

Procedimiento de actuación ante casos sospechosos de enfermedad por virus Zika en la CAPV.

(Actualización: 17 de octubre de 2016)

La situación de Alerta determinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la enfermedad por virus Zika como enfermedad emergente no supone que se trate de una urgencia médica ni de Salud Pública en nuestro medio. Hay que tener presente que el grupo en el que mayor repercusión puede tener la enfermedad son las embarazadas.

Las estrategias en el momento actual en la CAPV van encaminadas a:

- detectar precozmente los casos para garantizar el correcto manejo de los mismos.
- establecer las medidas de prevención y control necesarias en cada momento.

DEFINICIÓN DE CASO

Criterios de definición de caso.

La siguiente definición de caso cumple los criterios del protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Hay tres tipos de casos: sospechoso, probable y confirmado. La definición de cada caso se basa en tres criterios: clínico, epidemiológico y de laboratorio (probable y de confirmación):

CRITERIO CLÍNICO:

- Paciente que presenta exantema maculopapular con o sin elevación de la temperatura **Y** uno o más de los siguientes síntomas: artralgias o mialgias, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival y cefalea o malestar general, siempre que no se explique por otras causas. Se recomienda descartar al menos infección por dengue y chikungunya.

CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS:

- Residir o haber visitado áreas epidémicas para virus Zika en los 15 días anteriores a la aparición de los síntomas¹.
- La infección ha tenido lugar al mismo tiempo y en la misma zona donde se han producido otros casos probables o confirmados de Zika.
- Haber mantenido relaciones sexuales sin protección, con hombres que en los 6 meses previos, hayan sido diagnosticados de infección por virus Zika o hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus.

CRITERIOS DE LABORATORIO DE “PROBABLE”:

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

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

- Detección de anticuerpos neutralizantes en muestras con marcadores IgM negativos e IgG positivos

CRITERIOS DE LABORATORIO DE CONFIRMACIÓN

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

Clasificación de los casos:

Caso sospechoso:

Cumple criterio clínico **Y** cumple algún criterio epidemiológico.

Caso probable:

Cumple criterio clínico **Y** cumple algún criterio de laboratorio de caso probable.

Caso confirmado:

Persona que cumple el criterio de confirmación de laboratorio.

En la CAPV se ha definido, además, una situación especial **“embarazada en investigación”** que se refiere a aquellas embarazadas asintomáticas que cumplen solamente algún criterio epidemiológico (ver **recomendaciones de actuación en la gestante**).

ACTUACIÓN ANTE UN CASO SOSPECHOSO DE ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

1. Atención del caso, diagnóstico de laboratorio y vigilancia epidemiológica

A una persona a la que su médico clasifique como **caso sospechoso** de virus Zika se le solicitará analítica para confirmar el caso (ver apartado de **Diagnóstico de laboratorio de la infección por virus zika**).

Se comunicará el caso sospechoso a las Unidades de Epidemiología (ver **Algoritmo para el manejo de casos de enfermedad de virus zika**).

Si se detecta el caso como probable o confirmado, se notificará a la Unidad de Epidemiología para hacer la encuesta epidemiológica y clasificación del caso.

La Unidad de Epidemiología comunicará el caso a los servicios centrales de la CAPV y desde la CAPV con periodicidad semanal al CNE si se trata de casos importados. Los casos autóctonos se comunicarán de forma urgente a Sanidad ambiental, CCAES y al CNE.

2. Medidas preventivas de Salud Pública

Estas medidas dependen del riesgo de transmisión (si hay o no *Ae. Albopictus*). En la CAPV, en la actualidad no está establecido el mosquito adulto de la familia *Aedes* y por lo tanto no hay riesgo de transmisión autóctona.

Si se trata de un **caso importado** (cuyo inicio de síntomas se produce en los 15 días posteriores a la estancia en zona epidémica) que reside en una localidad con vector se comunicará a Sanidad Ambiental y se tomarán las medidas de control vectorial y de sensibilización a la población y a los profesionales sanitarios.

Si se confirmara un **caso autóctono** (sin antecedentes de viaje a zona epidémica en los 15 días anteriores al inicio de síntomas), en las acciones para prevención y control de la enfermedad se implicarían a todos los sectores de la comunidad: educativos, ambientales, infraestructuras, etc...

3. Medidas ante un caso, sus contactos, medio ambiente

No existe tratamiento específico, por lo tanto se lleva a cabo un tratamiento sintomático del caso y vigilancia de complicaciones. Si es una embarazada se derivará a su ginecólogo.

Se recomienda la utilización de métodos de barrera en las relaciones sexuales dado que el semen pueden tener carga viral.

Se tomarán medidas para evitar el contacto del caso, probable o confirmado, con los mosquitos mientras está sintomático, especialmente en zonas de circulación del vector.

Se tomarán medidas de precaución ante las donaciones de sangre, semen y en el ámbito asistencial.

Si se detecta un caso autóctono se hará búsqueda activa de casos en el lugar de residencia y sitios visitados por el caso durante los 45 días previos al inicio de síntomas.

4. Recomendaciones a viajeros

Se debe informar convenientemente a los viajeros con destino a las áreas afectadas sobre las **medidas de protección individual para evitar las picaduras de mosquitos** (se recomienda que se apliquen estas medidas durante todo el día dada la actividad de los mosquitos que transmiten el virus del zika):

- Uso de productos repelentes de mosquitos de aplicación cutánea como la **dietiltoluamida (DEET)** al 35-45%, la **picaridaina** al $\leq 20\%$ o el **IR3535** al $\leq 20\%$, todos ellos son seguros para las embarazadas si se cumplen las instrucciones de la ficha técnica. El DEET puede utilizarse para lactantes mayores de 2-3 meses.
- Uso de ropa larga y clara que cubra la mayor parte del cuerpo para evitar las picaduras de mosquitos.
- No usar perfumes ni cremas perfumadas ya que atraen a los mosquitos.
- Utilización de mosquiteras tanto de día como de noche y habitaciones con aire acondicionado.

Se desaconsejará viajar a las zonas epidémicas a las mujeres embarazadas. Si la embarazada debe viajar tomará las medidas de prevención de picaduras de mosquitos antes descritas.

Aquellos viajeros que presenten síntomas compatibles con la enfermedad por virus Zika, dentro de los 15 días siguientes al regreso de una zona afectada, deben recibir atención médica y señalar al profesional sanitario su estancia previa en ese país.

En caso de viajeros que vuelven de una zona epidémica de transmisión de virus Zika y aunque no hayan presentado síntomas, **se recomienda tomar medidas de prevención en las relaciones sexuales durante 6 meses para evitar la transmisión sexual (uso de preservativo)**, sobre todo si existe la posibilidad de embarazo y especialmente si la pareja ya está embarazada.

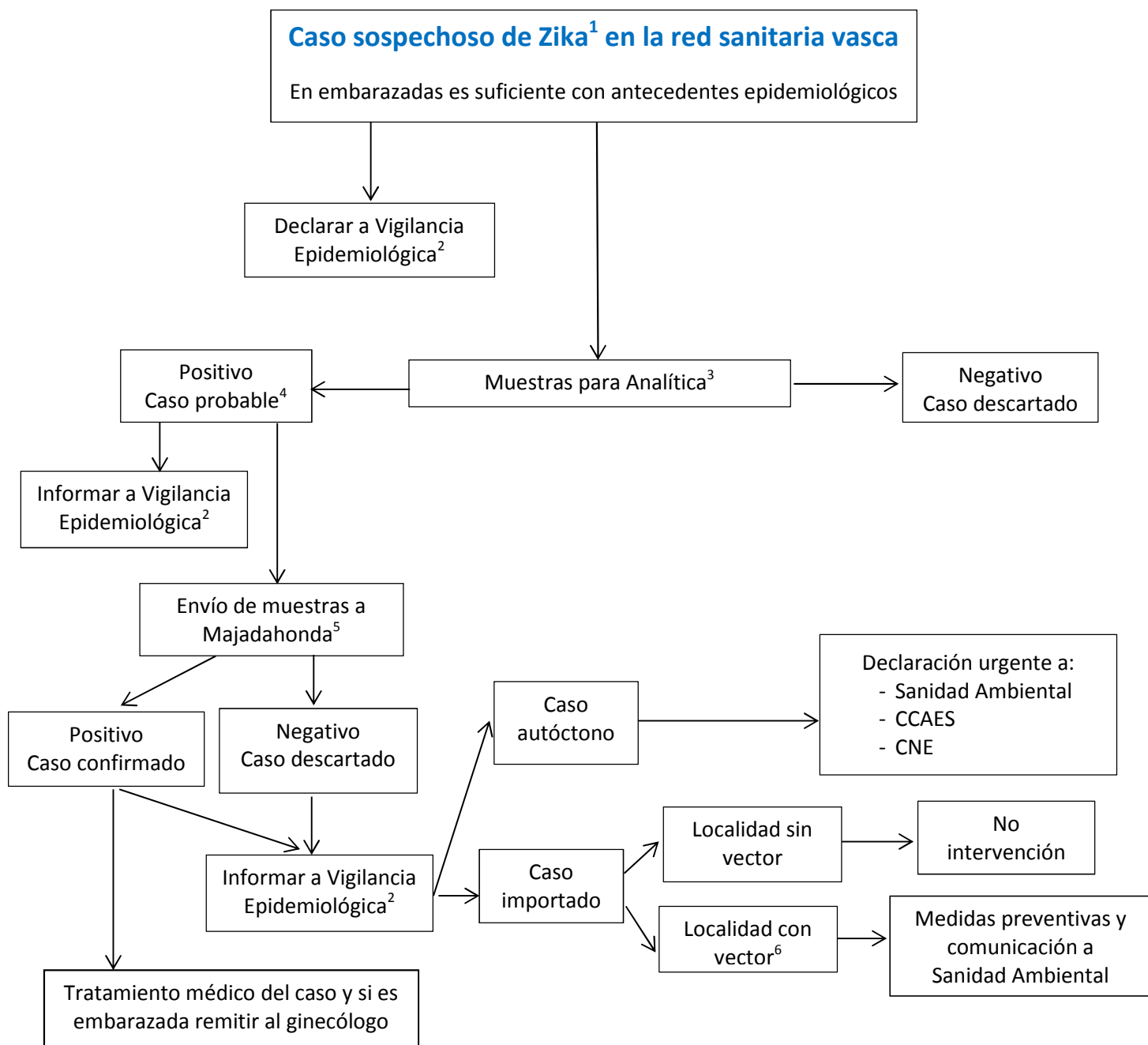
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204421/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf

No hay métodos diagnósticos totalmente fiables para descartar el Zika en las personas asintomáticas procedentes de áreas afectadas, razón por la que en el momento actual, no se justifica la solicitud de pruebas diagnósticas en dichas personas.

Información actualizada sobre países afectados por transmisión del virus zika en la web del ECDC:
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx

Información y las medidas preventivas a implementar por los viajeros en relación a este evento de salud pública, en los Centros de Vacunación Internacional, en el siguiente enlace:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/pdf/recomendac_virus_Zika_Diciembre2015.pdf

ALGORITMO PARA EL MANEJO DE CASOS DE ENFERMEDAD DE VIRUS ZIKA



¹ Ver criterios de definición de caso.

² Teléfonos Vigilancia Epidemiológica: **Araba:** 945-017163, **Bizkaia:** 94-4031563, **Gipuzkoa:** 943-022752

³ Ver procedimientos de diagnóstico de laboratorio de la infección por virus zika.

⁴ Resultado "Indeterminado": considerar caso probable y actuar como caso probable.

⁵ Solo muestras de embarazadas o de personas con clínica neurológica asociada.

⁶ En la CAPV, actualmente no se ha detectado presencia de mosquitos adultos de la familia *Aedes*.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA

En las siguientes líneas se explican los pasos a seguir en la gestión de las peticiones para realizar el diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus Zika.

1. A quién solicitar las pruebas para el diagnóstico de la infección por virus Zika (consultar criterios clínicos y epidemiológicos)

- Cualquier persona que presente un cuadro clínico compatible con infección aguda por el virus Zika y cuyos síntomas se iniciaron estando en una zona epidémica o durante las 2 primeras semanas tras abandonar dicha zona.
- Embarazadas que pese a ser asintomáticas hayan permanecido durante su embarazo en una zona epidémica o que hayan mantenido relaciones sexuales sin protección con varones que pueden transmitir el virus (ver definición de caso)

2. Qué muestras se deben obtener y dónde

- Suero (tubo normal para serología), entre 0-5 días: PCR
- Suero (tubo normal para serología), entre 5-7 días: PCR y serología
- Orina, entre 0 y 20 días: PCR.
- Otras muestras, de solicitud ocasional según el contexto clínico del paciente (LCR, sangre de cordón, líquido amniótico, etc.).

La extracción de las muestras se realizará siguiendo los circuitos habituales, como cualquier otra prueba diagnóstica de laboratorio.

3. Pruebas diagnósticas disponibles para el diagnóstico de la infección por virus Zika

Detección de RNA viral (PCR) y serología (ELISA).

- Para las sospechas de infección aguda o reciente (cuadro clínico compatible durante estancia en zona endémica ó tiempo menor de 15 días del regreso de dicha zona), solicitar estudio de RNA viral (PCR) y serología (IgM y IgG).
- Para las embarazadas asintomáticas que permanecieron en zonas endémicas durante su embarazo, solicitar exclusivamente serología o PCR y serología dependiendo del tiempo transcurrido desde el regreso (ver recomendaciones de actuación en la gestante).

4. Cómo realizar la petición

- Es muy importante indicar en la solicitud el antecedente epidemiológico, si se trata de una mujer embarazada, si presenta o ha presentado sintomatología clínica (con fecha de inicio de los síntomas).
- En Osabide AP se han habilitado cuatro DBP (En Osabide Global cada OSI deberá habilitarlas):
 - “Sangre Dengue-Chikungunya-Zika PCR” prueba nº 61187

- “Zika IgM” prueba nº 61688.
- “Zika IgG” prueba nº 61687
- “Zika ARN (PCR) orina” prueba nº 64684

Se ha habilitado la solicitud de la PCR de los tres virus simultáneamente debido a que son virus producen un cuadro clínico muy similar y con la misma distribución geográfica. De igual modo, se debe considerar la posibilidad de paludismo en todo paciente con cuadros febriles que proceda de zonas endémicas. Si existe esta sospecha se realizará una extracción de sangre en tubo con EDTA y la solicitud correspondiente.

5. Interpretación de los resultados

- La presencia en suero de RNA de virus Zika es indicativa de infección aguda.
- La presencia de IgM en suero para el virus Zika, sugiere infección aguda por virus Zika. La posibilidad de reacciones cruzadas con otros virus (Dengue, Fiebre amarilla,...) requiere de confirmación mediante una técnica de neutralización.
- La ausencia de RNA e IgM para el virus Zika en suero, no descarta infección antigua por virus Zika. Se informará el resultado de la serología IgG cuando se sospeche infección antigua, pero por su mayor inespecificidad un resultado positivo sólo se emitirá cuando se haya confirmado por neutralización.

6. Envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología

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.**

RECOMENDACIONES DE ACTUACIÓN EN LA GESTANTE

¿A qué gestante solicitar pruebas de virus Zika?

Hay dos supuestos:

- A. CRITERIO CLÍNICO + EPIDEMIOLÓGICO: Embarazadas con sintomatología sugestiva (fiebre, exantema, conjuntivitis...) que en los 15 días previos han estado en áreas epidémicas de virus zika¹.
- B. CRITERIO EPIDEMIOLÓGICO: Embarazadas asintomáticas que durante su embarazo actual hayan permanecido en zona epidémica¹ o hayan mantenido relaciones sexuales

sin protección, con hombres que en los 6 meses previos, hayan sido diagnosticados de infección por virus Zika o hayan viajado a zonas con transmisión activa del virus.

C. Pruebas a pedir en función de las semanas transcurridas desde el regreso del viaje

- A. Criterio clínico más criterio epidemiológico: PCR y serología.
- B. Criterio epidemiológico exclusivamente (tiempo pasado desde el regreso del viaje):
 - a. Hasta 3 semanas: PCR y serología
 - b. Más de 3 semanas: serología

¿Cuándo realizar la serología?

En aquellas embarazadas que cumplan cualquiera de los supuestos clínicos o epidemiológico anteriores y en el momento en que acudan a consulta*.

Dado que la viremia en las embarazadas puede ser más larga en ellas, el diagnóstico por PCR podría realizarse pasados los primeros 5 días.

Un resultado negativo en PCR y serología descarta una infección reciente.

* En la solicitud de serología para mujeres en su segundo o tercer trimestre de embarazo donde el contagio se haya podido producir en el primer trimestre, se deberá indicar esta situación para que el laboratorio informe el resultado de la IgG junto al de la IgM.

Manejo de los casos según resultado de laboratorio:

- A. Caso confirmado o caso probable: embarazadas sintomáticas o no con PCR y/o serología positiva. Derivar a la Unidad de Medicina Fetal del hospital de referencia y seguimiento ecográfico cada 2- 4 semanas.
- B. Caso no confirmado: embarazadas con PCR y serología negativas. Seguimiento habitual del embarazo, que incluye ecografía en el 3^{er} trimestre.

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

Afectación fetal

Actualmente se desconoce el porcentaje de transmisión materno-fetal, así como el riesgo de desarrollo de anomalías en fetos infectados por Zika virus. Se desconoce la asociación entre la edad gestacional de la infección sobre la afectación fetal, aunque los casos descritos de fetos afectados sugieren una exposición en primero o segundo trimestres de gestación.

Se han descrito anomalías fetales diagnosticadas por ecografía, aunque los datos sobre gestante infectadas por virus Zika son muy limitados. Se desconoce el espectro completo de anomalías asociadas a esta infección. Entre las anomalías descritas se encuentran anomalías de sistema nervioso central (SNC) (ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, alteraciones del cerebelo, disgenesia de cuerpo calloso, atrofia cerebral, microcefalia), alteraciones oculares (cataratas, calcificaciones intraoculares, microftalmia), crecimiento intrauterino restringido, alteraciones de movimientos fetales y artrogriposis, y calcificaciones placentarias. (1,2).

Amniocentesis

Su papel es discutido y controvertido. Se ha descrito detección de virus Zika mediante PCR en líquido amniótico en fetos afectados, sin embargo en este momento se desconoce su sensibilidad y especificidad para detección de virus Zika, así como su relación con la posterior afectación fetal en casos de fetos sin alteraciones ecográficas. Por lo tanto el uso de esta prueba se debe individualizar en cada caso e informar a la madre sobre las limitaciones de la misma. En cualquier caso sólo se contemplaría en casos confirmados.

Manejo de placenta-membranas (restos en caso de aborto) y recién nacido según protocolo establecido por la SEGO y a criterio del ginecólogo a cargo de la gestante.

VIGILANCIA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR VIRUS ZIKA

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) ha establecido un **Protocolo de Vigilancia de la Infección Congénita por Virus ZIKA** accesible en su web (3). El objetivo del mismo es detectar casos de Zika congénito y contribuir al conocimiento de la distribución, presentación de los casos de Zika congénito en la población y de los factores asociados para mejorar el manejo y posible prevención de nuevos casos. .

Cualquier sospecha de feto, mortinato o recién nacido afectados por el virus Zika deberán ser notificadas a las Unidades de Epidemiología de la CAPV.

Referencias bibliográficas

1. 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.* 2016 Jan 1;47(1):6–7.
2. Mlakar J. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Feb 10;:1–8.
3. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo_vigilancia_ZIKA_congenito.pdf