólo se ha demostrado en laboratorio.

El virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen y leche materna. Se ha descrito la transmisión por vía sexual, más frecuente de hombre a mujer y por transfusión sanguínea. Existe además transmisión vertical de la infección al feto en mujeres que adquieren la infección durante el embarazo. La posible transmisión a través de la lactancia materna está todavía en estudio.

Periodo de incubación

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

Periodo de transmisibilidad

En humanos, el periodo virémico es corto, entre 3 y 5 días desde el inicio de síntomas (máximo 14 días), permitiendo que el vector que se alimente de un infectado durante ese periodo se infecte y pueda transmitir la enfermedad. Los pacientes asintomáticos desarrollan niveles de viremia suficientes para poder transmitir la infección. La viremia es más duradera en embarazadas y en sangre total.

El periodo de incubación extrínseco, desde que un mosquito pica a una persona infectada hasta que a su vez es capaz de transmitir la enfermedad picando a un huésped susceptible, es en promedio de 8-10 días. Los mosquitos infectados permanecen infecciosos el resto de su vida, que en promedio es de 25 días, pero puede sobrevivir hasta 42 días dependiendo de las condiciones ambientales. La

temperatura ambiente también puede modificar el tiempo que tarda el mosquito en volverse infectivo, disminuyendo a temperaturas altas. Se ha documentado además la transmisión transovárica del virus así como la transmisión venérea durante la reproducción para algunas especies de *Aedes*.

Susceptibilidad

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

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Detectar precozmente los casos importados, con el fin de establecer las medidas necesarias para evitar la aparición de casos secundarios y brotes autóctonos –sobre todo en áreas con presencia de vector competente– y de notificar la transmisión activa del virus en el lugar donde se adquirió la infección.
2. Detectar precozmente los casos autóctonos, con el fin de establecer las medidas de prevención y control para evitar la circulación del virus en nuestro país y prevenir y controlar los brotes autóctonos.

Definición de caso

Criterio clínico

- Exantema maculopapular CON O SIN elevación de la temperatura corporal, en ausencia de otro foco de infección
- Y

Al menos uno de los siguientes síntomas:

- Artralgias
- Mialgias
- Conjuntivitis (no purulenta/hiperémica)

Criterio epidemiológico

- Residir o haber visitado áreas con transmisión conocida del virus Zika en los 15 días anteriores a la aparición de los síntomas.
- La infección ha tenido lugar al mismo tiempo y en la misma zona donde se han producido otros casos probables o confirmados de Zika.
- Haber mantenido relaciones sexuales sin protección con personas que hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus dentro de las 8 semanas posteriores al regreso del viaje si no han tenido síntomas o de 3 meses en los casos en los que haya tenido síntomas o con diagnóstico confirmado por laboratorio.

Criterio de laboratorio para caso confirmado

Al menos UNO de los siguientes:

- Aislamiento del virus en muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico viral en muestra clínica.
- Detección de antígeno.
- Seroconversión de anticuerpos específicos del virus o aumento de cuatro veces el título en

muestras recogidas con una separación de unos 15 días.

- Detección de anticuerpos IgM confirmada por neutralización

Criterio de laboratorio para caso probable

- La presencia de anticuerpos IgM en una muestra simple (no confirmada por neutralización)

En el Anexo II se encuentran disponibles las especificaciones de laboratorio para el diagnóstico de un caso de enfermedad por virus Zika.

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: Persona que cumple los criterios clínicos y algún criterio epidemiológico.

Caso probable: Persona que cumple el criterio clínico, algún criterio epidemiológico, y el criterio de laboratorio de caso probable.

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

Se considerará un **caso autóctono** cuando el paciente haya pasado la totalidad de su periodo de incubación en España, o haya pasado parte del mismo en España y el resto en una zona donde no haya transmisión conocida de zika ni presencia conocida del vector.

A efectos de intervención se considerará **brote**: la aparición de al menos un caso autóctono relacionado con vector. **A efectos de notificación**, se considerará **brote** a la detección de dos o más casos con una fuente de infección común distinta de viaje a zona con circulación conocida de virus.

MODO DE VIGILANCIA

La vigilancia de la enfermedad por virus Zika difiere en función de si se trata de un caso importado o de un caso autóctono y según la presencia o ausencia de actividad del vector competente en las diferentes zonas de España y las diferentes épocas del año. Se definen como zonas con actividad del vector, aquellas en las que un vector competente (en nuestro medio, *Ae. albopictus*) se encuentra establecido, en los meses desde el 1 mayo al 30 noviembre, salvo información más específica sobre los meses de actividad vectorial nivel local.

Todos los casos de Zika probables o confirmados se notificarán de forma obligatoria al CNE a través de la RENAVE. Se recogerá la información de forma individualizada según el conjunto de variables especificadas en la encuesta epidemiológica que se anexa. El CNE consolidará la información anualmente.

- En las zonas sin actividad del vector, los casos importados se notificarán al Servicio de Vigilancia de la Comunidad Autónoma con periodicidad mínima semanal, que a su vez notificará al CNE con periodicidad semanal.
- En las zonas con actividad del vector, los casos importados deben notificarse inmediatamente al Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma. El objetivo de esta notificación es que, en caso de actividad del vector, se pueda iniciar una investigación epidemiológica y entomológica para guiar la implementación de las medidas preventivas necesarias. La CA notificará al CNE con una periodicidad semanal.

- Cuando se detecte un caso autóctono, probable o confirmado, debe notificarse inmediatamente al Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma, que lo notificará de forma urgente al CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Medidas preventivas

Las medidas preventivas de Salud Pública se centran en gran medida en la prevención de la transmisión sexual y en la lucha contra el vector. El uso de métodos de barrera en las relaciones sexuales previene la transmisión del virus, y debe recomendarse en los viajeros a zonas endémicas y a sus parejas sexuales (ver recomendaciones a viajeros).

Se debe hacer vigilancia entomológica, reforzada por proyectos comunitarios, para precisar la presencia de los vectores en las distintas zonas del territorio, su densidad, reconocer los hábitats con mayor producción de larvas, y promover programas para su eliminación, control o tratamiento con los mecanismos apropiados. Estas medidas frente al vector deben realizarse de forma rutinaria lo cual no sólo será favorable para la gestión de las situaciones de riesgo cuando se produzcan, sino que mejorará la calidad de vida de las personas.

Por otro lado, dado que es una enfermedad emergente, es muy importante la sensibilización tanto de la población general como de los profesionales sanitarios. Todos los sectores de la comunidad deben implicarse en las acciones para la prevención y control de esta enfermedad: educativos, sanitarios, ambientales, infraestructuras, etc.

Estas medidas deben estar integradas en los Planes de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores que se desarrollen en los distintos niveles.

La educación dirigida a la población general es fundamental para que participe en las actividades de control en el ámbito peridoméstico, debido al comportamiento específico del vector transmisor. Se recomienda el desarrollo de herramientas de comunicación con mensajes preventivos específicos enfocados a reducir las superficies donde se facilite el desarrollo del mosquito (recipientes donde se acumule el agua, jardines y zonas verdes de urbanizaciones cercanas a las viviendas, fugas, charcos, residuos, etc.). Igualmente, en las zonas de actividad del vector, se recomendará a la población que tome medidas de protección individual. El uso de mosquiteras en puertas y ventanas contribuiría a disminuir la población de mosquitos en el interior de las viviendas, sobre todo durante el día manteniéndolas cerradas. Se recomendará el uso de manga larga y de repelentes eficaces. Se utilizarían repelentes tópicos en las partes descubiertas del cuerpo y sobre la ropa. Algunos de eficacia probada son los repelentes a base de DEET (N, N-dietil-m-toluamida), permitido en niños mayores de 2 años y en embarazadas en concentraciones inferiores al 10%. También se puede utilizar otros con diferentes principios activos como Icaridina, IR3535[®] (etil-butil- acetil-aminopropionato) y citrodiol.

Es importante que *los profesionales sanitarios* estén informados del potencial riesgo de que se produzcan casos por esta enfermedad ya que facilitaría la detección precoz de los casos, mejoraría el tratamiento y el control de la enfermedad.

Medidas ante un caso, sus contactos y medio ambiente

Control del caso

No existe tratamiento específico ni profilaxis, por lo que se llevará a cabo el tratamiento sintomático y vigilancia de las complicaciones. Dado que no se transmite persona-persona (salvo de forma excepcional por transfusión, trasplante de tejidos, órganos y células o por transmisión vertical), se tomarán las precauciones estándar en el medio sanitario.

Especialmente en las zonas con presencia conocida del vector, ante la detección de un caso, incluso en el periodo de espera a los resultados del laboratorio, se recomendará que el paciente trate de evitar el contacto con los mosquitos mediante la protección individual a través de mosquiteras en la cama y en puertas y ventanas y el uso de manga larga y repelentes eficaces. El uso de aire acondicionado, los repelentes eléctricos y los biocidas autorizados para uso domésticos, pueden ayudar a reducir este contacto. Si el paciente se encontrara hospitalizado, el centro hospitalario establecerá las medidas necesarias para el aislamiento vectorial del paciente. Se deberán mantener estas precauciones hasta los 7 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas (periodo virémico). En cualquier caso, se instará al paciente virémico a limitar sus desplazamientos y mantener las medidas de protección frente a picaduras, con el fin de limitar la posibilidad de infección de mosquitos de otras localidades.

Dada la posibilidad de transmisión del virus Zika por vía sexual y su máxima persistencia descrita en semen de 69 días, como medida de precaución se recomienda el uso de métodos de barrera durante las relaciones sexuales al regreso del viaje durante 3 meses si quien ha viajado es un hombre, o 2 meses en el caso de haya sido una mujer. Las mujeres embarazadas deberán ser informadas sobre el uso de preservativo en las relaciones sexuales con hombres que hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus hasta que finalice el embarazo. Esta recomendación se actualizará cuando haya más información disponible.

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

Control del contacto y del medio ambiente

Si el caso se hubiera encontrado durante la totalidad de su periodo virémico (los 7 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas) en zonas sin actividad del vector, no se requerirán medidas para el control de contactos y del medio ambiente.

Si el caso, importado u autóctono, se hubiera encontrado en zonas de actividad del vector durante su periodo virémico, se determinarán los lugares visitados por el paciente durante este periodo. En las zonas identificadas, para reducir el riesgo de transmisión local, se deberá realizar una investigación entomológica y aplicar las medidas de control vectorial necesarias. Igualmente, se reforzará la vigilancia epidemiológica con el fin de detectar de forma precoz la aparición de nuevos casos, lo que se hará mediante una notificación a los servicios médicos de Atención Primaria y Especializada de la zona donde el caso ha permanecido durante su periodo virémico.

Si se tratara de un caso autóctono, además se debe iniciar una investigación dirigida a tratar de identificar el caso primario, detectar otros casos autóctonos que hayan podido pasar desapercibidos, y determinar el riesgo de transmisión local. Se realizará una búsqueda retrospectiva de casos en el lugar donde se encontrara el paciente durante su periodo de incubación (los 15 días previos al inicio de los síntomas). La búsqueda retrospectiva debe cubrir, como mínimo, los 45 días¹ anteriores a la fecha de inicio de síntomas del caso, con el objetivo de tratar de identificar el caso primario que introdujo el virus en la zona. Además, se realizará búsqueda activa de casos prospectiva, que deberá

mantenerse igualmente hasta 45 días¹ después de la fecha de inicio de síntomas del último caso autóctono declarado. La búsqueda de casos, tanto retrospectiva como prospectiva, podrá realizarse mediante una alerta a los servicios médicos de Atención Primaria y Especializada y a los laboratorios clínicos, como por medios más exhaustivos como encuestas puerta a puerta, notificaciones a otras instituciones locales como escuelas etc., en función del riesgo de transmisión local. En relación a las medidas ambientales, se deberá realizar una investigación entomológica en las zonas donde el paciente estuvo durante el periodo de incubación y, en función de los resultados, implementar las medidas de control vectorial necesarias. Se realizarán campañas de información y sensibilización dirigidas a la población sobre las medidas preventivas de salud pública, fundamentalmente de protección individual y de lucha antivectorial en el peridomicilio.

Otras medidas de salud pública

Medidas de precaución para las donaciones de sangre y establecimientos asistenciales

El Comité Científico de Seguridad Transfusional ha regulado las principales recomendaciones en relación a las donaciones de sangre de personas que han visitado áreas afectadas, así como de los residentes en las mismas (Acuerdos 18-02-2016 y 08-02-2016). La mayoría de zonas en las que se detecta el virus del Zika son al mismo tiempo zonas endémicas de paludismo por lo que quedarían excluidas de la donación al quedar incluidas dentro de los criterios de exclusión del paludismo. Además, las personas provenientes de zonas en las que existe el virus, pero no paludismo, como es el caso de las Islas Reunión, Mauricio y Seychelles entre otras, serán excluidas durante 4 semanas (28 días) desde su regreso, y si han presentado o se ha sospechado síntomas de infección por virus Zika durante su estancia en la zona, o a su regreso, se excluirán durante 6 meses.

Estas medidas de precaución se revisarán en caso de confirmación de transmisión local en una zona de España.

Recomendaciones a viajeros

Se recomienda informar a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas sobre el riesgo de infección, el modo de transmisión, la sintomatología y el periodo de incubación y las medidas de protección individual frente a las picaduras de mosquito. Es especialmente importante informar a las mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil con intención de quedarse embarazadas sobre las posibles complicaciones asociadas a la infección por este virus. Se recomienda a estas mujeres evitar o posponer los viajes no esenciales a zonas con transmisión de virus Zika. En caso de que no sea posible retrasar el viaje, deben extremar las medidas de precaución necesarias. Las zonas con transmisión activa en los últimos nueve meses se pueden consultar en este enlace:

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-transmission-past-nine-months>

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

Envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología

Para el envío de muestras se seguirán las instrucciones del Anexo II.

¹ Este periodo corresponde al doble del tiempo medio de duración del ciclo de transmisión completo: desde que un mosquito se infecta al picar a una persona virémica, hasta el final de la viremia del siguiente caso (periodo de incubación extrínseco + periodo de incubación + periodo de viremia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Alerta epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 1 de diciembre de 2015. Washington, D.C.: OPS. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1218&Itemid=2291&lang=es.
2. Campos SS, Fernandes RS, Dos Santos AAC, de Miranda RM, Telleria EL, Ferreira-de-Brito A, de Castro MG, Failloux AB, Bonaldo MC, Lourenço-de-Oliveira R. Zika virus can be venereally transmitted between *Aedes aegypti* mosquitoes. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):605.
3. Cao-Lormeau et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6): 1085-6.
4. Counotte MJ, Kim CR, Wang J et al. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: a living systematic review. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002611
5. Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1953;47(1)
6. Duffy et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New Eng J Med*. 2009; 360:2536-2543
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus transmission worldwide - 9 April 2019. Stockholm: ECDC; 2019
9. Gallian P, Cabié A, Richard P, Patrel L, Charrel RN, Pastorino B, Leparac-Goffart I, Tiberghien P, de Lamballerie X. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood*. 2017;129(2):263-266.
10. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2).
11. Krauer F, Riesen M, Reveiz L et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. *PLOS Med* 2017;14:e1002203
12. Krow-Lucal ER, Biggerstaff BJ, Staples J. Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(5):841-845.
13. Li CX, Guo XX, Deng YQ, Xing D, Sun AJ, Liu QM, Wu Q, Dong YD, Zhang YM, Zhang HD, Cao WC, Qin CF, Zhao TY. Vector competence and transovarial transmission of two *Aedes aegypti* strains to Zika virus. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6(4):e23.
14. Lucientes J, Molina R. Informe anual sobre la vigilancia entomológica en puertos y aeropuertos españoles 2017. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [citado 10 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/VigilanciaEntomologica.htm>
15. Musso D, Bossin H, Mallet HP, Besnard M, Brout J, Baudouin L, et al. Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):e172-e82
16. Musso D, Rouault E, Teissier A, Lanteri MC, Zisou K, Brout J, et al. Molecular detection of Zika virus in blood and RNA load determination during the French Polynesian outbreak. *J Med Virol*. 2017;89(9):1505-10. Wilder-Smith A, Chang CR, Leong WY. Zika in travellers 1947-2017: a systematic review. *J Travel Med*. 2018;25(1).
17. World Health Organization. Fact sheet: Zika virus [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [updated 2018 July; cited 4 April 2019]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
18. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/zika/prevention-guidelines-sexual-transmission-summary/en/>

ANEXO I. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Comunidad Autónoma declarante: _____

Identificador del caso para el declarante: _____

Fecha de la primera declaración del caso¹: __-__-__

DATOS DEL PACIENTE

Identificador del paciente²: _____

Fecha de Nacimiento: __-__-__

Edad en años: __ Edad en meses en menores de 2 años: __

Sexo: Hombre Mujer

Lugar de residencia:

País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

País de nacimiento: _____ Año de llegada a España: _____

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso³: __-__-__

Fecha de inicio de síntomas: __-__-__

Manifestaciones clínicas (marcar las opciones que correspondan):

- | | | |
|------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> Artralgia | <input type="checkbox"/> Mialgia | <input type="checkbox"/> Exantema maculopapular |
| <input type="checkbox"/> Cefalea | <input type="checkbox"/> Conjuntivitis no purulenta | <input type="checkbox"/> Malestar general |
| <input type="checkbox"/> Fiebre | <input type="checkbox"/> Hiperemia conjuntival | |

Complicaciones: Sí No

Guillain-Barré: Sí No

Otras complicaciones: _____

Hospitalizado⁴: Sí No

Defunción: Sí No

Lugar del caso⁵:

País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Importado⁶: Sí No

Desplazamiento en los 7 días posteriores al inicio de síntomas (viremia)

Desplazamiento a otra Comunidad Autónoma: Sí No En caso afirmativo

C. Autónoma:

Provincia: Municipio:.....

Desplazamiento a otro país: Sí No En caso afirmativo:

País: Región/municipio:.....

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de diagnóstico de laboratorio: __-__-____

Agente causal? Virus Zika

Muestra (marcar la muestra principal con resultado positivo):

- Suero LCR Orina Saliva
 Líquido amniótico Placenta Cordón umbilical

Prueba (marcar las pruebas positivas en la muestra principal):

- Ácido Nucleico, detección Aislamiento
 Anticuerpo, IgM Anticuerpo, seroconversión
 Anticuerpos neutralizantes

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): Sí No

Identificador de muestra del declarante al LNR: _____

Identificador de muestra en el LNR: _____

DATOS DEL RIESGO

Desplazamientos en los 15 días previos a la fecha de inicio de síntomas:

Desplazamiento al extranjero: Sí No

País: **Fecha de ida:** / /

Fecha de regreso: / /

Motivo de estancia en país endémico (marcar una de las siguientes opciones):

- Inmigrante recién llegado Otro
 Trabajador temporal Turismo
 Visita familiar

Desplazamiento dentro de España (otra Comunidad Autónoma): Sí No

C. Autónoma: **Fecha de ida:** / /

Fecha de regreso:..... / /

Exposición (marcar una de las siguientes opciones):

- Contacto con mosquitos
 Persona a persona: sexual
 Ha recibido transfusión o hemoderivados
 Asociada a cuidados sanitarios
 Otra exposición Especificar cuál: _____

Antecedente personal (en el momento de inicio de síntomas)

Embarazo Semanas de gestación: _____

¿Cuál ha sido la evolución del embarazo? (marcar una de las siguientes opciones):

- Aborto espontáneo Aborto provocado
 Recién nacido con infección congénita Recién nacido con síndrome de zika congénito

Recién nacido con otra patología (no Zika) Recién nacido sano

Semana de gestación en el momento del parto o aborto: _____

CATEGORIZACIÓN DEL CASO

Clasificación del caso (marcar una de las siguientes opciones):

- Probable
- Confirmado

Criterios de clasificación de caso:

- | | | |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Criterio clínico | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| Criterio epidemiológico | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| Criterio de laboratorio | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

OBSERVACIONES⁸

1. Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).
2. Nombre y Apellidos o algún otro tipo de identificador individual.
3. Fecha del caso: Es la fecha de inicio de síntomas o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de diagnóstico, fecha de hospitalización, etc.).
4. Hospitalizado: Estancia de al menos una noche en el hospital.
5. Lugar del caso (país, CA, prov, mun): Es el lugar de exposición o de adquisición de la infección, en general, se considerará el lugar donde el paciente ha podido contraer la enfermedad. En caso de desconocerse se consignará el lugar de residencia del caso.
6. Se considerará un caso como no importado (autóctono) cuando no haya antecedente de viaje en los 15 días anteriores al inicio de síntomas a una zona con transmisión conocida de chikungunya y si durante el periodo de incubación ha estado en una zona con presencia y actividad del vector. En caso de desconocerse se dejará en blanco.
7. Agente causal: Marcar sólo si se ha confirmado por laboratorio en el paciente
8. Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta

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

El diagnóstico de laboratorio se hará, bien en las Comunidades Autónomas en caso de que dispongan de las técnicas diagnósticas apropiadas o bien mediante el envío de las muestras del paciente al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM). Es importante que el resultado del laboratorio esté correctamente confirmado para evitar falsos positivos.

El diagnóstico de confirmación de un caso autóctono debe hacerse en el CNM. También se enviarán aquellos casos que requieran la confirmación del diagnóstico y la caracterización del virus detectado.

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

La elección de una técnica diagnóstica u otra está en función del momento en que se toma la primera muestra y el tiempo que ha pasado desde el inicio de síntomas. El aislamiento del virus se pueden realizar desde el inicio de síntomas y hasta el quinto día posterior, mientras que la PCR puede ser positiva hasta 7 días después, posiblemente algo más en mujeres embarazadas (duración de la viremia). La PCR en orina puede ser positiva desde el día de inicio de los síntomas hasta 20 días después.

Al final de la fase aguda de la infección la serología constituye el método de elección. Para este método se necesitarían dos muestras de suero pareadas tomadas con una separación de 15 días. La IgM específica aumenta y es detectable a partir del cuarto o quinto día del comienzo de síntomas. En los casos de embarazadas positivas por PCR, se recomienda que se realicen pruebas seriadas de PCR cada 15 días hasta su negativización

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

Aislamiento

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

Diagnóstico molecular.

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

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

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

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

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

Diagnóstico serológico

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

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

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

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

Si el único marcador positivo frente a Zika es IgG y el paciente no se ha vacunado frente a flavivirus y tiene marcadores frente a dengue negativos utilizando técnicas sensibles bien validadas, podría ser pertinente la neutralización. Un caso especial lo constituyen las embarazadas donde un resultado

negativo por neutralización en una paciente donde la IgG es el único marcador positivo, permitiría descartar la infección por Zika. En el caso de embarazadas, por tanto, se confirmarán por neutralización tanto los resultados IgM como IgG positivos.

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

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

Tipo de Muestras

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

Transporte, envío y recepción de muestras

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

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

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