

PROCEDIMIENTO DE MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA DURANTE EL EMBARAZO Y EN RECIÉN NACIDOS



Este informe ha sido elaborado por:

SEGO (Sociedad Española de Ginecología)

Juan M Troyano Luque¹, Anna Suy², María De la Calle Fernández Miranda³, M^a Carmen Viñuela⁴, Rafael Bernabéu⁵, C. Rodó², Eugenia Antolín³, Juan León⁴, S. Lizarraga⁴, Elena Carreras² y José Luis Bartha³.

¹Director Comisión Científica de SEGO. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

²Unidad de Medicina Materno-fetal y Servicio de Obstetricia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

³Unidad de Medicina Materno-fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Materno La Paz. Madrid.

⁴Servicio de Obstetricia Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

⁵Coordinador de la Sección de Medicina Reproductiva de la SEGO.

SEIP (Sociedad Española de Infectología Pediátrica)

Milagros García López-Hortelano¹, Fernando Baquero-Artigao², Luis Prieto Tato³, Antoni Soriano Arandes⁴, María Luisa Navarro Gómez⁵, Victoria Fumadó Pérez⁶, María José Mellado Peña⁷.

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

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

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

⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

⁵Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

⁶Hospital Universitario San Joan de Deú, Barcelona.

⁷Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

SENeo (Sociedad Española de Neonatología)

Héctor Boix Alonso¹, Marta Cabrera Lafuente², Dolores Elorza Fernández², Enrique Salguero García³.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

²Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

³Hospital Regional Universitario de Málaga (Carlos Haya). Málaga

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

Laura Reques¹, Berta Suárez², María José Sierra², Lucía García San Miguel¹, Rocío Palmera¹, Fernando Simón².

¹Tragsatec, encomienda de apoyo al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

²Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

JUSTIFICACIÓN.....	3
OBJETIVOS	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos:.....	4
DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	5
MANEJO DE LAS GESTANTES A RIESGO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA	8
Diagnóstico de la infección por virus Zika en la gestante	8
Seguimiento del embarazo en mujeres con riesgo de infección por virus Zika.....	9
MANEJO DEL RECIÉN NACIDO INFECTADO O CON RIESGO DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA.....	13
Diagnóstico de infección congénita por virus Zika.....	13
Seguimiento de recién nacido con riesgo de infección por virus Zika	14
MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA.....	16
Recomendaciones para mujeres y niños que viajen a zonas endémicas de virus Zika.....	16
OTRAS MEDIDAS.....	17
Recomendaciones específicas a los profesionales médicos	17
Recomendaciones para tratamientos de fecundación asistida y las donaciones de esperma y gametos.....	17
Referencias.....	18
Anexos.....	23
Anexo 1. Indicaciones para el envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III	23
Anexo 2. Propuesta de algoritmo de actuación para seguimiento y manejo la infección por virus Zika en embarazadas y recién nacidos.....	24

JUSTIFICACIÓN

Desde finales de 2015 y en 2016, la enfermedad por el virus Zika ha suscitado un gran interés internacional debido a su asociación con la aparición de manifestaciones neurológicas como el síndrome de Guillain-Barré (SGB), así como de microcefalia y otras malformaciones del desarrollo fetal en las mujeres infectadas durante el embarazo. También se ha evidenciado la posibilidad de transmisión del virus por vía sexual y a través de sangre y hemoderivados. Esta situación obliga a estandarizar los procesos de vigilancia, seguimiento y control de la enfermedad con especial atención en las gestantes y recién nacidos con riesgo de infección.

La enfermedad por el virus Zika se transmite principalmente por mosquitos del género *Aedes*. Hasta 2007 solo se habían descrito casos esporádicos en algunos países de África y Asia. Sin embargo, tras las primeras epidemias de esta enfermedad en Oceanía en 2007 y 2014, se ha extendido rápidamente por la mayoría de los países de América Latina durante 2015 y 2016.

El 1 de febrero de 2016 la Directora General de la OMS, siguiendo las recomendaciones del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional, declaró que “el conglomerado reciente de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en Brasil, después de un conglomerado similar en la polinesia Francesa en el 2014, constituía una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII)”. En posteriores reuniones este Comité de Emergencias suscribió el consenso científico internacional que indica que el virus Zika es una causa de microcefalia y de SGB.

El 18 de noviembre de 2016, durante la quinta reunión del Comité, se acordó que: “El virus del Zika y sus consecuencias asociadas ya no representan una ESPII según la definición establecida en el RSI, aunque sigue siendo un reto de salud pública que requiere un programa de trabajo sostenido con recursos específicos a fin de abordar la enfermedad y sus consecuencias asociadas a largo plazo”.

En la actualidad, la epidemia por virus Zika se puede considerar estabilizada en la región de las Américas y, aunque siguen notificando casos y brotes en nuevos territorios, en un gran número de países la transmisión del virus se mantiene de forma endémica. Considerando la expansión del virus por la región de las Américas y la frecuente comunicación de España con estos territorios se considera que existe riesgo de introducción del virus Zika en nuestro país. Sin embargo, dada la escasa competencia de *Aedes albopictus*, único vector presente en España, el riesgo de transmisión autóctona se considera muy bajo.

Dado que existe evidencia de la asociación de la infección por el virus Zika en mujeres embarazadas con la aparición de microcefalia u otro tipo de malformaciones neurológicas en fetos y recién nacidos, y dado que España presenta un importante flujo viajeros y residentes procedentes de las áreas de riesgo así como un vector competente para la transmisión del virus, se considera pertinente la elaboración de un procedimiento de seguimiento y manejo de la infección congénita por virus Zika.

OBJETIVOS

Objetivo general

Asegurar el correcto seguimiento de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos con riesgo de infección por virus Zika que permita realizar un diagnóstico precoz y un manejo adecuado de los casos de infección congénita.

Objetivos específicos

- Diagnosticar de forma precoz la infección por virus Zika en mujeres embarazadas con riesgo de infección.
- Realizar un adecuado seguimiento del embarazo en mujeres infectadas por el virus Zika.
- Detectar de forma temprana la infección congénita por virus Zika.
- Realizar el seguimiento oportuno de recién nacidos con infección, riesgo de infección o alteraciones asociadas a la infección por virus Zika.
- Comunicar adecuadamente la detección de casos de Zika a las autoridades sanitarias.

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Situación epidemiológica del virus Zika

Desde la primera identificación del virus en 1947 y hasta el año 2007 sólo se habían notificado en el mundo 14 casos humanos de infección por virus Zika (1). Entre 2013 y 2014, tuvo lugar un brote importante en la Polinesia Francesa (2–4) y en mayo de 2015 se confirmó la transmisión autóctona del virus en Brasil. La epidemia se fue extendiendo por casi todos los países de América Latina, así como otros países y territorios de Asia, África y la región del Pacífico (5).

La enfermedad por virus Zika es producida por un virus transmitido principalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, que se presenta con un cuadro clínico leve caracterizado por febrícula o fiebre moderada, exantema maculo-papular que se extiende frecuentemente desde la cara al resto del cuerpo, artritis o artralgia pasajera (principalmente de articulaciones pequeñas de manos y pies), hiperemia conjuntival o conjuntivitis bilateral y síntomas inespecíficos como mialgia, cansancio y dolor de cabeza. Las infecciones asintomáticas son frecuentes y se estima que tan solo uno de cada cinco infectados desarrolla síntomas (6).

La enfermedad evoluciona, en general, sin complicaciones graves y las tasas de hospitalización son bajas. No obstante, en los brotes ocurridos desde 2014 se ha documentado la aparición de complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré) asociadas a infección reciente por virus Zika (7–10), así como la aparición de malformaciones neurológicas en recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo (11–14). En base a los estudios observacionales de cohortes y casos y control realizados en 2016 existe consenso científico para afirmar que la infección por el virus Zika es una causa de SGB, microcefalia y otras alteraciones neurológicas (15).

Los vectores competentes para transmitir el virus se encuentran ampliamente distribuidos en África, Asia, América y la Región del Pacífico. En el continente africano se detectó virus Zika en numerosas especies de *Aedes* locales (16,17). En Asia se detectó el virus en mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (18–21). En la región del Pacífico están presentes varios mosquitos del género *Aedes*, los más abundantes son *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, pero también podrían jugar un papel importante en la transmisión especies locales como *Ae. polynesiensis* o *Ae. hensilli* que pudo ser el principal vector implicado en el brote que afectó a la isla de Yap en Micronesia (22). En los países de América Central *Ae. aegypti*, y en menor medida *Ae. albopictus*, están ampliamente establecidos por lo que se piensa que ambas especies podrían estar ejerciendo como vectores. Sin embargo, un estudio sugiere que estos vectores tienen una baja capacidad de transmisión de la enfermedad (23) por lo que serían necesarias altas densidades en la población de vectores para el mantenimiento de las epidemias.

En Europa existen diversas especies autóctonas de *Aedes*. Sin embargo, el *Aedes* que más rápidamente se está extendiendo es el *Ae. albopictus*. Este vector se introdujo por primera vez en 1979 en Albania (24). Años más tarde empezó a introducirse en diversos países de la costa mediterránea, principalmente asociado al transporte de neumáticos desde EEUU y Japón. En España se identificó por primera vez en 2004 en San Cugat del Vallés (Barcelona) (25) y desde entonces se ha ido extendiendo fundamentalmente por todo el litoral mediterráneo. En 2016, el mosquito se ha establecido en 6 comunidades autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Andalucía y Baleares, Aragón y en un municipio del País Vasco (25–29).

Agente

El virus Zika fue descubierto por primera vez en 1947 durante estudios de vigilancia de fiebre amarilla selvática en monos Rhesus en el bosque Zika en Uganda (30). Se trata de un arbovirus del género flavivirus (familia flaviviridae) muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa o el virus del Nilo Occidental. La secuenciación del genoma mostró diferentes subtipos lo que se traduce en la existencia de dos linajes, el africano y el asiático (18–20). Las epidemias registradas desde 2007 en las Islas del Pacífico y la epidemia que se inició en América Latina están siendo causadas por la cepa del linaje asiático.

Reservorio

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

Modo de transmisión

El virus Zika se transmite principalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, siendo más eficiente para la transmisión a humanos el *A. aegypti*. El virus tiene un periodo de incubación extrínseco en el mosquito relativamente largo, de unos 10-14 días (31). Existe además evidencia de transmisión vertical a partir de madres infectadas. Se ha descrito la transmisión por vía sexual y por transfusión sanguínea (15,32–35). El virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen, exudado del tracto genital femenino leche materna (36–41). Hasta la fecha no se ha encontrado evidencia de posible transmisión a través de la lactancia materna o por contacto con orina o saliva.

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 hasta una media de 10 días (42). Los estudios realizados hasta el momento han puesto en evidencia que la viremia en embarazadas puede ser más duradera (43–45).

Se ha observado una alta carga viral en semen muy superior a la detectada en sangre u orina en las primeras dos semanas después del inicio de los síntomas y se ha detectado la presencia de ARN viral hasta 181 días después del inicio de síntomas (46).

Susceptibilidad

Dado que se trata de una enfermedad emergente, la susceptibilidad a la infección se considera universal pero hasta el 80% de las infecciones son subclínicas. Una vez expuestos al virus, los individuos desarrollan inmunidad prolongada.

Tratamiento

No se dispone de tratamiento antiviral específico para esta enfermedad. El tratamiento es, generalmente, de soporte y debe incluir el descanso e hidratación así como el uso de analgésicos y

antipiréticos. La fiebre debería tratarse con paracetamol. Tampoco existe por el momento una vacuna disponible.

Complicaciones de la infección en el embarazo

La infección por virus Zika se ha relacionado con la aparición de alteraciones neurológicas en recién nacidos debidas al especial neurotropismo que presenta el virus. Varios estudios han evidenciado un incremento del riesgo de microcefalias, especialmente por infecciones adquiridas durante el primer y el segundo trimestre del embarazo (12,47,48), así como un fenotipo específico de disrupción cerebral secundario a importantes lesiones neurológicas (49). Se desconoce el riesgo de malformaciones en el sistema nervioso central durante el tercer trimestre. Una publicación científica en la que se analizó una cohorte de 1.850 embarazadas infectadas con virus Zika en Colombia, concluyó que más del 90% de las mujeres que se habían infectado durante el tercer trimestre del embarazo habían dado a luz a recién nacidos que no presentaban ninguna anomalía, incluida microcefalia. Sin embargo, en Brasil, la aparición de un rash en la gestante durante el tercer trimestre se asoció con alteraciones cerebrales a pesar de que los recién nacidos tenían perímetros craneales normales (50); también se identificaron 4 casos de microcefalia en hijos de mujeres asintomáticas (51,52).

En base a los estudios realizados existe consenso científico para afirmar que la infección por el virus Zika es una causa de microcefalia y otras alteraciones neurológicas en recién nacidos (47,53–57). Estas malformaciones incluyen defectos en el desarrollo neurológico, oculares y auditivos (58–61).

Otras complicaciones

Varios países y territorios afectados por la epidemia de virus Zika han comunicado un aumento en la notificación de casos de síndrome de Guillain Barré o han confirmado la infección por virus Zika en casos diagnosticados de síndrome de Guillain Barré. La magnitud de este aumento de casos es difícil de establecer al carecerse de información suficiente para identificar una línea basal clara de la incidencia de esta enfermedad.

MANEJO DE LAS GESTANTES A RIESGO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA

El riesgo de que la infección por el virus Zika en una gestante pueda producir trastornos en el desarrollo del sistema neurológico del feto hace necesario establecer un manejo adecuado de las embarazos para detectar la infección de forma temprana e implementar las pautas de actuación oportunas (62).

Por el momento no existe evidencia que sugiera que las gestantes sean una población más susceptible de adquirir la infección del virus Zika o que la enfermedad se manifieste con más virulencia durante la gestación. La infección por virus Zika puede ocurrir en cualquier momento de la gestación con una morbilidad para el feto que dependerá del trimestre en el que se produzca la infección en la madre (38,39).

Diagnóstico de la infección por virus Zika en la gestante

En las consultas prenatales, todas las mujeres embarazadas deben ser evaluadas sobre una posible exposición al virus y, en su caso, se debe descartar la infección. Exposición incluye residir o haber visitado áreas con transmisión activa de virus Zika; o haber mantenido relaciones sexuales en las dos semanas previas a la concepción, sin protección, con hombres que hayan viajado o residan en zonas con transmisión activa del virus en los 6 meses anteriores, independientemente de haber tenido síntomas o no (64).

En ocasiones, en las embarazadas existen dificultades a la hora de determinar el momento de la infección y si fue antes o durante el embarazo, más aun si no presentaron clínica sugerente de infección y/o si no disponemos de serología previa o de titulación de IgG. A estas mujeres se les tomará una muestra de sangre y orina para descartar la presencia de virus Zika mediante PCR o serología y neutralización de anticuerpos en función del tiempo transcurrido desde la posible exposición al virus (65). Además, en aquellas pacientes con clínica procedentes de zonas endémicas para dengue o chikungunya se debería descartar infección por estos virus.

El periodo virémico de la enfermedad es corto, sin embargo existen evidencias que apuntan a que este periodo puede ser más largo en mujeres embarazadas, en las que los resultados de la PCR pueden ser positivos pasados los primeros 3-5 días después del inicio de los síntomas. En dos de los casos detectados en España el ARN viral también ha sido aislado hasta 9 semanas después del comienzo de síntomas (43–45).

La detección de anticuerpos IgM es posible a través de ELISA e inmunofluorescencia. Los anticuerpos, IgM, pueden detectarse en suero a partir del quinto o sexto día tras el inicio de la sintomatología, aunque los resultados han de interpretarse con cautela pues se han notificado falsos positivos por reacciones cruzadas producidas por otros flavivirus (que se distribuyen, además, en las mismas áreas geográficas que la epidemia de Zika), por lo que, ante serología positiva, es necesario un test de neutralización para confirmar la infección (42)(43). La detección de anticuerpos IgG en embarazadas también es posible mediante ELISA e inmunofluorescencia y también es necesario realizar un test de neutralización. Sin embargo, la determinación de IgG en gestantes es poco informativa para establecer el riesgo de malformaciones en recién nacidos al no permitir valorar el momento de la infección salvo que se pueda establecer una seroconversión durante el embarazo.

En el [protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika](#) se definen los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio para considerar un caso como sospechoso, probable o confirmado. Como parte del criterio clínico se define la presencia de un exantema maculopapular con o sin elevación de la temperatura corporal asociado a uno de los siguientes síntomas (artralgias, mialgias, conjuntivitis no purulenta/hiperémica). El hecho de que las embarazadas constituyan un grupo de riesgo por las posibles malformaciones del recién nacido condiciona que las pruebas de laboratorio se realicen independientemente de la presencia de clínica y siempre que haya un antecedente epidemiológico de riesgo; por lo tanto, en este caso, vamos a considerar los criterios de laboratorio (ver cuadro adjunto) como determinantes para establecer una clasificación de caso.

Criterio de laboratorio para caso confirmado

Al menos UNO de los siguientes:

- Aislamiento del virus en una muestra clínica (sangre/orina).
- Detección de ácido nucleico en una muestra clínica (sangre/orina).
- Detección de anticuerpos neutralizantes en suero (NNT) en muestras con IgM positiva.

Criterio de laboratorio para caso probable

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

La clasificación de caso en embarazada que determinará las actuaciones a seguir es la siguiente:

- **Caso confirmado:** gestante que cumple algún criterio de confirmación de laboratorio.
- **Caso probable:** gestante que cumple el criterio epidemiológico¹ (o de posible exposición al virus), con o sin clínica, y cumple criterio de laboratorio de caso probable.
- **Caso sospechoso:** gestante que refiere clínica de la enfermedad y algún antecedente epidemiológico de exposición.
- **Caso descartado:** gestante que cumple criterio de laboratorio de caso descartado (IgG , PCR e IgM negativas).

Seguimiento del embarazo en mujeres con riesgo de infección por virus Zika

La mujer acudirá a la consulta de embarazo de alto riesgo citada a través de la consulta prenatal de seguimiento de su embarazo o, en su caso, de Medicina Tropical.

Se realizará historia clínica que incluya antecedente de estancia en zona de riesgo de la mujer embarazada y de su pareja, antecedentes familiares y personales incluyendo médicos, quirúrgicos, alergias, tóxicos e historia obstétrica y ginecológica previa incluyendo historia anticonceptiva. Fecha de la última regla, cálculo de semanas de gestación y evolución del embarazo hasta la actualidad.

¹ Ver protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika.

Se recogerán los síntomas, si los hay, así como el momento de aparición y se relacionarán con las semanas de gestación.

Se realizará una evaluación obstétrica materna y fetal, así como las pruebas microbiológicas correspondientes para detección de la infección de virus Zika (serología materna y/o PCR). Las actuaciones a seguir en función de los resultados serían las siguientes:

A. CONTROLES ECOGRÁFICOS Y/O PROPUESTA DE AMNIOCENTESIS SEGÚN RESULTADOS:

1. Paciente con riesgo epidemiológico CON clínica y:

- **Criterio de laboratorio para caso confirmado**²: ofrecer amniocentesis + controles ecográficos (con neurosonografía cada 3 semanas) y valorar RM fetal a las 32-34 semanas.
- **Criterio de laboratorio para caso probable**³: ofrecer amniocentesis + controles ecográficos (con neurosonografía cada 3 semanas) y valorar RM fetal a las 32-34 semanas.
- **Criterio de laboratorio para caso descartado**⁴: ecografía en el momento de la consulta No se ofrecerá amniocentesis y se dará el alta.
- **Hallazgos ecográficos sugestivos de infección**: TORCH y PCR líquido amniótico (LA) para Zika y array CGH y RM fetal.

2. Paciente con riesgo epidemiológico SIN clínica y:

- **Criterio de laboratorio para caso confirmado**²: ofrecer amniocentesis + controles ecográficos (con neurosonografía cada 3 semanas) y valorar RM fetal a las 32-34 semanas.
- **Criterio de laboratorio para caso probable**³: controles ecográficos (con neurosonografía cada 3 semanas).
- **Criterio de laboratorio para caso descartado**⁴: ecografía en el momento de la consulta y se le da el alta de la consulta de embarazo de alto riesgo.
- **Hallazgos ecográficos sugestivos de infección**: TORCH y PCR LA para Zika y array CGH y RM fetal .

Siempre que se ofrezca amniocentesis se hará por encima de las 20 semanas y al menos 6 semanas tras la exposición. En general, no se ofrecerá amniocentesis en embarazos de más de 32 semanas salvo si existen hallazgos ecográficos.

Si la PCR es positiva en LA o hay hallazgos ecográficos de infección, se solicitará una RM entre las semanas 28-30 o en el momento del diagnóstico de sospecha si está por encima de semana 30, que se deberá repetir a las 34-36 semanas.

B. ECOGRAFÍA:

El contenido de la ecografía obstétrica Doppler será el siguiente:

² PCR(+) en sangre y/o orina; o PCR(-) con IgM(+) y NNT(+).

³ PCR (-) con IgM(+) con NNT(-) O PCR(-) con IgM(-) e IgG(+) con NNT(+). La neutralización positiva de la IgG en el 1º, 2º o 3º trimestre no permite descartar cuando tuvo lugar la infección.

⁴ PCR(-), IgG (-) e IgM(-) O IgG(+), IgM(-), NNT(-).

-
- Evaluación de la estática fetal, localización y aspecto de la placenta.
 - Medición del volumen del líquido amniótico (máxima laguna e índice de líquido amniótico).
 - Ecobiometría fetal (DBP, CC, CA, LF), evaluación del peso estimado, cálculo de Z-scores y percentiles.
 - Estudio Doppler de arterias uterinas, arterias umbilicales y arteria cerebral media, así como cálculo del cociente cerebro placentario. En caso de que el feto sea pequeño para su edad gestacional se seguirá el protocolo de seguimiento correspondiente de cada centro.

El contenido de la neurosonografía fetal ser el siguiente:

- Morfología craneal. Suturas: localización y disposición normal. DBP: -- mm; -- PC: -- mm (DS).
- Línea media. Cisura interhemisférica, cavum del septum pellucidum, tálamos, ecoestructura. Tercer ventrículo de -- mm. Cuerpo calloso. Longitud: --mm.
- Ventriculos laterales: simetría, morfología normal, plexos coroideos, ecogenicidad y disposición. Dimensiones: Derecho: Atrio: -- mm; asta frontal: -- mm. Izquierdo: Atrio: -- mm; asta frontal: -- mm.
- Cerebelo: Disposición de ambos hemisferios y vermis. Diámetro transversal de --- mm. Altura del vermis: -- mm.
- Cisterna magna de -- mm de diámetro anteroposterior.
- Identificación del 4º ventrículo (-- mm x -- mm).
- La ecogenicidad de ambos hemisferios, identificación de áreas quísticas o ecogénicas.
- Espacio subaracnoideo (espacio seno-cortical -- mm; espacio cráneo-cortical -- mm).
- Sulcación y circunvoluciones: correspondencia con la EG (profundidad cisura de Sylvio -- mm).
- Estructuras intracraneales normales o no para la edad gestacional y conclusión.
- Evaluación de globos oculares y cristalinos: diámetros ocular e interocular.

Los hallazgos a buscar durante la neurosonografía fetal son aquellos que han sido descritos como (Síndrome congénito por virus Zika), entre los que se citan los siguientes:

- Microcefalia (definida como una medición de circunferencia cefálica fetal por debajo de la 2ª desviación estándar para su edad gestacional)⁵.
- Calcificaciones cerebrales.
- Disgenesia del cuerpo calloso.
- Disgenesia del vermis cerebeloso.
- Cisterna magna aumentada.
- Ventriculomegalia.
- Desplazamiento de la línea media.
- Adelgazamiento del parénquima cerebral.
- Hipoplasia talámica.
- Cataratas, microftalmía y calcificaciones oculares.
- Artrogriposis severa.

Tanto en los casos confirmados como en los casos probables de Zika, la neurosonografía se repetirá cada 3 semanas. Al mismo tiempo se solicitará una PCR en orina cada 3 semanas. Ver algoritmo.

C. ACTUACIÓN DURANTE EL PARTO:

⁵ <http://www.fetalultrasound.com/online/text/Tables/Head%20circumference%20-%20Chervenak%201992.htm>

-
1. Finalización de la gestación: aunque se ha descrito un potencial mecanismo de transmisión perinatal periparto no existe evidencia de que se deban realizar cesáreas electivas por infección por virus Zika. Por tanto, en la actualidad, la cesárea se realizará por motivos obstétricos exclusivamente.
 2. Parto: durante el parto, se permite amniorrexis, monitorización interna, microtoma de pH en la calota fetal, episiotomía o parto instrumental si fuese necesario. Tras el parto es necesario enviar la placenta en fresco para realización de PCR de Zika a microbiología y a anatomía patológica y realizar la correspondiente comunicación con el servicio de neonatología.
 3. Situaciones especiales:
 - Aborto espontáneo: legrado o farmacológico y expulsión, con recolección de restos envío de las muestras en fresco a microbiología y anatomía patológica.
 - Feto muerto: inducción del parto, realización de PCR e inmunohistoquímica en el tejido fetal. Envío de la placenta en fresco, sangre de cordón umbilical a microbiología y feto en fresco a anatomía patológica.
 - Hallazgos ecográficos positivos y confirmación de infección fetal por virus Zika (PCR+ en Líquido amniótico): se ofrecerá interrupción de la gestación según la legislación vigente o actitud expectante con controles ecográficos y RM.

El anexo 2 incluye la propuesta de algoritmo de actuación en mujeres embarazadas que reúnen criterios epidemiológicos de riesgo para infección por virus Zika.

MANEJO DEL RECIÉN NACIDO INFECTADO O CON RIESGO DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA

La infección por el virus del Zika se ha relacionado con un aumento en la aparición de alteraciones neurológicas en recién nacidos. Asimismo, la relación con un aumento del número de abortos y la posibilidad de que otras alteraciones puedan manifestarse de forma tardía en el recién nacido se encuentran en estudio. Esta situación hace necesario el seguimiento postnatal de los hijos de mujeres que hayan presentado infección por virus Zika durante la gestación o alteraciones de imagen durante el embarazo.

Diagnóstico de infección congénita por virus Zika

En el [Protocolo de vigilancia de la infección congénita por virus Zika](#) se establecen los criterios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio para considerar un caso como sospechoso, probable o confirmado.

Criterio epidemiológico

Feto, mortinato o recién nacido de madre con antecedente de:

- Haber sido diagnosticada de infección por virus Zika.
- Haber viajado o residido en zona de transmisión del virus durante el embarazo.
- Haber mantenido relaciones sexuales sin protección con hombres diagnosticados de infección por virus Zika o que hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus.

Criterio clínico

Feto, mortinato o recién nacido con alguno de los siguientes hallazgos:

- **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 recién nacidos a término).
- **Anomalías de la neuroimagen:** calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, aumento del líquido extraxial, alteraciones de la migraciones neuronal (polimicrogírias) reducción del volumen del parénquima cerebral, atrofia o malformación cortical, hipoplasia del cerebelo, o del vermis cerebeloso, retraso de la mielinización, hipoplasia del cuerpo calloso.
- **Alteraciones neurológicas:** hipertonía, hipotonía, espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad severa y crisis. Fisiopatológicamente el virus afecta al progenitor neuronal produciendo muerte, y disrupción de la proliferación neuronal, de la migración y de la diferenciación. Algunos pacientes con infección confirmada o probable presentan fenotipo de secuencia de disrupción fetal, caracterizado por microcefalia severa, marcada desproporción craneofacial, prominencia del hueso occipital, alteración de la implantación del pelo, cuello corto, pliegue nucal y craneal redundantes, retrognatia, contracturas y artrogriposis múltiples (49).
- Afectación ocular: hipoplasia del nervio óptico con atrofia retiniana, alteración pigmentaria, cataratas, microftalmia y calcificaciones oculares.
- Crecimiento intrauterino retrasado (68).
- Otros hallazgos: pies zambos, artrogriposis secundaria a daño neurológico de origen central.

Criterios de laboratorio

Criterio de laboratorio para caso **confirmado**.

Al menos UNO de los siguientes:

- Detección de ácido nucleico por PCR en muestra clínica (suero, orina, LCR o Líquido amniótico)
- IgM positiva confirmada con anticuerpos neutralizantes en suero positivos.
- Persistencia de IgG positiva para Zika más allá de los 18 meses de vida.

Criterio de laboratorio para caso **probable**

- La presencia de anticuerpos IgM, no confirmada por neutralización en una muestra de suero.
- Persistencia de la IgG entre los 6 y los 18 meses de edad (al menos dos muestras con concentración similar de IgG).

En base a estos criterios, se establecen la siguiente clasificación de infección:

- **Infección congénita confirmada:** cumple criterio de laboratorio para caso confirmado.
- **Infección congénita probable:** clínica sugestiva con criterio de laboratorio para caso probable⁶.
- **Infección congénita posible/indeterminada:** asintomático con PCR e IgM negativa, y con IgG+ en <18 meses de edad⁵.
- **Infección congénita descartada:** asintomático y PCR negativa e IgM negativa, con pérdida de los anticuerpos maternos (IgG) en el seguimiento (>18 meses).

Recién nacido con riesgo de infección por virus Zika

A. DESPISTAJE DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR VIRUS ZIKA

En el momento actual y con la información disponible, evaluaremos al recién nacido hijo de madre o pareja con criterio epidemiológico positivo y **criterio microbiológico probable o confirmado independientemente de la presencia o no de clínica**. Dado que la mayor parte de las infecciones en gestantes son asintomáticas, la ausencia de clínica no descarta la infección, pero la presencia de la misma nos puede orientar hacia el momento de la gestación en que se infectó la madre y su relación con el desarrollo embrionario y la afectación orgánica posible.

En todos estos casos se recomienda la realización de los siguientes estudios:

- Microbiología:
 - Placenta: PCR Zika y estudio anatomopatológico.
 - RN en las primeras 48 horas:
 - PCR en suero, orina y LCR si alteración neurológica.
 - Serologías de Zika (IgG e IgM) con anticuerpos neutralizantes si indicado.
- Somatometría.
- Perímetro cefálico.
- Exploración sistemática de hallazgos de afectación sistémica y/o alteraciones dismorfológicas.
- Exploración neurológica sistemática.
- Ecografía cerebral.
- Cribado auditivo.
- Fondo de ojo en primer mes de vida (considerar no realizar si madre caso dudoso).

En aquellos recién nacidos con resultado microbiológicos positivos y/o clínica sugerente:

- Se recomienda en LCR: bioquímica y citoquímica, PCR y serología de Zika (IgM).
- Analítica completa con función hepática.
- Valoración de otras pruebas de neuroimagen (RM) y EEG.

Si aparece microcefalia, además de lo anterior es necesario descartar otras causas genéticas de microcefalia u otras infecciones congénitas.

⁶ Se realizará control seriado de IgG hasta los 18 meses con test de neutralización para confirmación.

B. MANEJO PERINATAL DEL RECIÉN NACIDO CON INFECCIÓN CONGÉNITA CONFIRMADA O PROBABLE

- Declaración obligatoria a Salud Pública.
- No existe tratamiento específico. Tratamiento de soporte.
- No existe riesgo de contagio por contacto (no precisa aislamiento).
- Medidas de apoyo al desarrollo neurológico (si lesiones).
- Alimentación: aunque se ha demostrado que el virus Zika se elimina en la leche, no se han detectado casos de infección por Zika asociado a la lactancia materna por lo que los beneficios de la misma son mayores que el potencial riesgo de transmisión de Zika. Se recomienda por tanto alimentación con la lactancia materna (69).

C. SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO CON INFECCIÓN CONGÉNITA POR ZIKA CONFIRMADA, PROBABLE O POSIBLE

1. Con infección congénita confirmada o probable:

El seguimiento de los recién nacidos con infección congénita por Zika dependerá de la afectación encontrada, debiendo coordinar diferentes especialistas durante el primer mes de vida, así como evaluación posterior durante el primer año de la visión, audición, alimentación, crecimiento, función neurológica y endocrina. Los familiares y cuidadores, necesitarán ayuda psicosocial y asistencia para coordinar los cuidados.

Estas recomendaciones serán actualizadas según se disponga de información adicional.

- Control en Unidad de Infecciones-Enfermedades tropicales Pediátricas, con evaluación antropométrica seriada, y estudio serológico al mes de vida y después cada 2-3 meses hasta la negativización de IgG o hasta los 18 meses (Controles: 1, 3, 6, 9, 12 y 18 meses).
- Control en Neurología Infantil para ver neurodesarrollo necesidad de programas de rehabilitación y atención temprana. Seguimiento el primer año de vida: PC y Adquisición de ítems neurológicos.
- Se valorarán nuevos estudios de neuroimagen: ecografía cerebral a los 2 meses de edad y RM.
- Control audición a los 4-6 meses de audición mediante potenciales auditivos de tronco y fondo de ojo y potenciales visuales de tronco.
- Hipotiroidismo al mes y 3 meses de vida y referir a endocrinología si alteraciones.
- Apoyo psicosocial a las familias.

2. Infección posible/indeterminada:

- Aconsejamos seguimiento clínico y microbiológico por parte de la Unidad de Infectología o Enfermedades Tropicales Pediátricas, si el hospital dispone de ella, hasta negativización de IgG o hasta los 18 meses (Controles: 1, 3, 6, 9, 12 y 18 meses).
- Se valorará realizar ecografía cerebral a los 2 -3 meses de edad y control de audición y fondo de ojo a los 6 meses de edad, RMN así como EEG.

El anexo 2 incluye la propuesta de algoritmo de actuación en recién nacidos de mujeres que reúnen criterios epidemiológicos de riesgo para infección por el virus Zika.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Recomendaciones para mujeres y niños que viajen a zonas endémicas de virus Zika

La única forma de prevenir la posible infección congénita por virus Zika es evitando la infección en la madre. Las mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo deberían valorar la necesidad de viajar a las áreas donde existe transmisión por virus Zika y evitarlo si no fuera imprescindible.

En los casos en que no sea posible posponer el viaje, se adoptarán medidas para evitar picaduras de mosquito mediante el uso de los repelentes indicados y otras medidas como usar mangas y pantalón largo, alojarse en habitación con aire acondicionado y uso de telas mosquiteras.

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 *Aedes*. Y deben incluir:

- a. Usar ropa adecuada (algodón, colores neutros) que cubra la mayor parte del cuerpo: camisas 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 (dietiltoluamida) 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.

Dada la posibilidad de transmisión del virus Zika por vía sexual, las mujeres en edad de tener niños que viajen a áreas afectadas deben conocer los riesgos asociados a la infección por virus Zika en el feto durante el embarazo y seguir las recomendaciones para para minimizar el riesgo de transmisión sexual.

- En el caso de parejas que quieran concebir, y alguno de los miembros de la pareja hayan viajado a zonas de riesgo, se recomienda posponer el embarazo **8 semanas** después de la aparición de los síntomas o de la última posible exposición al virus Zika para mujeres (sintomáticas o no) **o al menos 6 meses** después del inicio de síntomas o de la última posible exposición al virus Zika para hombres (sintomáticos o no). No se recomienda realizar test de Zika rutinarios en semen.
- Las parejas sexuales de mujeres embarazadas que regresen de áreas con transmisión local de virus Zika deben mantener sexo con protección de barrera durante todo el embarazo.

Todas las medidas de prevención antes, durante y después del viaje pueden consultarse en la página específica sobre [virus Zika](#) y en la de [Sanidad Exterior](#) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

OTRAS MEDIDAS

Recomendaciones específicas a los profesionales médicos

Es necesario realizar una adecuada difusión de la información concerniente a la epidemia de virus Zika para que los profesionales de ginecología y obstetricia, pediatras y neurólogos incluyan en su diagnóstico diferencial la posibilidad de infección por este virus en embarazadas y en recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso central cuyas madres o compañeros sexuales de las madres tengan antecedentes de viaje a zonas con transmisión activa.

Recomendaciones para tratamientos de fecundación asistida y las donaciones de esperma y gametos

En relación con los tratamientos de fecundación asistida se recomienda:

Evitar el embarazo, no iniciar tratamiento de fertilidad y no donar gametos, en las 8 semanas posteriores a haber visitado alguna de las zonas donde hay transmisión endémica y, por tanto, haya podido tener una exposición al virus Zika (sintomática o no).

En relación con las donaciones de esperma se recomienda la exclusión temporal como donantes de semen de aquellas personas que hayan visitado países y áreas afectadas con transmisión autóctona del virus Zika, durante los 6 meses posteriores a su regreso o al cese de los síntomas en el caso de haber padecido la enfermedad (70).

Recomendaciones sobre lactancia materna

Está permitida la lactancia materna.

Referencias

1. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2536–43.
2. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jun;20(6):1085–6.
3. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015 Feb;21(2):381–2.
4. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Oct;20(10):O595–596.
5. World Health Organization. Zika situation report. 5 January 2017 [Internet]. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-january-2017/en/>.
6. Freour T, Mirallie S, Hubert B, Splingart C, Barriere P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016 Jun 9;21(23).
7. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 9;387(10027):1531–9.
8. Mecharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 2;387(10026).
9. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugieres P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1595–6.
10. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe epidemiológico No 57 – Semana epidemiológica 52/2016.
11. Centro de operaciones de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe epidemiológico No 33 – Semana epidemiológica 26/2016.
12. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 15;
13. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):951–8.
14. Driggers RW, Ho C-Y, Korhonen EM, Kuivanen S, Jaaskelainen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2;374(22):2142–51.

15. World Health Organization. Zika situation report. 21 July 2016 [Internet]. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/21-july-2016/en/> [Internet]. [cited 2016 Jul 21]. Available from: <http://apps.who.int/ihr/eventinformation/announcement/32765-zika-situation-report-14-july-2016>
16. DICK GWA. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep;46(5):521–34.
17. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979 Oct;83(2):213–9.
18. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 2007;152(4):687–96.
19. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1).
20. 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).
21. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep;15(9):1347–50.
22. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Oct;8(10).
23. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Mar;10(3).
24. Akiner MM, Demirci B, Babuadze G, Robert V, Schaffner F. Spread of the Invasive Mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea Region Increases Risk of Chikungunya, Dengue, and Zika Outbreaks in Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Apr;10(4).
25. Aranda C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol.* 2006 Mar;20(1):150–2.
26. Gimenez N, Barahona M, Casasa A, Domingo A, Gavagnach M, Marti C. [Introduction of *Aedes albopictus* in Spain: a new challenge for public health]. *Gac Sanit SESPAS.* 2007 Feb;21(1):25–8.
27. Lucientes-Curdi J et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean Area. *Eur J Public Health.* 2014;24(4):637–40.
28. Collantes F, Delacour S, Alarcon-Elbal PM, Ruiz-Arrondo I, Delgado JA, Torrell-Sorio A, et al. Review of ten-years presence of *Aedes albopictus* in Spain 2004–2014: known distribution and public health concerns. *Parasit Vectors.* 2015 Dec 23;8.
29. Proyecto de Vigilancia entomológica en aeropuertos y puertos frente a vectores importados de enfermedades infecciosas exóticas, y vigilancia de potenciales vectores autóctonos de dichas enfermedades, 2015. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Universidad de Zaragoza. Instituto de Salud Carlos III. [Internet]. [cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://www.msssi.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/VigilanciaEntomologica.htm>

30. DICK GWA, KITCHEN SF, HADDOW AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep;46(5):509–20.
31. Iosifidis S, Mallet H-P, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014 Jul;44(7):302–7.
32. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(14).
33. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011-2013. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2015 Dec;41:11–2.
34. Cunha MS, Esposito DLA, Rocco IM, Maeda AY, Vasami FGS, Nogueira JS, et al. First Complete Genome Sequence of Zika Virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an Autochthonous Transmission in Brazil. *Genome Announc.* 2016;4(2).
35. Davidson A et al. Suspected female-to-male transmission of Zika virus disease. New York city. 2016. Center for Disease Prevention and Control; 2016.
36. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2015 Jul;68:53–5.
37. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan;21(1):84–6.
38. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(13).
39. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(10).
40. Bonaldo MC, Ribeiro IP, Lima NS, Santos AAC, Menezes LSR, Cruz SOD, et al. Isolation of infective Zika virus from urine and saliva of patients in Brazil. 2016; Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2016/03/24/045443>.
41. Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot P-H, Pavili L, Lurel S, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul 11;
42. Lessler J, Ott CT, Carcelen AC, Konikoff JM, Williamson J, Bi Q, et al. Times to key events in Zika virus infection and implications for blood donation: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2016 Nov 1;94(11).
43. Perez S, Tato R, Cabrera JJ, Lopez A, Robles O, Paz E, et al. Confirmed case of Zika virus congenital infection, Spain, March 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016 Jun 16;21(24).
44. Bocanegra C. Zika virus infection in pregnant women in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Apr 5;

45. Suy A, Sulleiro E, Rodo C, Vazquez E, Bocanegra C, Molina I, et al. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26).
46. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Lavezzo E, Trevisan M, Sgarabotto D, et al. Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016 Aug 11;21(32).
47. França GV1, Schuler-Faccini L2, Oliveira WK1, Henriques CM1, Carmo EH1, Pedi VD1, Nunes ML1, Castro MC3, Serruya S4, Silveira MF5, Barros FC6, Victora CG7. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*. 2016 Aug;27(388):891–7.
48. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1).
49. Del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, Franca GVA, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Apr;173(4).
50. Pacheco O, Beltran M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Jun 15;
51. Butler D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature*. 2016 Mar 10;531(7593).
52. Soares de Souza A, Moraes Dias C, Braga FDCB, Terzian ACB, Estofolete CF, Oliani AH, et al. Fetal Infection by Zika Virus in the Third Trimester: Report of 2 Cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Dec 15;63(12).
53. WHO. WHO statement on the third meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR(2005)) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 2016.
54. De Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb 9;
55. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3).
56. Brasil P, Pereira JPJ, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Mar 4;
57. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan;47(1).
58. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastere S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016 Mar 31;21(13).

-
59. Belfort RJ, de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR. Zika Virus, Microcephaly, and Ocular Findings-Reply. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jun 2;
 60. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WTGH, do Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(9):242–7.
 61. Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort RJ. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 7;
 62. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T, Ellington SR, Petersen EE, et al. Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):642–8.
 63. Bell BP, Boyle CA, Petersen LR. Preventing Zika Virus Infections in Pregnant Women: An Urgent Public Health Priority. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):589–90.
 64. Ginier M, Neumayr A, Gunther S, Schmidt-Chanasit J, Blum J. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications? *Travel Med Infect Dis*. 2016 Feb;14(1).
 65. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 12;65(5):122–7.
 66. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1232–9.
 67. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(4).
 68. Melo AS de O, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, Melo F de O, Ribeiro STC, et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol*. 2016 Dec 1;73(12).
 69. WorldHealthOrganization. Infant feeding in áreas of Zika virus transmission. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/breastfeeding/en/>
 70. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. BROTE DE ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA EN LAS AMÉRICAS. RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE DONANTES DE SEMEN [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: http://www.msssi.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Recomendaciones_donantes_semen.pdf

Anexos

Anexo 1. Indicaciones para el envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III

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

Anexo 2. Propuesta de algoritmo de actuación para seguimiento y manejo la infección por virus Zika en embarazadas y recién nacidos (elaboración propia)

