

## Protocolo de actuación para los especialistas en ginecología y obstetricia en relación a la detección de las posibles complicaciones asociadas a la infección por virus Zika durante el embarazo

13.06. 2016

### 1. Antecedentes

La infección por el virus Zika se transmite fundamentalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Cursa de forma asintomática en el 75-80% de los casos o bien produce una enfermedad leve, sin embargo, recientemente se han descrito cuadros neurológicos (síndrome de Guillain-Barré) que podrían estar relacionados con la infección y malformaciones neurológicas (microcefalias) en recién nacidos de madres infectadas por este virus.

Hasta 2007 solo se habían notificado casos esporádicos en algunos países de África y Asia. No obstante, en la última década se ha expandido a nuevos territorios dando lugar a brotes epidémicos en varias islas del Pacífico. En febrero de 2015 se inició un brote de virus Zika en Brasil que afectó inicialmente a los estados de Bahía y Río Grande del Norte, que se ha extendido a casi todo el país (1-3). Tras la detección en Brasil, se ha identificado transmisión autóctona en la mayoría de los países de la Región de las Américas. Fuera de la Región de las Américas, en octubre de 2015 el Ministerio de Salud de Cabo Verde notificó por primera vez casos confirmados de enfermedad por virus Zika (4); en marzo de 2016 Samoa y Fidji informaron de la detección de casos de transmisión autóctona y más recientemente Vietnam ha notificado transmisión por virus Zika (5). Entre el 1 de enero de 2007 y el 23 de marzo de 2016 se ha documentado la transmisión autóctona del virus Zika en 61 países y territorios.

El virus Zika pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Fue aislado por primera vez en 1947 en monos Rhesus, en el bosque Zika, en Uganda(6). Desde su descubrimiento, numerosos estudios epidemiológicos, serológicos y entomológicos han confirmado la circulación del virus en varios países africanos y asiáticos (7)(8), y más recientemente en Oceanía, en el Pacífico (9)(10)(11)(12). El virus se transmite por la picadura del mosquito *Aedes*, relacionado también con la transmisión de los virus de dengue y chikungunya. Numerosas especies pertenecientes al género *Aedes* pueden actuar como vectores del virus: un estudio en Gabón identificó virus Zika en *Ae. albopictus* durante un brote de enfermedad en 2007 (13); en Asia se ha detectado el virus en mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (14)(15)(16); en la región del Pacífico están presentes varios mosquitos del mismo género, *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* o *Ae. hensilli*, éste último fue la especie más abundante capturada en los estudios entomológicos llevados a cabo durante el brote que afectó a la isla de Yap en Micronesia, aunque no se llegó a aislar el virus en el mosquito (17); y en los países de América Latina *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* se han extendido a gran velocidad durante las últimas tres décadas por lo que ambas especies podrían estar ejerciendo como vectores (18)(19). Uno de estos vectores competentes para la transmisión del virus Zika, el *Ae. albopictus*, está presente en una parte importante del territorio español; desde su primera detección en 2004 el vector se ha establecido en 14 provincias de 7 Comunidades Autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, País Vasco y Aragón (20)(21)(22)(23)(24).

El 1 de febrero de 2016 la Directora General de la OMS, siguiendo las recomendaciones del Comité de Emergencia 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, constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII)”.

### 2. La enfermedad por virus Zika

Las formas sintomáticas de enfermedad por virus Zika suelen cursar con febrícula o fiebre, exantema maculopapular, artralgias y mialgias, y conjuntivitis no purulenta, cuadro que puede diagnosticarse erróneamente como dengue, chikungunya u otras patologías virales que cursen con fiebre y exantema(25)(26)(27).

El periodo de incubación oscila entre 3 y 12 días y la duración de la sintomatología entre 2 y 7 días (28).

La transmisión del virus se produce fundamentalmente a través de la picadura del mosquito vector. En humanos el virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen y leche materna (29–33). Actualmente se sigue investigando los efectos de la infección transplacentaria en fetos cuyas madres se infectan de virus Zika durante el embarazo. Se ha descrito además la posibilidad de transmisión a través de la vía sexual y por transfusiones de sangre. Se han detectado partículas del virus Zika en semen más de 3 semanas después del comienzo de los síntomas y RNA del virus hasta 62 días después del comienzo de la enfermedad clínica (34). Además, se han notificados varios casos de transmisión sexual de hombre sintomático a mujer por lo que cada vez son más las evidencias que muestran la existencia de transmisión sexual (35–40). Con relación a la posible transmisión a partir de donantes de sangre asintomáticos, durante el brote del 2013-2014 en la Polinesia Francesa, se encontró un 3% de positividad para virus Zika por PCR en sangre de donantes, por lo que no se puede descartar la posibilidad de transmisión a través de transfusiones sanguíneas (29)(41).

El diagnóstico de confirmación de laboratorio se basa en el aislamiento del virus, detección de ARN viral por PCR en muestra clínica (42) (43) o en la detección de anticuerpos específicos neutralizantes por pruebas de neutralización. En general, el periodo virémico es corto, siendo el virus detectable en sangre aproximadamente desde la aparición de síntomas hasta el tercer o quinto día. La detección de anticuerpos IgM e IgG en suero se recomienda a partir del quinto o sexto día del 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), por lo que, ante serología positiva, es necesario un test de neutralización para confirmar la infección (43).

### **3. Complicaciones derivadas de la infección en el embarazo**

Por el momento, Brasil, Polinesia Francesa, han notificado un incremento de casos de microcefalia y otras malformaciones neurológicas en el recién nacido; Martinica, Panamá y Cabo Verde han confirmado la detección de casos de microcefalia u otras malformaciones fetales (44) y EEUU y Eslovenia han notificado casos de microcefalia asociados a estancias de las madres en Brasil durante el embarazo. Colombia ha notificado recientemente un posible incremento en el número de casos de microcefalia que está todavía en investigación.

El Ministerio de Salud de Brasil notificó un aumento de la incidencia de microcefalia en recién nacidos en varios estados del noreste del país, en los que también se habían notificado brotes de enfermedad por virus Zika desde inicios del año 2015. Desde principios de 2015 hasta el 29 de marzo del 2016, el Ministerio de Salud de Brasil ha notificado 6.906 casos sospechosos de microcefalia, comparado con un promedio anual de 163 (DE 16,9) casos de microcefalia entre 2010 y 2014, a nivel nacional (3). Del total de casos notificados, han sido confirmados 1.046 casos de microcefalia y/o alteraciones del sistema nervioso central sugestivas de procesos infecciosos congénitos y en 170 casos se ha diagnosticado infección por virus Zika mediante serología o PCR (45). Se ha descartado la microcefalia o el origen infeccioso de la microcefalia en 1.814 casos y 4.046 se encuentran todavía en investigación.

La mayoría de estos casos se han identificado en el nordeste del país (con el 79% de los casos notificados). La prevalencia de microcefalia en niños recién nacidos en 15 estados con transmisión de virus Zika confirmada (2,8/10.000 nacidos vivos) excede significativamente la de otros 4 estados sin transmisión confirmada de virus Zika (0,6/10.000 nacidos vivos).

Tras las primeras informaciones de Brasil sobre una posible asociación entre infección por virus Zika durante el embarazo y microcefalia en recién nacidos, las autoridades sanitarias de la Polinesia Francesa notificaron un incremento inusual de malformaciones del sistema nervioso central (SNC) durante el periodo 2014-2015, coincidiendo con los brotes de Zika virus en la isla. Durante este periodo fueron notificadas 17 malformaciones

neurológicas en recién nacidos (comparado con entre 0 y 2 en los años previos) y se hallaron anticuerpos frente a Zika virus en muestras de 4 de las madres, lo que sugirió una posible infección durante el embarazo (27).

Las autoridades de Colombia informaron el 8 de marzo sobre la detección de 50 bebés nacidos con microcefalia entre la semana 1 y 11 de 2016. Del total, 16 han sido descartados como microcefalias con asociación a infección por virus Zika, otros dos han sido descartados como microcefalia y los 32 restantes siguen en investigación (en 8 de ellos se ha identificado virus Zika) (44).

En el contexto del brote, Cabo Verde ha notificado un caso de microcefalia en un bebé aunque las muestras del recién nacido y de su madre están aún pendientes.

El 8 de enero de 2016 EEUU notificó un caso de microcefalia en un recién nacido con infección por virus Zika, cuya madre había vivido en Brasil en Mayo de 2015 (46).

Las evidencias epidemiológicas, clínicas y de laboratorio existentes actualmente muestran que el virus Zika puede cruzar la barrera transplacentaria produciendo resultados adversos en el embarazo que incluyen pérdida fetal, microcefalia y alteraciones del SNC u oculares (47–51). Aunque los datos disponibles en la actualidad no permitan concluir sobre el nivel de riesgo de transmisión transplacentaria con exactitud durante el embarazo y el riesgo de resultados adversos en el feto, recientemente se han publicado dos estudios en los que se hace referencia a este tema. Por una parte, en un análisis retrospectivo del brote de Polinesia Francesa entre 2013-2014 se identificaron 8 fetos y niños con microcefalia; mediante la utilización de modelos matemáticos estimaron que aproximadamente un 1% de los fetos o recién nacidos de madres infectadas por el virus Zika durante el primer trimestre de embarazo pudieron afectarse (52). Otro estudio realizado en Brasil, de 42 mujeres que fueron positivas para infección por Zika por laboratorio en diferentes estadios del embarazo, en 12 de ellas (29%) se detectaron anomalías fetales en la ecografía. Entre las anomalías se incluyen restricciones de crecimiento con o sin microcefalia, calcificaciones ventriculares u otras lesiones del SNC, volumen anormal de LA o anomalías en el flujo cerebral o de la arteria umbilical (51).

La presencia de virus Zika también ha sido confirmada en el tejido cerebral de un feto de 32 semanas en Eslovenia, cuya madre había viajado a Brasil y se había infectado en la semana 13 de embarazo. El feto presentaba microcefalia con calcificaciones en el tejido cerebral y la placenta, además de importantes alteraciones neurológicas (47). Un estudio reciente realizado con cepas originales de la línea africana del virus ha puesto de manifiesto la afinidad del mismo por células del cerebro humano que provoca una reducción de su viabilidad y crecimiento. El virus se replicaba en las células infectadas, de forma que éstas crecían lentamente y los ciclos de división se detenían por lo que se veía que esto podía estar contribuyendo a la microcefalia (53).

En enero de 2016, se informó sobre la detección de lesiones oculares en la región macular de 3 recién nacidos con microcefalia y calcificaciones cerebrales en los que se presume infección intrauterina por virus Zika. Los 3 recién nacidos presentaron trastornos de pigmentación en la región macular y pérdida del reflejo foveal unilaterales. En uno de los recién nacidos se detectó además atrofia macular neuroretiniana (54).

#### **4. Recomendaciones de seguimiento para las gestantes a riesgo de transmisión del virus Zika**

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 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 transmisión materno-fetal (50).

Ante esta situación, en una gestante que regresa de una zona con transmisión autóctona del virus se debería tomar una muestra de sangre y orina para descartar la presencia de virus Zika mediante PCR o serología y neutralización de anticuerpos. Además, en aquellas pacientes con clínica procedentes de zonas endémicas para dengue o chikungunya se debería descartar infección por estos virus. Del mismo modo, la presencia de hallazgos ecográficos de microcefalia y/o calcificaciones intracraneales en el feto de una mujer con antecedente de haber estado en una zona con

transmisión de la enfermedad es también indicación de realización de estudios para descartar la presencia del virus (ver algoritmo en anexo 1).

El diagnóstico en embarazadas se basa en la detección por PCR en suero y/o orina o en la realización de pruebas serológicas. Aunque el periodo virémico es corto, los datos preliminares de los casos estudiados en embarazadas apuntan a que este periodo puede ser más largo en estas mujeres, en las que los resultados de PCR continúan siendo positivos pasados los primeros 3-5 primeros días. Un estudio reciente detectó presencia del ARN en suero en una embarazada a las semanas 4 y 10 desde el comienzo de síntomas, probablemente relacionado con la replicación del virus en el feto o en la placenta, donde se detectaron altas cargas del virus. En este mismo estudio, la mayor carga viral se detectó en cerebro fetal seguido de placenta, membranas fetales y cordón umbilical, sin embargo, el líquido amniótico tenía una carga viral baja (55).

La determinación del virus Zika mediante prueba PCR puede realizarse en líquido amniótico (56), aunque, aún no está clara la sensibilidad y especificidad de esta prueba en infecciones congénitas por virus Zika. Un resultado positivo de PCR en líquido amniótico podría sugerir la presencia de una infección intrauterina y ser potencialmente útil para la información de gestantes y obstetras, pero los riesgos y beneficios de la amniocentesis se encuentran aún en discusión en relación con este virus.

En una gestante con datos de laboratorio que confirmen la presencia de virus Zika en suero, orina o líquido amniótico, deberían considerarse las ecografías seriadas, para controlar el crecimiento y sobre todo la morfología fetales cada dos-cuatro semanas, siendo imprescindible el concurso de obstetras avanzados en el diagnóstico ecográfico prenatal y en la sospecha diagnóstica de infección fetal.

Ante un recién nacido vivo con evidencia de infección materna de virus Zika se recomienda llevar a cabo la serología y neutralización en sangre de cordón, examen histopatológico de la placenta y cordón umbilical y PCR del virus en tejido placentario congelado, sangre de cordón y cordón umbilical y el recién nacido pasará a seguimiento por pediatría. Si se realiza extracción de líquido cefalorraquídeo (LCR) para otros fines, realizar PCR, serología IgM y neutralización para virus Zika. Si un embarazo evoluciona hacia un aborto en una gestante que haya viajado a una zona de transmisión autóctona del virus Zika o bien, aparecieran signos de microcefalia y/o calcificaciones intracraneales fetales detectadas por ecografía, debería realizarse una PCR e inmunohistoquímica para el virus Zika en tejido fetal, incluyendo cordón umbilical y la placenta, y serología IgM y neutralización en la madre.

El anexo 1 incluye la propuesta de algoritmo de actuación en mujeres embarazadas procedentes de zonas con transmisión autóctona de virus Zika.

En Andalucía, el laboratorio del hospital Virgen de las Nieves tiene capacidad para la detección del virus Zika. Los casos de mujeres embarazadas con antecedente de viaje a los países afectados a los que se les solicite muestras se deben declarar de acuerdo al Protocolo de Vigilancia de la Enfermedad por el Virus Zika de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA).

## **5. Tratamiento de las gestantes con diagnóstico de enfermedad por virus Zika**

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.

## **6. Conclusiones y recomendaciones**

La enfermedad por el virus Zika es una enfermedad emergente que en uno de cada cuatro o cinco infectados produce un cuadro leve similar a otras enfermedades por arbovirus.

Coincidiendo con las epidemias de enfermedad por el virus Zika en Brasil y en la Polinesia Francesa se ha observado un incremento muy importante de casos de microcefalia y otras malformaciones del SNC en recién nacidos

comparado con los casos notificados en años anteriores. Pese a una posible infranotificación anterior y a una búsqueda más exhaustiva a raíz de los hallazgos durante las epidemias, el incremento observado, aunque aún está en investigación, parece estar asociado al incremento de infecciones por virus Zika en mujeres embarazadas.

Con la evidencia disponible a fecha de este informe, y a la espera de los resultados de las investigaciones en curso, las mujeres embarazadas y las mujeres con intención de quedarse embarazadas constituyen el principal grupo de riesgo en relación con la infección por el virus Zika. Por tanto, las recomendaciones y acciones de promoción y prevención deben dirigirse principalmente a esta población.

Si bien cualquier viaje a áreas con riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas debe valorarse de forma individualizada en mujeres embarazadas o con intención de quedarse embarazadas, en esta situación y ante la evidencia disponible, se recomienda que pospongan sus viajes a áreas con transmisión por virus Zika si no son esenciales. En caso de que no sea posible retrasar el viaje, deben extremar las medidas de precaución necesarias para evitar las picaduras de mosquitos. Deben seguir las mismas recomendaciones para todos los viajeros y utilizar medidas de protección individual para evitar las picaduras de los mosquitos. Los mosquitos que transmiten la infección pican dentro y fuera de las casas sobre todo durante el día, por lo tanto, deben evitar la exposición a las picaduras, utilizando los repelentes indicados por las autoridades de salud y de la manera que señala la etiqueta, usando ropas que cubran la piel (mangas largas), y usando mosquiteras, impregnadas o no de repelente, sobre todo si se alojan en sitios sin aire acondicionado. Además de las medidas de protección frente a la picadura del mosquito, con el fin de prevenir la transmisión del virus por contacto sexual, los hombres que regresan de zonas afectadas con transmisión local de virus Zika deben considerar usar preservativo en sus relaciones sexuales con mujeres embarazadas a lo largo de todo su embarazo.

## **Bibliografía**

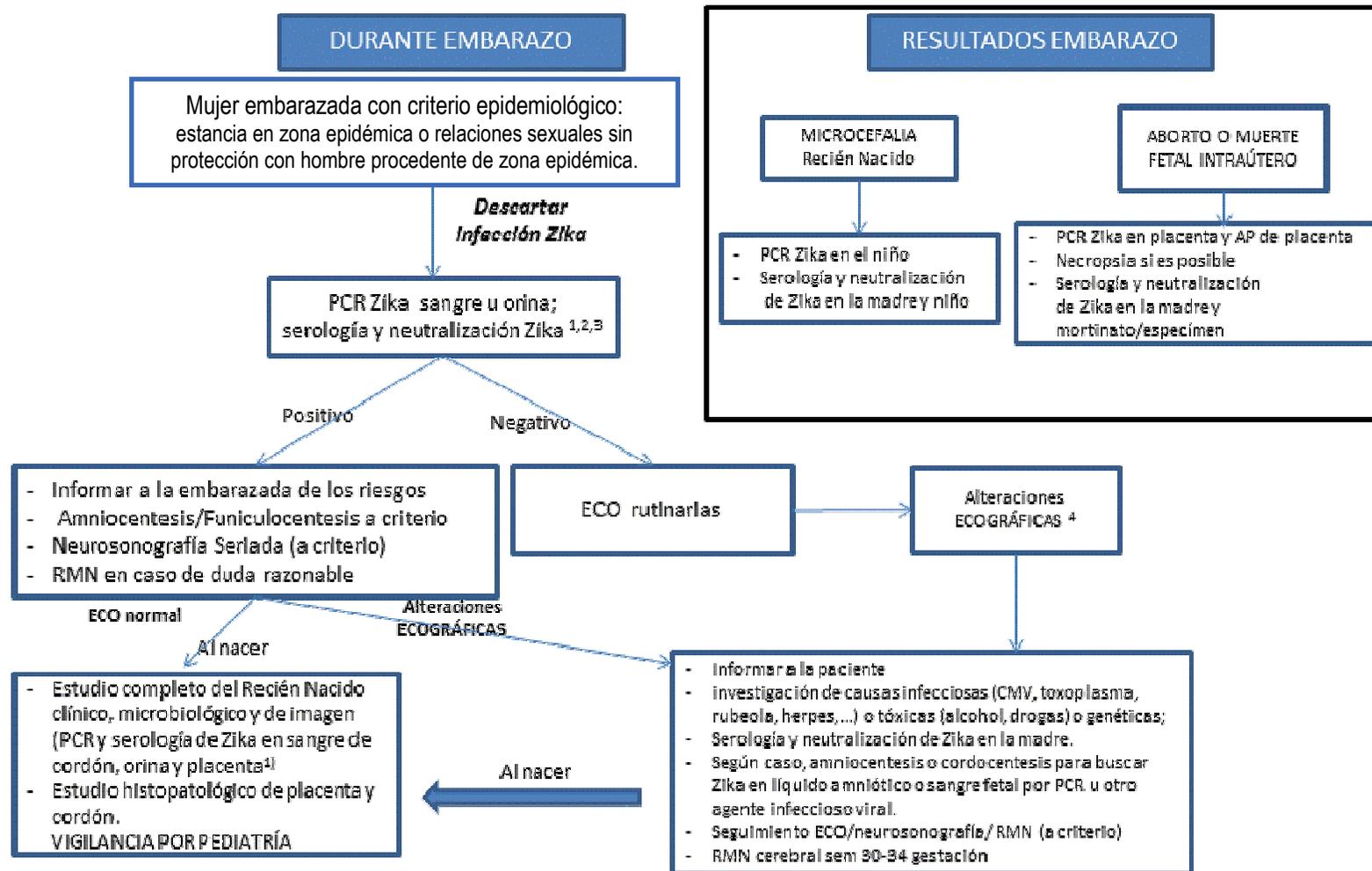
1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1885–6.
2. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, Dos Santos GIV, Dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Jun;110(4):569–72.
3. Centro de operaciones de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe epidemiológico No 08 – Semana epidemiológica 1/2006 [Internet]. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-08---SE-01-2016---Valida-----o-12jan2016---VALIDADO-PELO-CLAUDIO--e-com-os-estados-por-webconfer--n.pdf>
4. Ministério da Saúde. Capoverde. Ministério da Saúde confirma infección por Virus Zika no concelho da Praia [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 26]. Disponible en: <http://www.minsaude.gov.cv/index.php/rss-noticias/912-ministerio-da-saude-confirma-infeccao-por-virus-zika-no-concelho-da-praia>
5. WHO. Zika virus microcephaly and Guillain Barré Syndrome. 7 april 2016 [Internet]. Disponible en: [http://apps.who.int/ihr/eventinformation/system/files/WHO%20Zika%20Situation%20Report\\_07-04-2016.pdf](http://apps.who.int/ihr/eventinformation/system/files/WHO%20Zika%20Situation%20Report_07-04-2016.pdf)
6. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952 Sep;46(5):509–20.
7. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9): 1347–50.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Geographical distribution [Internet]. Zika Virus Home. 2015 [cited 2015 Nov 25]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Feb 682. 2014 Feb;
14. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969 May;18(3):411–5.
15. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8).
16. Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8).
17. 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).
18. Jorge R, Rey, Philip Lounibos. Ecology of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Americas and disease transmission. *Biomédica.* 2015;35(2):177–85.
19. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana 45. [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. 2015 [cited 2015 Nov 26]. Disponible en: file:///D:/usuarios/sgilt/Downloads/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2045.pdf
20. 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.
21. 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.
22. Lucientes-Curdi J, Molina-Moreno R, Amela-Heras C, Simon-Soria F, Santos-Sanz S, Sanchez-Gomez A, et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean Area. *Eur J Public Health.* 2014 Aug;24(4): 637–40.
23. Lucientes, J. & Molina, R. Informe anual sobre la vigilancia entomológica en puertos y aeropuertos españoles 2014. [Internet]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/doc/05-INFORME2014-final-vigilancia-entomologica-MSSSI-2014.pdf>
24. Torrell-Sorio, A. & Fernández-Rodríguez, J. Caracterització de la població del mosquit tigre asiàtic (*Aedes albopictus*) a Catalunya 2008. Direcció General del Medi Natural/Generalitat de Catalunya. 2008.
25. Ios 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.
26. 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).

27. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 2015.
28. Ios S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014 Jul;44(7): 302–7.
29. 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).
30. 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.
31. 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.
32. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb;21(2): 359–61.
33. 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).
34. Barry Atkinson Comments to Author , Pasco Hearn, Babak Afrough, Sarah Lumley, Daniel Carter, Emma J. Aarons, Andrew J. Simpson, Timothy J. Brooks, and Roger Hewson. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis [Internet].* Volume 22, Number 5—May 2016. Disponible en: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0107\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0107_article)
35. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb;21(2): 359–61.
36. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5): 880–2.
37. Dallas County Health and Human Services. DCHHS Reports First Zika Virus Case in Dallas County Acquired Through Sexual Transmission [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 2]. Disponible en: <http://www.dallascounty.org/department/hhs/press/documents/PR2-2-16DCHHSReportsFirstCaseofZikaVirusThroughSexualTransmission.pdf>
38. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016 Feb 25; 21(8).
39. France detects first sexually transmitted case of Zika virus [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.france24.com/en/20160227-france-zika-first-sexually-transmitted-case>
40. Confirman primer caso autóctono de zika en Córdoba [Internet]. 2016. Disponible en: <http://prensa.cba.gov.ar/salud/confirman-primer-caso-autoctono-de-zika-por-probable-contagio-por-via-sexual/>
41. 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.
42. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol.* 2012 Sep;84(9): 1501–5.

43. 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.
44. WHO. ZIKA VIRUS MICROCEPHALY AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME SITUATION REPORT 31 MARCH 2016.
45. Ministerio de Sanidad de Brasil. INFORME EPIDEMIOLÓGICO No 20 – SEMANA EPIDEMIOLÓGICA (SE) 13/2016 (27/03 A 02/04/2016) MONITORAMENTO DOS CASOS DE MICROCEFALIA NO BRASIL [Internet]. 2016. Disponible en: [http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/informe\\_microcefalia\\_epidemiologico20.pdf](http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/informe_microcefalia_epidemiologico20.pdf)
46. Department of Health Hawaii. Hawaii Department of health receives confirmations of Zika infection in baby born with microcephaly [Internet]. 2016. Disponible en: <http://health.hawaii.gov/news/files/2013/05/HAWAII-DEPARTMENT-OF-HEALTH-RECEIVES-CONFIRMATION-OF-ZIKA-INFECTION-IN-BABY-BORN-WITH-MICROCEPHALY.pdf>
47. 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.
48. Roeseelis Brasil Martines, MD et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015 [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm>
49. 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).
50. 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).
51. 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;
52. 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;
53. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016 Mar 3;
54. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort RJ. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 7;
55. 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 Mar 30;
56. ECDC. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (1st update). 2016.

Anexo 1: Algoritmo de actuación en mujeres embarazadas procedentes de zonas con transmisión autóctona de virus Zika. (13 de junio de 2016)



<sup>1</sup>En zonas endémicas o a la vuelta de zonas endémicas realizar pruebas de: Dengue y Chikungunya

<sup>2</sup>En mujeres sintomáticas se realiza PCR o serología en función de la fecha de inicio de síntomas. Si la mujer es asintomática se realiza serología.

<sup>3</sup>Se debería realizar diagnóstico de virus Zika en embarazadas procedentes de zona con epidemia de virus Zika aunque se confirme el diagnóstico de una infección vírica (CMV, rubeola) o parasitaria (toxoplasma) con el fin de evaluar el impacto de co-infección en la aparición de microcefalia.

<sup>4</sup>Microcefalia, calcificaciones cerebrales, destrucción de la estructura cerebral, hipoplasia cerebelosa, disgenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia con hidrocefalia y alteración de la migración neuronal (paquigiria, lisencefalia).