

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PEDIÁTRICA Y NEONATAL ANTE EL BROTE DE ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA EN AMÉRICA.

Grupo de Trabajo de Infección por virus Zika. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neonatología (SENeo).

Coordinadores: Milagros García López-Hortelano¹, Fernando Baquero-Artigao², Luis Prieto Tato³, Héctor Boix Alonso⁴.

Revisores: Marta Cabrera Lafuente⁵, Victoria Fumadó Pérez⁶, Antoni Soriano Arandes⁷, Dolores Elorza Fernández⁵, María Luisa Navarro Gómez⁸, María José Mellado Peña⁹.

¹SEIP. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Infecciones Tropicales e Importadas. Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

²SEIP. Coordinador del Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Neonatal. Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

³SEIP. Coordinador del Grupo de Trabajo de Cooperación Internacional. Hospital de Getafe, Madrid.

⁴SENeo. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

⁵SENeo. Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

⁶SEIP. Hospital Universitari San Joan de Déu, Barcelona.

⁷SEIP. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

⁸SEIP. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

⁹SEIP. Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

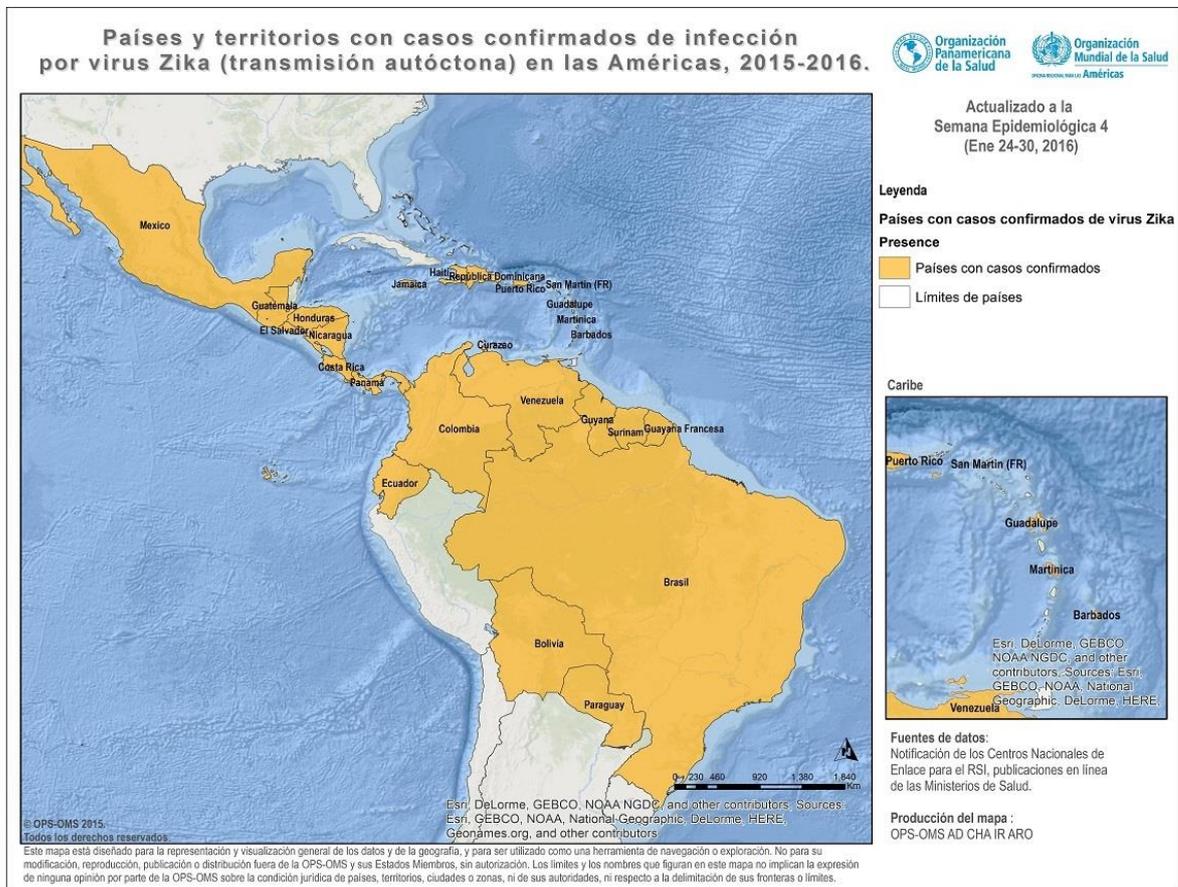
La infección por el virus Zika, un *flavivirus*, es transmitida fundamentalmente por la picadura del mosquito del género *Aedes*, aunque también se ha descrito la transmisión transplacentaria a los fetos e intraparto a recién nacidos de gestantes infectadas⁽¹⁾. Además otras formas de transmisión, como la vía sexual, pueden ser posibles y están actualmente en investigación⁽²⁾.

El virus fue aislado por primera vez en 1947 en monos Rhesus del bosque de Zika (Uganda); la infección en humanos se demostró inicialmente por estudios serológicos en Uganda y Tanzania en 1952 y se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria en 1968⁽³⁾. El primer caso autóctono en Latinoamérica se notificó en febrero de 2014 en Chile (Isla de Pascua), extendiéndose posteriormente a 14 países en 2015, siendo Brasil uno de los países con mayor número de casos registrados⁽⁴⁾. En octubre de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil alertó sobre un incremento inusual de recién nacidos (RN) con microcefalia en el estado de Pernambuco, donde el número de casos anuales pasó de 10 a 141. Además, se pudo detectar virus Zika mediante PCR en líquido amniótico y placenta de embarazadas cuyos fetos presentaban microcefalia y lesiones cerebrales en la ecografía prenatal⁽⁵⁾.

En noviembre de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil confirmó que existía una relación entre el aumento del número de casos de microcefalia y la infección por virus Zika, tras la detección de genoma del virus en muestras de sangre y tejido de un recién nacido del estado de Pará que presentó microcefalia y otras malformaciones congénitas y que falleció tras el nacimiento⁽⁶⁾. Esta posible asociación ha sido mejor establecida tras aislarse virus Zika en el tejido cerebral de un feto con microcefalia, agiria, hidrocefalia y calcificaciones multifocales, hijo de una mujer con infección sintomática por virus Zika durante el primer trimestre del embarazo⁽⁷⁾.

A fecha 12 de Febrero de 2016, son 28 los países y territorios que han confirmado circulación autóctona de virus Zika en las Américas (Figura 1): Barbados, Brasil, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Curaçao, Ecuador, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Guayana, Guyana

Francia, Haití, Honduras, Jamaica, Islas Maldivas, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, República Dominicana, Samoa, San Martín, Surinam y Venezuela, Cabo Verde, Islas Vírgenes (USA) (www.paho.org/viruszika).



El Comité de Emergencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró, a día 1 de febrero de 2016, LA INFECCION POR VIRUS ZIKA UNA EMERGENCIA DE SALUD PUBLICA INTERNACIONAL. Esta emergencia no se debe al virus en sí mismo, sino a su posible asociación con la presencia de microcefalia en los fetos y recién nacidos hijos de gestantes infectadas y a la aparición de otros trastornos neurológicos, como el Síndrome de Guillain-Barré en pacientes infectados.

INFECCIÓN NEONATAL

Diagnóstico de la infección por virus ZIKA en la embarazada y el feto.

La infección en la embarazada puede cursar de forma asintomática. Por ello, se recomienda que cualquier gestante, inmigrante o viajera, que haya estado durante la gestación en áreas endémicas consulte con un especialista en Ginecología y Obstetricia y con una Unidad de referencia de Enfermedades Tropicales Importadas. El CDC recomienda realizar serología entre las 2 y 12 semanas después del viaje, pero su interpretación es difícil porque puede haber falsos positivos por reacciones cruzadas con otros virus, especialmente el virus del dengue. En aquellas mujeres con serología positiva debe realizarse un seguimiento ecográfico fetal estrecho, vigilando la aparición de microcefalia, calcificaciones intracraneales u otras anomalías cerebrales. La infección fetal puede intentar demostrarse mediante PCR en líquido

amniótico aunque en el momento actual se desconoce su sensibilidad y especificidad. En todos los casos de sospecha de infección materna se debe realizar al nacimiento estudio histopatológico y microbiológico (PCR) de la placenta y del cordón umbilical⁽⁸⁾.

Evaluación neonatal de hijos de madre con sospecha de infección gestacional por virus Zika (Figura 2).

Los recién nacidos hijos de madres procedentes de zonas endémicas con: a) test microbiológicos (PCR y serología) maternos positivos o no concluyentes de infección por virus Zika, o b) microcefalia, calcificaciones cerebrales u otras alteraciones de la neuroimagen fetal de origen no filiado, deben ser evaluados estrechamente por un equipo multidisciplinar que incluya neonatólogo, infectólogo, oftalmólogo y neurólogo pediátrico. Se estudiará específicamente la presencia de microcefalia, definida como la medida del perímetro craneal que se encuentra por debajo de dos o más desviaciones estándar de la media para la edad y el sexo o por debajo del percentil 3 según las tablas de crecimiento (Fenton para prematuros y OMS para RN a término)^(9,10). Además deben descartarse malformaciones del sistema nervioso central por ecografía cerebral, y, si aparecen alteraciones o existe microcefalia, mediante resonancia nuclear magnética (RM). Las lesiones más habituales son la presencia de calcificaciones cerebrales, destrucción de la estructura cerebral, hipoplasia cerebelosa, disgenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia con hidrocefalia, y alteración de la migración neuronal (paquigiria, lisencefalia)⁽¹¹⁾. Es importante la valoración oftalmológica ya que se ha descrito en Brasil que un porcentaje elevado de niños con microcefalia presentan afectación del nervio óptico con atrofia retiniana, alteración pigmentaria, cataratas, microftalmia y calcificaciones oculares⁽¹²⁾. Así mismo es importante valorar la audición, realizando cribado auditivo y potenciales evocados auditivos en el primer mes y seguimiento neurológico al menos durante el primer año de vida.

Además de la infección congénita, se han comunicado dos RN con infección perinatal cuyas madres desarrollaron la enfermedad dos y tres días después del parto. Se confirmó viremia en los recién nacidos, uno de ellos fue asintomático y el otro presentó clínica de rash cutáneo leve⁽¹⁾.

El virus Zika se ha aislado en la leche materna, aunque no se ha comunicado transmisión de la infección por esta vía. **En el momento actual, se recomienda mantener la lactancia materna.**

Diagnóstico de laboratorio de virus Zika en el recién nacido (Figura 2).

Se recomienda la realización de una serología para virus Zika (IgG e IgM), PCR en sangre y orina y PCR en líquido cefalorraquídeo si el RN presenta microcefalia, afectación neurológica o alteración de la neuroimagen, aunque en la actualidad se desconoce la sensibilidad y especificidad de estas pruebas en el RN.

Se considera que un RN está infectado por virus Zika cuando presenta anticuerpos IgM positivos, confirmados por técnica de neutralización, o PCR positiva en sangre, orina, LCR, líquido amniótico, placenta o cordón umbilical⁽¹³⁾.

Seguimiento del lactante infectado por virus Zika o con riesgo de infección (Figura 2).

En los recién nacidos de madre con serología positiva, que presentan pruebas microbiológicas al nacimiento (PCR, IgM) negativas y ecografía cerebral normal, se recomienda control del título de anticuerpos IgG cada 2-3 meses hasta su negativización; valorando el crecimiento del perímetro cefálico y vigilando el neurodesarrollo, el fondo de ojo y la audición.

Si el niño presenta microcefalia pero las pruebas microbiológicas son negativas, se recomienda descartar infecciones del grupo TORCH y por el virus de la coriomeningitis linfocitaria, y, si estas son negativas; se realizará seguimiento serológico de las IgG frente al virus Zika hasta comprobar su negativización. Se recomiendan controles periódicos de perímetro cefálico, audición, fondo de ojo y neurodesarrollo.

Si el recién nacido está infectado, no existe en la actualidad un tratamiento específico, por lo que se indicará tratamiento sintomático y control por los especialistas en infectología pediátrica, neuropediatría, oftalmología y otorrinolaringología.

INFECCIÓN POSTNATAL POR VIRUS ZIKA

Manifestaciones clínicas.

Tras la picadura del mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen después de un periodo de incubación de 3 – 12 días. La infección puede cursar de forma asintomática (80% de los casos), o presentarse con febrícula entre 37,2 – 38°C, mialgias y/o artralgias, exantema maculo papular pruriginoso, astenia, anorexia, conjuntivitis no purulenta y cefalea. Menos frecuentemente pueden asociarse vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor retro-orbitario y edemas en miembros inferiores. Estos síntomas duran entre 4 y 7 días y suelen autolimitarse. Cualquier menor que regrese de un viaje de zona endémica de virus Zika y que haya presentado fiebre durante el viaje o en las dos semanas posteriores deberá acudir a su pediatra quien valorara remitirlo a una unidad especializada de referencia en patología tropical pediátrica.

Diagnóstico de la infección postnatal.

1. Diagnóstico clínico: es de sospecha y se caracteriza por la aparición de uno o varios de los síntomas descritos previamente cuando exista el antecedente de haber estado en los días previos en un área o territorio donde se encuentra el vector y habiéndose descrito en ese lugar casos de infección por el virus Zika.

2. Diagnóstico clínico diferencial: se establecerá ante otras infecciones que causen exantema y fiebre, como dengue o chikungunya, que pueden presentarse en las mismas áreas que el virus Zika.

3. Diagnóstico de confirmación por el laboratorio. Solo en centros especializados.

- **Diagnóstico virológico:** el tiempo para la detección del virus por PCR en sangre es breve, estimándose hasta un máximo de 7 días desde el inicio de los síntomas. En el caso de la PCR en orina la detección es algo más prolongada, hasta 20 días.

- **Diagnóstico serológico:** se han utilizado técnicas de detección de anticuerpos IgM e IgG para virus Zika por Elisa e inmunofluorescencia; los anticuerpos IgM son positivos a partir del tercer día de la infección y los IgG a partir del décimo. Estas técnicas presentan problemas ya que pueden dar reacciones cruzadas con otros flavivirus, como dengue o fiebre amarilla (incluyendo vacunados). Por tanto, las muestras positivas deben confirmarse siempre mediante técnicas de neutralización.

Las muestras deben transportarse refrigeradas (2-8 °C) lo más rápido posible (menos de 24 h) o congeladas (hay que evitar su descongelación), si se prevé una demora superior a las 24 h.

Tratamiento.

No hay vacuna para prevenir las infecciones por el virus Zika ni antivirales específicos disponibles. El tratamiento es sintomático: reposo relativo, hidratación y antitérmicos (paracetamol).

COMPLICACIONES

Se han descrito en algunos países, en el contexto de circulación del virus Zika, un aumento en la aparición de trastornos neurológicos como el síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis y mielitis, entre otros. Aunque aún no se ha establecido la relación causal con el virus Zika, no se puede descartar esta hipótesis ^(14,15).

En los brotes de Brasil y de la Polinesia Francesa se han notificado casos de anomalías del sistema nervioso central asociados a brotes de virus Zika. La microcefalia en los recién nacidos, ha sido el signo más llamativo, aunque también se han descrito casos de aborto y de muerte fetal en hijos de mujeres que presentaron fiebre por Zika en la gestación ^(6,7,15).

DEFINICIÓN DE CASO

Criterio clínico

- Paciente que presenta exantema maculopapular y fiebre moderada, y al menos uno de los síntomas siguientes: artralgias o mialgias, conjuntivitis no purulenta y cefalea o malestar general, siempre que no se explique por otras causas (se recomienda descartar previamente al menos la infección por los virus del dengue y chikungunya).
- Neonato con microcefalia, calcificaciones intracraneales u otras alteraciones en la neuroimagen.

Criterio epidemiológico

- Embarazada o niño que procede o ha visitado una zona endémica de virus Zika al menos 15 días antes de la aparición de los síntomas.

Criterios microbiológicos

- **Neonato:** Anticuerpos IgM positivos (confirmados por técnica de neutralización) o PCR positiva en sangre, orina, LCR, líquido amniótico, placenta o cordón umbilical.
- **Niño mayor:**
 - Anticuerpos IgM positivos en suero (confirmados por técnica de neutralización).
 - Seroconversión de anticuerpos IgG específicos del virus o aumento de cuatro veces el título entre muestras tomadas en fase aguda y fase convaleciente. El primer suero se recoge en el inicio de la enfermedad, y el segundo de 10 a 14 días después.
 - PCR positiva en sangre u orina.

En general, el diagnóstico en los niños fuera del periodo neonatal se realizará por serología (IgM e IgG), reservando la técnica de PCR para la embarazada, el neonato o aquellos que presenten complicaciones.

Clasificación de los casos

- **Caso sospechoso:** Aquel que cumple el criterio clínico y el epidemiológico.
- **Caso confirmado:** Aquel que cumple algún criterio microbiológico y el epidemiológico. Se considera caso importado cuando el inicio de síntomas se produzca en los 15 días posteriores a la estancia en zona epidémica fuera de España y caso autóctono cuando

no haya antecedente de viaje a zona endémica de los quince días anteriores al inicio de síntomas.

A fecha 18 de febrero de 2016, son 28 los casos importados diagnosticados en España, incluyendo un niño de 8 años. **Hasta el momento actual, no se ha documentado ningún caso de transmisión autóctona de infección por virus Zika en nuestro país.**

RECOMENDACIONES EN EL NIÑO VIAJERO A ZONA ENDÉMICA DE VIRUS ZIKA

En el momento actual, **se aconseja que las embarazadas, en cualquier momento de la gestación, y los lactantes eviten o pospongan en lo posible el viaje a zonas con transmisión activa de virus Zika** (consultar mapa: www.paho.org/viruszika). En caso de que no sea posible retrasar el viaje, **se tomarán las medidas barrera de precaución necesarias para evitar las picaduras de mosquitos**, similares a las que se aplican frente al dengue y chikungunya. Estas medidas **deberán aplicarse durante todo el día**, especialmente a media mañana y por la tarde hasta el anochecer, que son los períodos de mayor actividad de los mosquitos. Y deben incluir ⁽¹⁶⁾.

- a. Usar **ropa** adecuada (algodón, colores neutros...) que **cubra la mayor parte del cuerpo**: camisetas de manga larga, pantalones, calcetines, gorra...especialmente durante las horas de mayor actividad de los mosquitos.
- b. Utilizar **mosquiteras** en ventanas, puertas y por la noche, en la cama o cuna del niño. Es aconsejable pernoctar en alojamientos con aire acondicionado al no ser este el hábitat idóneo de mosquitos.
- c. Usar **repelentes** de mosquitos que contenga DEET (*diethyltoluamide*) o picaridina o icaridina, de acuerdo con las instrucciones indicadas por el fabricante del producto. Estos repelentes son los que cuentan con los mayores niveles de seguridad para su uso en niños pequeños y durante el embarazo y lactancia. Aplicarlo en áreas expuestas del cuerpo, y por encima de la ropa cuando esté indicado. El uso de repelentes que contengan DEET no se recomienda en niños menores de 3 meses de edad.
- d. En la vivienda buscar y destruir posibles focos de criaderos de mosquitos y eliminarlos en el domicilio, evitando acúmulos de agua estancada.

MEDIDAS DE CONTROL EPIDEMIOLOGICO

La infección por virus Zika es una enfermedad de declaración obligatoria.

No existe riesgo de contagio por contacto, por lo que no se indican medidas de aislamiento.

El control del mosquito es la única medida que puede lograr la interrupción de la transmisión de los virus dengue, Zika y chikungunya.

El CDC Europeo informa que la especie del mosquito *Aedes albopictus*, también conocido en nuestro país como mosquito tigre, está establecido en varias zonas de la Unión Europea, incluyendo España (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx) por lo que sería posible la transmisión desde un caso importado ya que esta especie es un vector competente en la transmisión del virus Zika ⁽¹⁷⁾; si hubiese algún caso importado de virus Zika en estas regiones debería establecerse un sistema de vigilancia de la infecciosidad de los insectos autóctonos potencialmente transmisores.

Actualmente no hay ninguna vacuna comercializada frente a la infección por virus Zika, aunque ya se ha publicado la posibilidad de desarrollarla durante los próximos meses ⁽¹⁸⁾.

Como no se dispone de tratamientos o vacunas para evitar esta enfermedad, el manejo de la enfermedad por virus Zika se basa en la prevención y las autoridades sanitarias recomiendan:⁽¹⁹⁾

- **Incrementar la sensibilidad de médicos y Servicios de Salud** sobre la evolución de la epidemia y las zonas afectadas para que puedan **incluir entre sus diagnósticos** diferenciales la infección por el virus Zika.

- **Mejorar la vigilancia** que permita una detección temprana de casos importados de infección por el virus Zika, en particular cuando los vectores potenciales están presentes, con el fin de reducir el riesgo de transmisión autóctona.

- **Aumentar la conciencia entre los obstetras, pediatras y neurólogos** que las infecciones de virus Zika deben ser investigadas en pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central, microcefalia, alteraciones oculares y síndrome de Guillain-Barré.

Actualmente, se encuentra en fase de desarrollo una RED DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA (pedZIKared: Red Española de estudio de la infección por virus Zika en la edad pediátrica) abierta para todos los pediatras interesados en participar (más información en: www.pedzikared.com).

BIBLIOGRAFIA

1.- Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. Euro Surveill. 2014;19: pii=20751

2.- Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachue RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus – United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:120– 1.

3.- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Infección por virus Zika 7 de mayo de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=&gid=30076&lang=es

4.- Ministério da Saúde (Brasil). Confirmação do Zika Vírus no Brasil, [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (Brazil); 2015 [updated 29 April 2015; cited 2015 29 April 2015]. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17701-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil>.

5.- European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome. Disponible en <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-8-february-2016.pdf>

6.- Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. 17 de enero de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32876&lang=es

7.- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak - Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. N Engl J Med. 2016 Feb 10. [Epub ahead of print]

- 8.- CDC. Guidelines for Evaluating Neonates with Possible Zika Virus Infection. Disponible en <http://www.jwatch.org/na40332/2016/01/29/guidelines-evaluating-neonates-with-possible-zika-virus#sthash.VUL4lqAq.dpuf>
9. - Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format *BMC Pediatr.* 2003 Dec 16;3: 13.
- 10.- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- 11.- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65: 59 – 62. Disponible en: <http://dx.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.
- 12.- De Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, KO AI, Maia M. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.* 2016 [Epub ahead of print]
- 13.- Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, 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;65:63-7.
- 14.- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazilrapid-riskassessment- Nov-2015.pdf>
- 15.- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas, 1° de diciembre de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32404&lang=es
- 16.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA. INFORMACIÓN A VIAJEROS SOBRE RECOMENDACIONES DE VIAJE CON DESTINO A PAÍSES DEL CARIBE, CENTROAMÉRICA, SURAMÉRICA Y PACÍFICO SUR EN RELACIÓN AL VIRUS ZIKA (Febrero 2016) Disponible en http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/pdf/virus_Zika_febrero2016.pdf
- 17.- European Centre for Disease Prevention and Control. Mosquito maps. [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx.
- 18.- Dyer O. Zika vaccine could be in production by year's end, says maker. *BMJ* 2016;352:i630

Figura 2: MANEJO NEONATAL DE LA INFECCION CONGÉNICA POR VIRUS ZIKA

FIGURA 2: MANEJO NEONATAL DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR VIRUS ZIKA

Adaptado de las recomendaciones del CDC. 09/02/2016,

