

Guía
para la vigilancia
de la enfermedad
por el virus del

Zika

y sus complicaciones

Edición 2018



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Guía
para la vigilancia
de la enfermedad
por el virus del
Zika
y sus complicaciones
Edición 2018



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Washington, D.C.
2018

Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. *Edición 2018*

ISBN: 978-92-75-32019-8

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) están disponibles en su sitio web en (www.paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Programa de Publicaciones a través de su sitio web (www.paho.org/permissions).

Forma de cita propuesta. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington, D.C.: OPS; 2018.

Catalogación en la Fuente: Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Agradecimiento

Este documento fue elaborado con la colaboración de las siguientes personas, por país e institución:

Argentina: Guillermo Agosta, Hospital Italiano de Buenos Aires; Delia Enria y Alejandra Morales, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas; Pablo Barbero, María Paz Bidondo, Boris Groisman y Rosa Liascovich, Ministerio de Salud de la Nación.

Bolivia: Claudia Berbal Parra y Carla Romero Pérez, Ministerio de Salud.

Brasil: Fernando Barros, César Victora, Universidad Federal de Pelotas; Débora Diniz, Instituto de Bioética.

Canada: Jill Sciberras, Agencia de Salud Pública de Canadá; Michael Drebot y Heidi Wood, Laboratorio Nacional de Microbiología de la Agencia de Salud Pública de Canadá.

Chile: Ximena Aguilera, Universidad del Desarrollo; Rodrigo Fasce y Eliecer Villagra, Instituto de Salud Pública.

Colombia: Paula Margarita Hurtado Villa e Ignacio Zarante, Pontificia Universidad Javeriana; Franklyn Edwin Prieto Alvarado, Instituto Nacional de Salud; Claudia Milena Cuéllar Segura, Ministerio de Salud y Protección Social.

Costa Rica: Adriana Benavides Lara, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud.

Cuba: Guadalupe Guzmán, Instituto Pedro Kouri.

Ecuador: Silvia Paola Salgado Cisneros, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública.

Estados Unidos de América: Cindy Moore y Diana Valencia, Centro para el Control y la

Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta; Erin Staples, CDC, Fort Collins; Carlos Pardo-Villamizar, Escuela de Medicina, Universidad John Hopkins.

México: José Cruz Rodríguez Martínez, Secretaría de Salud – Dirección General de Epidemiología (DGAE); Mauricio Vázquez Pichardo, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).

Reino Unido: Francisco Javier Carod Artal, Departamento de Neurología, Hospital Raigmore, NHS Highlands, Inverness.

Uruguay: Gabriel González Rabelino, Universidad de la República, Uruguay.

Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC): Jorge López Camelo.

International Clearing House for Birth Defects (ICBD): Lorenzo Botto y Pierpaolo Mastroiacovo.

Participaron en su redacción y revisión las siguientes personas de la OPS/OMS (listado en orden alfabético por Departamento u Oficina): Sylvain Aldighieri, María Almirón, Lionel Gresh, Florence Heuschen, Jairo Andrés Méndez Rico, Juliana Leite, Mariana Leone, Andrea Vicari (Departamento de Emergencias de Salud); Thais dos Santos, Marcos Espinal, Pilar Ramón-Pardo, José Luis San Martín, Enrique Vázquez (Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud); Pamela Bravo, Desiree Pastor, Gloria Rey- Benito (Departamento de Familia, Promoción de la Salud y Curso de Vida); Pablo Durán (Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva), y Eldonna Boisson, Asesora en Vigilancia de Enfermedades y Epidemiología.

Índice

Agradecimiento	iii
Abreviaturas y acrónimos	vii
Antecedentes y método de elaboración de la guía	viii
Declaración de intereses.....	viii
Introducción	1
Finalidad y alcance.....	2
Contexto de la vigilancia del Zika.....	3
Objetivos de la vigilancia.....	3
Vigilancia de la enfermedad por virus del Zika.....	4
Eventos a vigilar	4
Enfermedad por virus del Zika.....	6
Definiciones de caso (para la vigilancia integrada con sarampión y rubéola).....	8
Diagnóstico por laboratorio de la infección por ZIKV.....	9
Selección y conservación de las muestras	12
Envío de las muestras por vía aérea al laboratorio de referencia.....	12
Vigilancia del síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas	13
Síndrome de Guillain-Barré	13
SGB y ZIKV	14
Otros síndromes neurológicos y ZIKV.....	15
Vigilancia	16
Definiciones de caso – complicaciones neurológicas.....	17
Diagnóstico por laboratorio	21
Vigilancia del síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika.....	23
Descripción clínica del síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika.....	23
Microcefalia	24
Objetivos de la vigilancia del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika.....	24
Recomendaciones.....	25
Definiciones de caso.....	26
Diagnóstico por laboratorio	27

Aborto o muerte fetal asociado a la infección por virus del Zika.....	28
Diagnóstico por laboratorio	28
Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito	29
Anexos.....	31
Anexo 1. Vigilancia de Zika: datos básicos para la notificación de casos.....	32
Anexo 2. Definiciones de caso.....	38
Anexo 3. Aproximación diagnóstica al síndrome de Guillain-Barré.....	44
Anexo 4. Cuadros clínicos con los principales hallazgos de los primeros casos de mielitis y encefalitis asociados a ZIKV	47
Anexo 5. Criterios de Brighton para la definición de caso de mielitis y encefalitis	48
Anexo 6. Indicaciones para toma y conservación de muestras, según prueba de laboratorio	50
Referencias	52

Abreviaturas y acrónimos

ARN	ácido ribonucleico
CCO	circunferencia craneal occipitofrontal
CHIKV	virus del chikungunya
CLAP	Centro Latinoamericano de Perinatología
DENV	virus del dengue
ESPII	emergencia de salud pública de importancia internacional
ELISA	ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima
EMAD	encefalomielitis aguda diseminada
LCR	líquido cefalorraquídeo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PRNT	prueba de neutralización por reducción de placas
RMN	resonancia magnética nuclear
RSI	Reglamento Sanitario Internacional
RT-PCR	prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
SGB	síndrome de Guillain-Barré
SNC	sistema nervioso central
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
ZIKV	virus del Zika

Antecedentes y método de elaboración de la guía

Este documento es una versión actualizada de la *Guía para la vigilancia de la enfermedad por virus del Zika y sus complicaciones* publicada en mayo de 2016, que incorpora los avances en el conocimiento de la enfermedad y sus complicaciones adquiridos a raíz de las actividades de investigación y vigilancia que se pusieron en marcha durante la emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) generada por el brote de enfermedad por virus del Zika (ZIKV) y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas detectadas a fines de 2015. La ESPII fue declarada por la Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2016 y se dio por terminada en noviembre del mismo año, por recomendación del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (RSI). La información proporcionada en esta versión se obtuvo mediante una búsqueda de la bibliografía científica concerniente al virus del Zika y sus complicaciones publicada durante ese periodo, que se complementó con informes oficiales de los países y territorios afectados por los brotes.

La revisión bibliográfica y la elaboración de la guía se llevaron a cabo entre marzo de 2017 y abril de 2018, con la participación de expertos de manera presencial y por vía electrónica. Su versión preliminar se sometió a la revisión de los Estados Miembros y de un grupo de expertos externos en marzo de 2018 y los aportes pertinentes fueron incorporados en la presente versión final del documento.

Declaración de intereses

Los revisores y colaboradores externos completaron el formulario normalizado de la Organización Mundial de la Salud sobre Declaración de Interés, que fue examinado por personal de la Organización Panamericana de la Salud caso por caso. En las declaraciones recibidas no se detectó ningún conflicto de interés entre los colaboradores externos. No se utilizaron fondos específicos para la elaboración y revisión de este documento.

Introducción

El virus del Zika (ZIKV) es un arbovirus del género *flavivirus* (familia *Flaviviridae*), muy cercano filogenéticamente a otros virus, como los del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental. Es un virus ARN transmitido por mosquitos del género *Aedes* (especie *A. stegomyia*), que se aisló por primera vez en 1947 de un mono Rhesus durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática (1) en los bosques de Zika (Uganda). En 1968, se aisló por primera vez en seres humanos en Uganda y la República Unida de Tanzania (2). Posteriormente se han registrado brotes en África, Asia, el Pacífico Occidental (1-15) y, más recientemente, en las Américas (16-20).

Se ha documentado su transmisión sexual y vertical transplacentaria (21-30), así como la transmisión por transfusión sanguínea y trasplante de órganos (31-33). Si bien no se ha demostrado la transmisión por leche materna, se ha detectado ARN del virus en la leche materna de mujeres infectadas en el período alrededor del parto (25); también se documentó el hallazgo de partículas infecciosas de ZIKV en leche materna (34).

Las manifestaciones clínicas comprenden la enfermedad aguda y sus complicaciones. Los síntomas de la enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 3 a 14 días y son similares a los de otras infecciones por arbovirus y enfermedades febriles eruptivas, que incluyen erupción cutánea, fiebre, conjuntivitis, mialgia, artralgia, malestar general y cefalea y suelen durar entre 4 y 7 días (11-35). Entre las complicaciones de la infección, las más relevantes son el compromiso del sistema nervioso y el síndrome congénito relacionado con la infección por ZIKV.

En un estudio epidemiológico realizado en Yap, Micronesia en 2007, se estimó que 18% de las personas infectadas por ZIKV exhiben manifestaciones de la infección (11). En la actualidad, a pesar del esfuerzo realizado en relación con la reciente epidemia en la Región de las Américas, se desconoce la incidencia real de casos sintomáticos de infección por ZIKV, debido a factores como la tasa de notificación, proporción de casos asintomáticos, entre otros.

La ESPII declarada por la Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 1º de febrero de 2016 con respecto a los conglomerados de casos de microcefalia y los trastornos neurológicos en algunas zonas afectadas por el ZIKV, propició una respuesta mundial, que permitió comprender que la infección por ZIKV y las consecuencias conexas suponen un problema de salud pública muy importante a largo plazo. En noviembre de 2016, la OMS consideró que el evento ya no constituía una ESPII, según se define en el RSI, aunque el virus y sus consecuencias seguían suponiendo un problema de salud pública importante y duradero, que exige respuesta continua.

Siguen sin conocerse muchos aspectos de la enfermedad y sus consecuencias, por lo que es necesario seguir investigando sostenidamente, como parte de un programa de trabajo a largo plazo. Entre otras complejidades, la OMS deberá ofrecer a los viajeros recomendaciones actualizadas, a medida que evoluciona la información sobre la naturaleza y duración de los riesgos relacionados con la infección por el virus de Zika (36). Para ello, es necesario contar con un sistema de vigilancia del virus que permita detectar la transmisión y la incidencia del ZIKV en las áreas afectadas.

El Comité de Emergencias de la OMS hizo hincapié en la necesidad de disponer de conocimientos científicos más sólidos sobre la epidemiología del ZIKV, los aspectos clínicos de la enfermedad y su prevención, recomendó nuevas líneas de investigación y volvió a destacar otras previamente iniciadas, con objeto de:

- comprender mejor los diferentes linajes virales, en particular, su reactividad e inmunidad cruzadas, así como sus implicaciones clínicas;
- evaluar los posibles factores coadyuvantes o de riesgo que pueden hacer más grave la enfermedad;
- entender mejor la evolución de la enfermedad en los niños con infección congénita, las mujeres embarazadas y otros niños y adultos;
- determinar la duración y ubicación de la persistencia vírica en los seres humanos y su repercusión en la transmisibilidad;
- establecer mejor el riesgo de infección y los modos de transmisión;
- evaluar la eficacia de instrumentos de lucha antivectorial y su viabilidad operativa, y
- continuar desarrollando medidas de prevención seguras y eficaces, por ejemplo, vacunas.

Finalidad y alcance

El presente documento tiene por objeto orientar, a largo plazo, la puesta en marcha de la vigilancia sostenible de la enfermedad por el virus del Zika en la fase posterior a la ESPII. El documento proporciona orientación general, aunque no exhaustiva, sobre las actividades de vigilancia, y está destinado principalmente a los países en los que se espera transmisión vectorial de ZIKV en la fase posterior a la ESPII; corresponderá a cada país adaptarla en función de su capacidad, contexto epidemiológico y características del sistema de salud. Se incluye también una breve descripción clínica de la enfermedad, sus manifestaciones neurológicas y el síndrome congénito por ZIKV, según la información disponible, con el objeto de guiar la sospecha clínica necesaria para la notificación de casos. También se proponen estrategias de vigilancia, definiciones de caso y procedimientos de detección y diagnóstico por laboratorio.

Si bien la guía se concentra mayormente en el ZIKV, introduce elementos para integrar su vigilancia con la de otras arbovirosis y enfermedades febriles exantemáticas y aborda el diagnóstico diferencial en el laboratorio.

Esta es una propuesta para poner en marcha en el ámbito nacional de cada país, que, según el modelo de organización, deberá ajustarse para las diferentes esferas del sistema de salud (local, regional/intermedio y nacional). Al igual que otros documentos técnicos, este deberá ser revisado y actualizado a medida que avanza el conocimiento sobre el tema.

Contexto de la vigilancia del Zika

El virus del Zika se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (especie *Stegomyia*); también se ha documentado la transmisión vertical, sexual y por transfusión sanguínea (21-33).

La detección del virus del Zika, junto con el resurgimiento de la fiebre amarilla en las Américas, ha cambiado el panorama epidemiológico de las arbovirosis. Actualmente, la carga de enfermedad por esa infección es compartida por los cuatro serotipos del virus del dengue, el virus del chikungunya y el virus del Zika, además de brotes por otros arbovirus, como los de Mayaro, del Nilo Occidental y la fiebre amarilla. Por ello, es necesario adaptar los sistemas de vigilancia, de modo que sean sostenibles y permitan optimizar el uso de los recursos. En consonancia con lo resuelto por los Estados Miembros en la Resolución CD55/16¹, se propone avanzar en la integración de la vigilancia del ZIKV con la de otras arbovirosis y articularla con los sistemas existentes de vigilancia de enfermedades febriles exantemáticas. Al mismo tiempo, se recomienda mantener y reforzar la vigilancia de las complicaciones de la infección por ZIKV, tanto del síndrome congénito como de las manifestaciones neurológicas.

Objetivos de la vigilancia

Según corresponda a la situación epidemiológica del país, la vigilancia permitirá contribuir al conocimiento de la enfermedad, sus complicaciones y secuelas, a fin de respaldar las medidas de prevención y contribuir al mejoramiento de la capacidad de los sistemas de salud y apoyo social para proporcionar cuidados integrales a las personas afectadas.

Por ello, los objetivos de la vigilancia deberán orientarse a:

- detectar tempranamente la introducción del virus o la presencia de conglomerados de casos;
- describir la tendencia y distribución de los casos de ZIKV según tiempo, lugar y persona;
- detectar eventos inusuales, por ejemplo, una presentación clínica diferente;
- detectar la aparición y distribución temporal de manifestaciones neurológicas, entre ellas, el síndrome de Guillen-Barré (SGB) y otras complicaciones neurológicas menos estudiadas, como mielitis y encefalitis aguda, cuya relación con el ZIKV está menos caracterizada;
- detectar la infección en poblaciones vulnerables, por ejemplo, mujeres embarazadas;
- detectar la aparición y monitorear la incidencia del síndrome congénito por ZIKV;
- detectar casos importados en una zona o territorio sin presencia del mosquito vector;
- contribuir a la identificación de nuevas manifestaciones clínicas del síndrome congénito, y
- ofrecer elementos para actualizar periódicamente las recomendaciones de la OMS a los viajeros.

¹ Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=35740&Itemid=270&lang=es.

Vigilancia de la enfermedad por virus del Zika

Esta enfermedad tiene varias complicaciones con respecto a los sistemas de vigilancia, entre ellas, la alta frecuencia de infección asintomática (11,37), por lo que las actividades de vigilancia deberán centrarse en la detección de casos sintomáticos. En los casos sintomáticos, no obstante, los signos y síntomas, tales como fiebre y exantema, son difíciles de distinguir de otros cuadros clínicos que integran la vigilancia, como los causadas por otros virus.

En la fase posterior a la emergencia, los países de las Américas deberían considerar incorporar la enfermedad por ZIKV a los sistemas de vigilancia ya existentes. La vigilancia de ZIKV requerirá la integración de información de distintas fuentes, según se describe en los párrafos siguientes.

A continuación, se describen los eventos que habría que vigilar como parte de la vigilancia del ZIKV. El anexo 1 resume los datos que se requieren para la vigilancia.

Eventos a vigilar

- Incidencia de la enfermedad por virus del Zika
- Síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas, como mielitis aguda o encefalitis asociadas con la infección por ZIKV
- Síndrome congénito asociado con la infección por ZIKV

El uso de sistemas de vigilancia capaces, ya existentes, contribuiría a la sostenibilidad de la vigilancia del ZIKV en las Américas, mientras se continúa recopilando información sobre las complicaciones. Dos sistemas de vigilancia existentes que deberían considerarse para integrar con la vigilancia de ZIKV son el del sarampión y rubéola y el de la vigilancia de arbovirus.

Vigilancia de la enfermedad por virus del Zika integrada con la vigilancia del sarampión y la rubéola

En 2012, la Conferencia Sanitaria Panamericana adoptó el Plan de acción para mantener la eliminación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en la Región de las Américas (Resolución CSP28/16)², que insta a los Estados Miembros a establecer y mantener un sistema de vigilancia de alta calidad. Como parte de dicho sistema, los países tendrían que llevar a cabo una serie de actividades para garantizar su sensibilidad, incluida la búsqueda activa de casos y la evaluación periódica de su desempeño mediante instrumentos normalizados.

La justificación para integrar la vigilancia de ZIKV a la del sarampión y la rubéola es que las manifestaciones clínicas de esas enfermedades son similares, lo cual llevó a que, en brotes pasados, algunos países y territorios detectaran, mediante sus sistemas de vigilancia de rubéola y sarampión, un aumento de casos exantemáticos, antes de haberse confirmado la circulación del ZIKV. Además del grado de consolidación

² Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18549&Itemid=270&lang=es
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7022&Itemid=39541&lang=es.

logrado por la vigilancia del sarampión y la rubéola, que incluye el análisis de laboratorio de todos los casos notificados y la evaluación periódica del desempeño, el sistema proporciona garantías de cobertura y sensibilidad adecuadas, con elementos para actualizar las recomendaciones de la OMS a los viajeros. En los periodos interepidémicos, en los que se requiere una mayor sensibilidad del sistema de vigilancia, esta modalidad permitirá incrementar la detección de casos sin sobrecargar el sistema de vigilancia.

Por lo anterior, se propone incorporar la enfermedad por ZIKV al algoritmo de laboratorio, una vez descartados los virus del sarampión y la rubéola, así como incluir la variable Zika en los sistemas informáticos de la Secretaría de la OPS y de los Estados Miembros.

En muchos países el sistema de vigilancia de sarampión y rubéola ya contempla la coordinación con la vigilancia de dengue, en cuanto al estudio de las muestras negativas para esos virus, lo cual también es pertinente para la vigilancia de la enfermedad por ZIKV.

Vigilancia integrada del virus del Zika con otras enfermedades arbovirales, como dengue y chikungunya

En 2016, a raíz de la emergencia generada por el brote de ZIKV, el Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud, mediante la Resolución CD55.R6³, aprobó la *Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales*. En esa Resolución, se instó a los Estados Miembros a fortalecer sus sistemas de vigilancia y promover un abordaje integrado de prevención y control de las arbovirosis. Actualmente, existe una definición de caso de la OPS/OMS para cada enfermedad, con elementos que se traslapan entre una y otra, como la presencia de exantema o dolor articular.

La vigilancia del ZIKV también podría incluirse en un sistema de vigilancia integrada de las arbovirosis con apoyo de laboratorio, para así monitorear conjuntamente la presencia de los distintos arbovirus.

Vigilancia etiológica del virus del Zika

Para los Estados Miembros que prefieran continuar con la vigilancia del ZIKV caso a caso, en la guía se propone una definición de caso y requisitos para la notificación afines a esa modalidad de vigilancia que se encuentran en el anexo 2. Esta modalidad de vigilancia revestirá mayor relevancia durante los periodos interepidémicos.

³ Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12276&Itemid=42078&lang=es.

Enfermedad por virus del Zika

Descripción clínica

Como toda enfermedad infecciosa, los factores determinantes de la enfermedad por ZIKV (ICD10: A92.8) son de carácter epidemiológico, viral (cepas o genotipos) o ligados al huésped, tales como edad, sexo y otros factores de riesgo de exposición al vector o de transmisión sexual. No hay pruebas de que haya diferencias en la gravedad de las manifestaciones clínicas según la vía de transmisión (por ejemplo, vectorial o sexual), excepto por la transmisión *in utero* que ocasiona la infección congénita. Por otra parte, dada la falta de una prueba de laboratorio precisa, práctica, rápida y económica para el diagnóstico definitivo de la infección por ZIKV cuando circulan otros flavivirus, a continuación se incluye la descripción clínica de los signos y síntomas, que será fundamental para la atención adecuada y el registro posterior de los casos por los equipos de vigilancia epidemiológica.

Incubación e inicio de las manifestaciones clínicas

Se estima que el período de incubación de la infección por ZIKV es, en promedio, de 3 a 14 días (35). Típicamente, la enfermedad se presenta con exantema maculopapular y cefalocaudal con o sin elevación de temperatura (< 38,5 °C). El exantema tiene una evolución cefalocaudal (cabeza, tronco y miembros superiores e inferiores). Una característica marcada del exantema es la presencia de prurito, que muchas veces interfiere con las actividades diarias del paciente e, incluso, dificulta el sueño. Con frecuencia, el exantema compromete la palma de las manos y la planta de los pies, donde constituye hiperemia palmar o plantar, aunque esto también se puede observar en otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, chikungunya) y no infecciosas (por ejemplo, enfermedad de Kawasaki). En la fase de convalecencia, podrá percibirse una descamación laminar de manos y pies. En los casos de infección por dengue, el exantema pruriginoso habitualmente surge después del quinto o sexto día de la enfermedad y marca su fin. En los casos de ZIKV, junto con el exantema, frecuentemente se observa hiperemia conjuntival no purulenta (11-30). Es menos frecuente observar adenopatía y adenomegalia, aunque los ganglios retroauriculares podrían verse afectados (38-39).

Compromiso articular y de otros sistemas

En una proporción de los casos habrá compromiso articular, habitualmente en forma de poliartralgia con edema periarticular, bilateral y simétrico. A diferencia de los casos de infección por CHIKV, en los casos de ZIKV el dolor tiende a ser menor y no incapacitante. Al examen físico se puede observar la presencia de un leve edema articular, aunque sin hiperemia ni calor local. Alrededor de una semana después del inicio de los síntomas, habrá una regresión del cuadro articular, aunque en unos pocos casos, el compromiso articular puede durar hasta 30 días y tener carácter recidivante en ese periodo. Las articulaciones de las manos y muñecas son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de las rodillas y los tobillos. No se observan casos con síntomas crónicos, como puede ocurrir en una proporción importante de los casos de CHIKV (18,52). También pueden presentarse otras manifestaciones, como cefalea, mialgia, náusea y vómitos. En las infecciones por ZIKV, los casos de alteración hemodinámica son raros en comparación con las formas graves de los casos de dengue.

Compromiso del sistema nervioso

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer durante la fase aguda de la infección o después de ella. El síndrome de Guillain-Barré es la complicación neurológica más frecuente⁴, que en una pequeña proporción de los casos se puede presentar como síndrome de Miller-Fisher y otras mononeuritis craneales menos conocidas. Otras manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por ZIKV incluyen encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielitis y alteraciones aisladas de los nervios craneales, como neuritis óptica (40-48). Estas manifestaciones se han descrito con menos frecuencia, pero es importante reconocerlas para proporcionar atención adecuada y mejorar el conocimiento sobre las diferentes manifestaciones neurológicas de la infección por ZIKV.

Diagnóstico diferencial

En el cuadro 1 se resume el diagnóstico diferencial de las infecciones por arbovirus y otras afecciones con signos y síntomas similares.

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de las arbovirosis con otras manifestaciones clínica similares*

Manifestación clínica	Diagnóstico diferencial
Enfermedades con erupción cutánea	Rubéola, sarampión, chikungunya, escarlatina, infección meningocócica, parvovirus, primo infección por VIH, toxicodermia, rickettsiosis, ehrlichiosis, enfermedad de Lyme
Enfermedades diarreicas	Rotavirus, enterovirus, otras infecciones entéricas
Enfermedades con manifestaciones neurológicas	Meningoencefalitis de otras etiologías, difteria, enterovirus, [#] neuromielitis óptica (Devic)
Fiebres hemorrágicas	Leptospirosis, fiebre hemorrágica brasileña, fiebre hemorrágica argentina, fiebre hemorrágica boliviana, fiebre amarilla, dengue grave y otras
Discrasias sanguíneas	Trastornos hematológicos proliferativos, alteraciones de la coagulación, paraproteinemias

* Adaptado de: Organización Panamericana de la Salud 2016. Instrumento para el diagnóstico y la atención de pacientes con sospecha de arbovirosis. Washington DC. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31448>.

Circulación de enterovirus D-68 y D-71 en la Región de las Américas, recientemente detectados en Estados Unidos y Argentina asociados a casos de parálisis flácida aguda.

Según indique la epidemiología local, el diagnóstico diferencial deberá incluir infecciones que se sabe que ocurren en el país, tales como paludismo, leptospirosis, fiebre tifoidea, tífus, hepatitis viral, sepsis, choque séptico, infección por hantavirus, leishmaniasis visceral, fiebre amarilla y otras arbovirosis (dengue y chikungunya, principalmente).

⁴ El SGB se ha descrito asociado al ZIKV bien en su forma desmielinizante clásica (polirradiculitis desmielinizante aguda) o en algunas de sus variantes electrofisiológicas (por ejemplo, la forma axonal motora pura).

Definiciones de caso (para la vigilancia integrada con sarampión y rubéola)



Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika (para la vigilancia integrada con sarampión y rubéola)

Paciente que presente fiebre o exantema

o

paciente en el que un trabajador de salud sospeche sarampión o rubéola.



Caso probable de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumple los criterios de caso sospechoso **y** presenta anticuerpos IgM anti-ZIKV, con resultados de laboratorio negativos para otros flavivirus endémicos.



Caso confirmado de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** cuente con confirmación de laboratorio de infección reciente por ZIKV, es decir, presencia de:

- ARN o antígeno del virus del Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, orina, sangre total, saliva, tejidos o líquido cefalorraquídeo [LCR])⁵ **o**
- anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos **y** prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT) para ZIKV a títulos ≥ 10 y sin títulos para otros flavivirus⁶ **o**
- en fallecidos⁷, detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia, fresco o en parafina con pruebas de hibridación in situ.

⁵ Con excepción de productos del embarazo, que se analizan más adelante.

⁶ Se realiza la prueba en muestras pareadas de casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos.

⁷ Que no correspondan a muerte fetal o aborto, que se discuten en la sección siguiente.

Diagnóstico por laboratorio de la infección por ZIKV



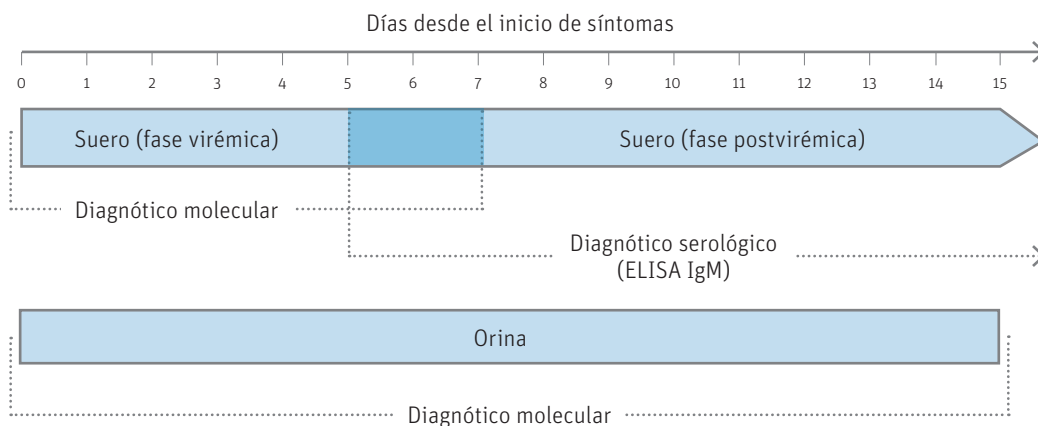
Detección virológica (algoritmos A y B)

Tipo de muestra: suero u orina (5 a 7 cc colectado en tubo sin aditivos)

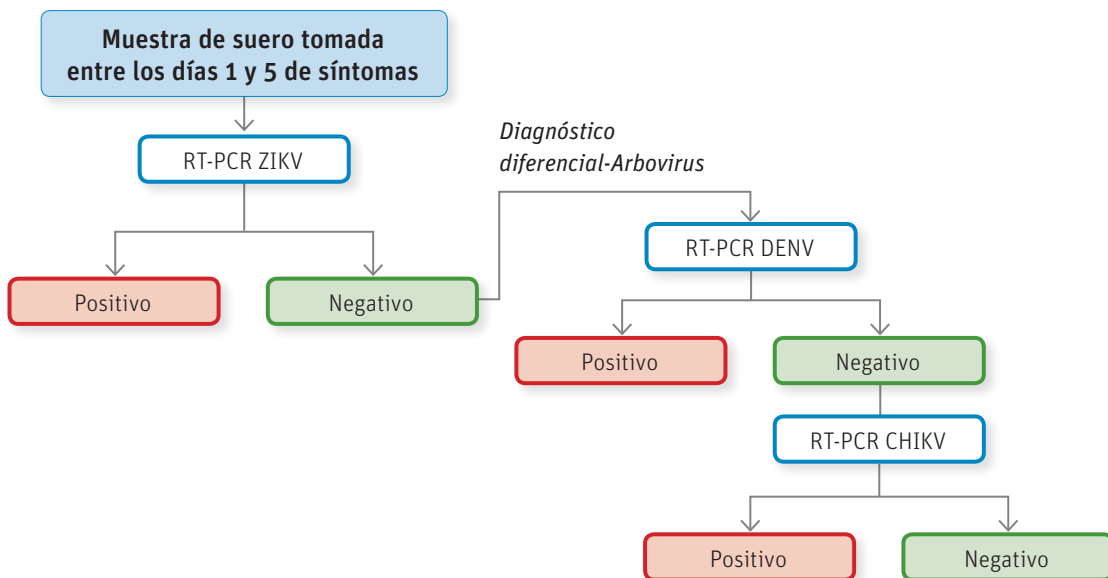
Si bien el periodo de viremia aún no está plenamente establecido, el virus se ha detectado con mayor frecuencia en suero hasta el quinto día de iniciados los síntomas y, en algunos casos, aún por más tiempo. Sin embargo, en orina, se ha podido detectar alta carga viral durante un tiempo prolongado después del inicio de los síntomas (49-52). Por ello, y para mejorar la sensibilidad del diagnóstico, se recomienda tomar muestra de suero simultáneamente con muestra de orina (se recomienda hasta el 15º día) para su procesamiento por RT-PCR(53) (Figura1). Sin embargo, se debe tener en cuenta que para el diagnóstico diferencial (DENV, CHIKV, etc.) el ensayo debe realizarse a partir de muestras de suero en fase aguda.

En una gran proporción de casos, los síntomas iniciales pueden pasar desapercibidos o los pacientes consultar tardíamente, con lo cual disminuye la posibilidad de tomar oportunamente muestras biológicas para el diagnóstico molecular.

Figura 1. Indicaciones para el diagnóstico, según día de inicio de los síntomas y tipo de muestra

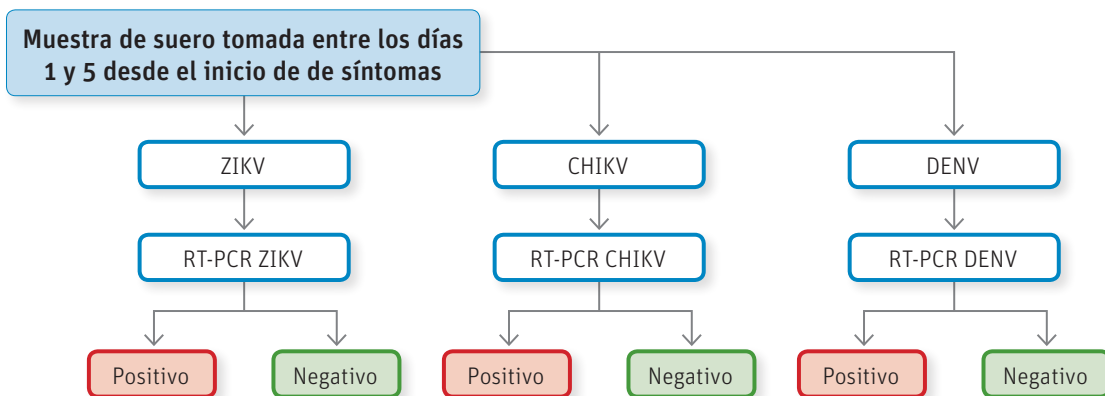


A. Algoritmo secuencial para pruebas virológicas con RT-PCR monoplex en casos con sospecha de infección por ZIKV en zonas donde circulan otros arbovirus*



*Dependiendo de la sospecha clínica y el perfil epidemiológico del área geográfica donde se detectó el caso, se recomienda incluir fiebre amarilla como parte del diagnóstico diferencial.

B. Algoritmo para pruebas virológicas con RT-PCR multiplex de casos con sospecha de infección por ZIKV en zonas donde circulan otros arbovirus





Detección serológica (algoritmo C)

Tipo de muestra: suero (5 a 7 cc colectado en tubo sin aditivos)

Para el diagnóstico serológico se recomienda la técnica de ELISA, que permite detectar anticuerpos IgM contra ZIKV a partir del sexto día de inicio de los síntomas. Sin embargo, se recomienda intentar la detección en muestras tomadas antes de seis días, si el resultado de la PCR es negativo.

El diagnóstico serológico a partir de una única muestra de suero en fase aguda es presuntivo, por lo que se recomienda tomar una segunda muestra una a dos semanas después de la primera, con el fin de mostrar seroconversión (negativo a positivo), incremento de cuatro veces o más del título de anticuerpos (con una prueba cuantitativa) o un resultado negativo que descarte la infección.

Si bien mediante la técnica de neutralización por reducción de placas se pueden detectar anticuerpos neutralizantes, se ha documentado reactividad cruzada con otros flavivirus, especialmente dengue y fiebre amarilla (53-55), pero la prueba es relativamente compleja y consume mucho tiempo. A la fecha, no hay pruebas comerciales validadas y aprobadas para detectar anticuerpos anti-ZIKV por PRNT, y es difícil conseguir los reactivos para ellas.

Interpretación de los resultados de la serología

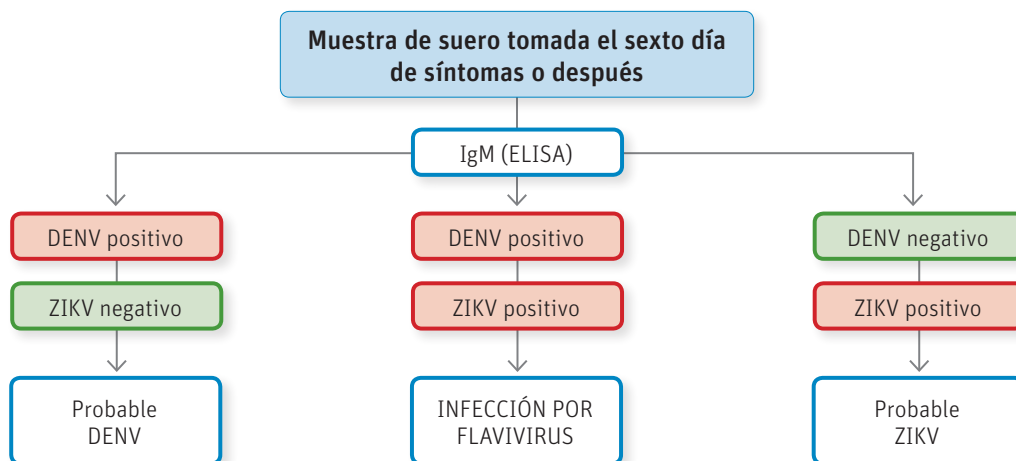
En infecciones primarias (primera infección con un flavivirus) se ha encontrado que los anticuerpos detectados en la segunda fase generalmente tienen menor probabilidad de reactividad cruzada con otros virus genéticamente relacionados. Sin embargo, el suero de individuos con historia de infección por otros flavivirus (especialmente virus del dengue y fiebre amarilla, incluido el virus vacunal) puede presentar fuerte reactividad cruzada en las pruebas serológicas. Esto se aplica tanto a la detección de IgM por ELISA como a la técnica de detección de anticuerpos neutralizantes por PRNT (54-58).

Por lo anterior y como parte del diagnóstico diferencial, se recomienda realizar en paralelo la determinación de IgM (ELISA) para dengue y Zika (y otros según el perfil epidemiológico del país) e interpretar los resultados como indica el algoritmo C, más adelante. Asimismo, dónde se encuentre disponible, la PRNT con diferentes flavivirus (según el perfil epidemiológico del país) permite complementar el diagnóstico de infección por ZIKV en aquellos casos con anticuerpos IgM anti-ZIKV. En general, se recomienda confirmar los casos con títulos de PRNT significativamente altos para ZIKV y sin títulos (< 10) para otros flavivirus. Los casos que presenten títulos para varios flavivirus solo podrán interpretarse como infección por flavivirus (52,58-60).

En los casos de infección por flavivirus, los criterios clínicos y epidemiológicos son fundamentales para interpretar los resultados. Por ejemplo, si se trata de un caso de síndrome de Guillain-Barré con resultado positivo a infección por flavivirus (DENV y ZIKV) habrá que tener en cuenta que el SGB posterior a una infección por DENV es inusual, por lo tanto, el resultado sería sugestivo de infección por ZIKV.

En los casos en que el ZIKV constituye la primera infección por flavivirus (por ejemplo, recién nacidos o en zonas donde no se ha descrito la circulación del virus del dengue u otros flavivirus), la detección de IgM (ELISA) o de anticuerpos neutralizantes tiende a ser relativamente específica y sugestiva de infección reciente por ZIKV.

C. Algoritmo para detección serológica de caso sospechoso de infección por ZIKV en zonas donde circulan otros arbovirus*



*Dependiendo de la sospecha clínica y del perfil epidemiológico de la zona geográfica donde se haya detectado el caso, se recomienda incluir fiebre amarilla como parte del diagnóstico diferencial.

Selección y conservación de las muestras

- Las muestras se mantendrán refrigeradas (4 °C a 8 °C) si se procesarán (o enviarán a un laboratorio de referencia) en un plazo de 48 horas.
- Las muestras se congelarán (- 10 °C a - 20 °C) si se procesarán pasadas las primeras 48 horas o en un plazo de no más de siete días.
- Las muestras se mantendrán congeladas (- 20 °C a - 70 °C) si se procesarán después de una semana. A esta temperatura la muestra se conserva adecuadamente por largos periodos.

Envío de las muestras por vía aérea al laboratorio de referencia

Al enviar muestras a los laboratorios de referencia, habrá que:

- garantizar la cadena de frío con hielo seco o, de no disponer de él, con geles refrigerantes (utilizar siempre triple empaque);
- enviar durante las primeras 48 horas de obtenida la muestra;
- embalar las muestras originales, etiquetarlas (si se utiliza hielo seco) y documentarlas como categoría B, y
- incluir siempre las fichas clínica y epidemiológica completas.

Vigilancia del síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad por ZIKV pueden aparecer durante la fase aguda o de convalecencia. Hasta el momento, el SGB se ha descrito como la complicación neurológica más frecuentemente asociada a la infección por ZIKV. Además del SGB, y tras el brote en las Américas, se han descrito otras complicaciones neurológicas graves asociadas a la infección por ZIKV (por ejemplo, encefalitis y mielitis). Sin embargo, la incidencia e impacto de esas otras manifestaciones neurológicas no se conocen bien en la actualidad. Desde un punto de vista electrofisiológico, el SGB se ha presentado como polineuropatía desmielinizante aguda o forma axonal motora. El SGB tiene numerosas variantes clínicas y electrofisiológicas que se describen con mayor detalle a continuación, entre ellas, el síndrome de Miller-Fisher (40,42,43,62-67).

Síndrome de Guillain-Barré

Descripción clínica del SGB y sus variantes

En su forma típica, el síndrome de Guillain-Barré se presenta como parálisis muscular distal y simétrica, ascendente y progresiva, subaguda, con ausencia de reflejos. En muchos casos puede estar precedido de historia de infección (62-64).

Se estima que la incidencia anual del SGB oscila entre 1,1 y 1,8 casos por 100.000 habitantes por año. En América del Norte y Europa, la enfermedad es más común entre adultos de sexo masculino y su incidencia aumenta de manera constante con la edad; la tasa de letalidad esperada, aun con un manejo adecuado, es de 5% (68).

Clínicamente, el SGB clásico constituye una parálisis flácida aguda, que puede afectar las cuatro extremidades, con o sin compromiso de los pares craneales. En la actualidad, el SGB se considera un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema nervioso periférico mediadas por mecanismos inmunológicos, que aparece particularmente después de infecciones. El SGB en su forma clásica es una polirradiculoneuritis desmielinizante aguda. Otras variantes clínicas incluyen el síndrome de Miller-Fisher (oftalmoplejía, ataxia y ausencia de reflejos miotáticos), formas de predominio disautonómico y otras variantes asimétricas o focales, como las paraparélicas, faríngeo-cervicobraquial y bulbar (62-66). Debido a la complejidad de las variantes, ante la sospecha clínica de SGB, se recomienda hacer una exploración neurológica sistemática, detallada y en profundidad, para detectar las formas atípicas que pueden estar subdiagnosticadas y, por lo tanto, subnotificadas.

En la forma clásica del SGB, la debilidad comienza distalmente en las extremidades inferiores y puede estar asociada a manifestaciones sensitivas. Los pacientes presentan dificultad para deambular, subir escaleras o levantarse de una silla. Posteriormente, la debilidad motora puede extenderse a los brazos. Pueden surgir alteraciones de la sensibilidad, como parestesias, disestesias o hipostesia. La presencia de dolor (neuropático, radicular o musculoesquelético) es común. A veces, el SGB puede progresar y afectar

los nervios faciales y producir compromiso bulbar y de la musculatura respiratoria. Aproximadamente un tercio de los pacientes precisa ingreso a unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones respiratorias y disautonomía (arritmias cardíacas o cambios de presión arterial) (66).

El diagnóstico del SGB se realiza en base a la presentación clínica y análisis neurológico (por ejemplo, electromiografía). El análisis de líquido cefalorraquídeo permite detectar disociación albúmino-citológica (incremento de proteínas en ausencia de pleocitosis⁸), hallazgo que contribuye a la certeza diagnóstica. En los primeros días de iniciados los síntomas neurológicos, podría no detectarse disociación albumino-citológica; su detección incrementa con el paso del tiempo y llega a 75% de los casos a las tres semanas.

Los estudios electrofisiológicos pueden ayudar en el pronóstico y la caracterización del subtipo de SGB (polirradiculoneuritis desmielinizante aguda; forma axonal motora aguda y la variante aguda sensitivo motora (62-67) (Anexo 3).

Se recomienda que un neurólogo u otro profesional de salud debidamente capacitado tome la historia clínica completa. La exploración neurológica debe incluir grado de alerta y de conciencia, signos meníngeos, pares craneales, función motora con tono muscular y reflejos miotáticos, modalidades sensitivas (táctil superficial y profunda, propiocepción y termoalgésica), equilibrio, coordinación y marcha. La evaluación del patrón y distribución del déficit motor y sensitivo es importante para diferenciar el SGB de otros problemas neurológicos, como síndromes medulares o del tronco encefálico. La historia clínica debe incluir información sobre enfermedades agudas y vacunación recientes, así como la progresión de los síntomas neurológicos.

SGB y ZIKV

En un estudio de casos y controles realizado a partir del brote en la Polinesia francesa, se pudo documentar la relación entre SGB e infección por ZIKV y se obtuvo información sobre las características clínicas y neurofisiológicas de los casos. Con base en los resultados de ese estudio, se estima que el riesgo de SGB es 0,24 por 1.000 infecciones por virus del Zika (o 1 caso por 4.000 infectados) (40).

Los casos de SGB asociados a ZIKV de la Polinesia francesa fueron descritos como forma axonal motora (40). Entre los de las Américas, sin embargo, se vio un predominio de la forma desmielinizante (polirradiculitis desmielinizante aguda), seguida de la forma axonal (47,69).

La atención del SGB en relación con la infección por ZIKV debe incluir tratamiento inmunoterapéutico (plasmáferesis o inmunoglobulinas), rehabilitación temprana, tratamiento del dolor, prevención de la trombosis venosa profunda y otros cuidados, como aspectos nutricionales, detección precoz de disautonomía y dificultad respiratoria, además del manejo de otras enfermedades concomitantes que pueda presentar el paciente.

⁸ En el contexto de disociación albúmino-citológica relacionada con el SGB, se considera pleocitosis cualquier recuento de leucocitos > 50/μl en LCR. Véanse las recomendaciones prácticas para la implementación de las guías de detección y atención al síndrome de Guillain-Barré relacionado con Zika en la Región de las Américas. Consenso de expertos. Octubre 2016. OPS/OMS. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=40289&lang=en.

Tanto la plasmaféresis como las inmunoglobulinas han mostrado ser eficaces en el tratamiento del SGB. Las indicaciones clínicas para su uso incluyen aquellos pacientes con SGB que presentan incapacidad de deambular sin apoyo dentro de las tres primeras semanas de iniciados los síntomas e, idealmente, en los primeros 14 días. Para recomendaciones más detalladas, véase http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=40289&lang=en.

La atención clínica de estos pacientes requiere de un sistema sociosanitario con servicios integrales para el cuidado de los enfermos agudos graves y programas adecuados de rehabilitación para el manejo de la discapacidad de los pacientes afectados por complicaciones neurológicas, entre ellos, los con síndrome de Zika congénito.

Otros síndromes neurológicos y ZIKV

Se han descrito otras manifestaciones neurológicas graves asociadas a la infección aguda con ZIKV, entre ellas, encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, encefalopatías con crisis epilépticas, mielopatía inflamatoria y alteraciones de los pares craneales (42,43,45,48). Sin embargo, en la actualidad, no se dispone de una caracterización clínica detallada ni de información epidemiológica suficiente acerca de la incidencia real de tales cuadros.

El diagnóstico de esas manifestaciones neurológicas requiere una evaluación clínica cuidadosa. Ante la sospecha de cuadros complejos o de presentación clínica inusual, se aconseja consultar a especialistas de referencia, teniendo en cuenta tanto la infección por virus del Zika como otras etiologías.

Dada la limitada caracterización de los casos de mielitis asociados a ZIKV, se recomienda realizar sistemáticamente resonancia magnética nuclear (RMN) de médula espinal para (i) describir si existe una afectación aislada de sustancia gris o sustancia blanca de la médula espinal y evaluar el edema circundante, (ii) evaluar la localización y extensión de la mielitis (lesión única o lesiones multifocales, número de segmentos afectados) y (iii) descartar otras causas de mielopatía (lesiones ocupantes de espacio, malformaciones arteriovenosas, tumores medulares, absceso epidural o espinal).

La encefalitis viral es un proceso inflamatorio secundario a la infección directa del tejido cerebral causada por diversos virus, que se ha descrito en asociación con la infección aguda por ZIKV. Sus síntomas incluyen fiebre, cefalea, fotosensibilidad, rigidez de la nuca, náusea y vómitos y, en los casos más graves, confusión, convulsiones, parálisis y coma.

Esporádicamente, se han notificado un síndrome mediado por la inmunidad, desmielinizante, postinfeccioso asociado a ZIKV, que se caracteriza por tetraplejía de inicio gradual, retención urinaria y disminución del nivel de conciencia, en los que la RMN detecta lesiones hiperdensas cerebrales y espinales múltiples (70,71).

En el anexo 4, se resumen dos cuadros clínicos con los principales hallazgos de los primeros casos de mielitis y encefalitis asociados a ZIKV descritos en la bibliografía científica (42,43).

Vigilancia

De acuerdo con los objetivos generales de la vigilancia del ZIKV de contribuir al conocimiento de las complicaciones asociadas a esa infección, a continuación se proponen los principales objetivos de la vigilancia de los síndromes neurológicos asociados a ZIKV:

- Conocer la incidencia, tendencia e impacto de las complicaciones neurológicas atribuibles a ZIKV.
- Determinar la proporción de los casos nuevos de SGB y sus variantes potencialmente atribuible a ZIKV.
- Investigar cualquier aumento de la incidencia de casos de SGB o de síndromes neurológicos que no puedan explicarse por otras causas.

Se espera que los resultados de la vigilancia respalden las medidas de prevención, tanto primarias como secundarias y terciarias, y contribuyan a mejorar la capacidad de los sistemas de salud para planificar y proporcionar cuidados integrales a las personas afectadas.

Se recomienda notificar al nivel de vigilancia correspondiente:

- todo aumento de la incidencia de casos de SGB y
- todos los casos de SGB en los que se haya confirmado infección por ZIKV. La información podrá actualizarse después de la notificación inicial.

En cuanto a la frecuencia de la notificación, se recomienda que sea semanal y que incluya el número total de casos de SGB hospitalizados en la semana anterior y, de ellos, el número de casos con sospecha o confirmación de infección por ZIKV.

Definiciones de caso – complicaciones neurológicas

Definición de caso – SGB

La OMS recomienda utilizar los criterios de Brighton (62,63) para la definición de caso del SGB en la vigilancia epidemiológica⁹. La certeza diagnóstica se clasifica en tres niveles (Cuadro 2), con base en los hallazgos clínicos al inicio del cuadro y la posibilidad de realizar análisis de líquido cefalorraquídeo y estudios neurofisiológicos.



Caso de SGB sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje reciente¹⁰ a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje reciente a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika

y que

presente los siguientes signos y síntomas (nivel 3 de los criterios de Brighton [véase el cuadro 2]):

- debilidad bilateral y flácida de los miembros **y**
- reflejos miotáticos disminuidos o ausentes en los miembros con debilidad **y**
- enfermedad monofásica; intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 horas y 28 días y fase posterior de meseta clínica **y**
- ausencia de otra causa que justifique la debilidad.



Caso de SGB con asociación confirmada a la infección por virus del Zika

Caso sospechoso de SGB asociado a la infección por virus del Zika **con** confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus del Zika.

⁹ El nivel de certeza diagnóstica de la clasificación de Brighton no debe considerarse un criterio para decidir el tratamiento.

¹⁰ El antecedente de viaje reciente es por un periodo más prolongado que en los casos de enfermedad por virus del Zika. En la Polinesia, los cuadros de SGB se iniciaron, en promedio, 6 días después (entre 4 y 10 días) del cuadro clínico de la infección.

Cuadro 2. Criterios de Brighton* para la definición de caso de síndrome de Guillain-Barré

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
Debilidad bilateral y flácida de los miembros y	Debilidad bilateral y flácida de los miembros y	Debilidad bilateral y flácida de los miembros y
reflejos miotáticos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad y	reflejos miotáticos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad y	reflejos miotáticos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad y
enfermedad monofásica, con intervalo de 12 horas a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior y	enfermedad monofásica, con intervalo de 12 horas a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior y	enfermedad monofásica, con intervalo de 12 horas a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior y
ausencia de otro diagnóstico para la debilidad y	ausencia de otro diagnóstico para la debilidad y	ausencia de otro diagnóstico para la debilidad.
disociación citoalbumínica (es decir, elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio) y cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/μL y	cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/μL (con o sin elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio) o bien estudios electrofisiológicos compatibles con SGB en caso de que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de los resultados	
Datos electrofisiológicos compatibles con SGB.		

LCR: líquido cefalorraquídeo.

* Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):33-43.

Definición de caso – mielitis

Para propósitos de vigilancia, se incluyen tanto los casos de mielitis flácida motora aguda como de mielitis transversa aguda infecciosa y postinfecciosa y cualquier mielopatía inflamatoria aguda.



Caso de mielitis en que se sospecha asociación a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika, en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas

y

que presente los siguientes signos y síntomas¹¹:

- debilidad motora aguda focal de una o varias extremidades con o sin síntomas o signos sensitivos asociados¹² **y**
- LCR con pleocitosis (> 5 leucocitos/mm³, ajustando la cifra de leucocitos por la presencia de hematíes — sustraer 1 leucocito por cada 500 hematíes) **y**
- RMN de médula espinal completa compatible con mielitis **y**
- ausencia de otra causa que justifique la debilidad¹³.



Caso de mielitis con asociación confirmada a la infección por virus del Zika

Caso sospechoso de mielitis asociado a la infección por virus del Zika **con** confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika.

¹¹ Adaptado de la definición de caso de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/hcp/case-definition.html>

¹² Son síntomas sensitivos asociados la presencia de parestesias que afectan una o varias extremidades; signos a la exploración: presencia de un nivel medular de hipoestesia o anestesia.

¹³ El estudio de LCR es crítico para la exclusión de otras etiologías, en especial, aquellas de carácter infeccioso, inflamatorio o desmielinizante.

Definición de caso – encefalitis

A los efectos de la vigilancia de las encefalitis asociadas a ZIKV y de esta definición de caso, tanto las encefalitis como las meningoencefalitis son notificables.



Caso de encefalitis en que se sospecha asociación a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas

y

- que presente los siguientes signos y síntomas¹⁴:
 - una combinación variable de diversos síntomas entre los que se incluyen fiebre, cefalea, fotosensibilidad, rigidez de la nuca, náusea y vómitos, **y**
 - episodio agudo de alteración de nivel de conciencia o de la conducta **o**
 - nueva crisis epiléptica **o**
 - nuevos signos neurológicos focales

y

- LCR con pleocitosis (> 5 leucocitos/mm³, ajustando la cifra de leucocitos por la presencia de hematíes — sustraer 1 leucocito por cada 500 hematíes) con elevación de proteínas y descenso de glucosa

y

- ausencia de otra causa que justifique la clínica¹⁵ documentada con prueba de neuroimagen (escáner o RMN).



Caso de encefalitis con asociación confirmada a la infección por virus del Zika

Caso sospechoso de encefalitis asociada a la infección por virus del Zika **con** confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika.

Tanto la mielitis como la encefalitis pueden definirse con base en los criterios de Brighton (Anexo 5). La

¹⁴ Adaptados de los criterios de la Asociación de Neurología Británica: Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. Journal of Infection, 2012, vol 64, 347-373. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(11\)00563-9/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(11)00563-9/abstract).

¹⁵ El estudio de LCR es crítico para excluir otras etiologías, entre ellas, herpes simple, varicela zóster, enterovirus y otras, en función de la epidemiología local. Las pruebas de neuroimagen excluirían lesiones ocupantes de espacio y causas vasculares, entre otras.

certeza diagnóstica se clasifica en tres niveles, con base en los hallazgos clínicos al inicio del cuadro y la posibilidad de realizar análisis de líquido cefalorraquídeo y estudios neurofisiológicos. Estos criterios fueron originalmente elaborados para detectar complicaciones de encefalitis o mielitis en la población infantil expuesta a nuevas vacunas, por lo que, cuando las definiciones de caso se aplican a las encefalitis y mielitis virales del adulto, su sensibilidad puede ser diferente.

Diagnóstico por laboratorio



Diagnóstico por laboratorio de ZIKV asociado a SGB y otras manifestaciones neurológicas

El diagnóstico de la infección por ZIKV de un paciente con SGB puede realizarse según los criterios descritos anteriormente para la enfermedad por ZIKV. Si se trata de un caso de SGB cuyo resultado se interpretó como infección por flavivirus (IgM DENV y ZIKV positivo, algoritmo C), ese resultado es altamente sugestivo de infección por ZIKV, dado que el SGB es mucho menos frecuente después de una infección por DENV. Sin embargo, por la persistencia potencial de anticuerpos IgM por muchos meses después de la infección, deben considerarse y descartarse otras causas de SGB antes de confirmar que el síndrome está asociado a una infección reciente por ZIKV.

Usualmente, la sospecha de un síndrome neurológico se da fuera del período de viremia. No obstante, se recomienda intentar la detección de ARN viral a partir de suero u orina mediante RT-PCR, así como la detección de anticuerpos IgM por ELISA en muestra de suero. De esos métodos, la detección en orina es la de mayor sensibilidad. Si bien un resultado positivo de RT-PCR es confirmatorio, un resultado negativo no descarta la infección por ZIKV.

También puede realizarse el análisis molecular (RT-PCR) y la detección de anticuerpos IgM (ELISA) contra ZIKV en muestra de LCR obtenida por indicación médica para el diagnóstico del síndrome neurológico y no exclusivamente para el diagnóstico de la infección por ZIKV (Anexo 6, Toma de muestras).

Otras manifestaciones neurológicas

Siempre que un paciente que resida o haya viajado a lugares donde haya ZIKV presente un cuadro clínico que afecte el sistema nervioso, habrá de considerarse la infección por ZIKV en el diagnóstico diferencial, al igual que en el caso de parejas sexuales de residentes o viajeros a zonas con circulación o sospecha de circulación de ZIKV que hayan tenido relaciones sexuales sin protección.

En estas complicaciones neurológicas diferentes del SGB, el análisis de LCR es particularmente importante para confirmar el diagnóstico de asociación con ZIKV con el mismo panel diagnóstico, serológico y de ensayos moleculares (véanse el algoritmo A, B y C, en páginas anteriores). Si bien se pueden detectar anticuerpos y el material genético viral a partir de LCR, no se ha documentado por cuánto tiempo desde el inicio de los síntomas pueden detectarse esos marcadores, por lo tanto, un resultado negativo no descarta la infección reciente por ZIKV.

Para los pacientes en los que se confirmen otras complicaciones neurológicas asociadas a una infección por ZIKV, se recomienda la misma modalidad de vigilancia y notificación que para el SGB.

Vigilancia del síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika

Al inicio de la emergencia de salud pública de importancia internacional relacionada con el ZIKV, en febrero de 2016, la Directora General de la OMS hizo hincapié en la necesidad de intensificar la vigilancia de la microcefalia asociada al ZIKV, y se recomendó establecer una definición de caso.

La rápida generación de datos probatorios a partir de investigaciones estimuladas por la emergencia llevó a ampliar el abordaje inicial, para incluir un conjunto de signos y síntomas de anomalías congénitas de recién nacidos de madres expuestas a infección por Zika que constituyen un síndrome (72-80).

La caracterización de ese síndrome es problemática, dada la poca especificidad del cuadro clínico de la infección, las brechas de conocimiento sobre sus manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad, así como de la definición de microcefalia, entre otros. En varios países, a esa dificultad se suman limitaciones relacionadas con la disponibilidad de instrumentos y técnicas apropiadas para medir la circunferencia craneal occipitofrontal o CCO (perímetro cefálico) y determinar precisamente la edad gestacional al nacer, así como la variabilidad del uso de referencias poblacionales para valorar las medidas antropométricas del recién nacido. La variación por sexo y edad gestacional de las medidas antropométricas, entre ellas la circunferencia craneal occipitofrontal, requieren referencias demográficas para su estandarización.

El éxito de la vigilancia del síndrome congénito del ZIKV depende de la aplicación de procedimientos operativos normalizados y de la participación activa del personal de salud.

Descripción clínica del síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika¹⁶

El síndrome descrito actualmente incluye la presencia de microcefalia con otros signos, tales como desproporción craneofacial y otras desproporciones antropométricas, cuero cabelludo redundante con rugosidades, colapso de la mollera, hipertonía o espasticidad, irritabilidad y crisis epilépticas (25,80). También presenta una variedad de alteraciones del sistema nervioso central y articulares (38,73-80,82,83).

En algunos casos, se comprobó la presencia de hipoplasia cerebral, así como hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso. A menudo hay presencia de calcificaciones cerebrales (principalmente corticales y subcorticales), así como alteraciones de los ventrículos cerebrales, anomalías de la fosa posterior y lisencefalia, anormalidades auditivas y visuales, tales como hipoacusia central, alteraciones pigmentarias focales de la retina y atrofia coriorretiniana, predominantemente en el polo posterior y especialmente en la mácula, e hipoplasia del nervio óptico (81,83,84,86).

¹⁶ Esta caracterización es preliminar y estará sujeta a cambios, a medida que surja nueva información.

El compromiso articular entre los recién nacidos puede ser grave y posiblemente secundario al compromiso del sistema nervioso central. Tal daño varía desde pie equinovaro, hasta malformaciones graves de manos y pies (artrogriposis) (80,81,83).

También se ha notificado un aumento del número de abortos espontáneos y muertes fetales, en los que los fetos presentaban otras alteraciones asociadas a la infección por ZIKV que aún no se comprenden, como hipoplasia pulmonar (87-89).

Microcefalia

La microcefalia se define como circunferencia occipitofrontal por debajo de -2 desviaciones estándar de la media de la población de referencia, según edad y sexo.

Las referencias del Estudio Internacional de Crecimiento Fetal y de Prematuros (Intergrowth 21st)¹⁷ otorgan mayor precisión a la evaluación de la microcefalia en los recién nacidos prematuros o a término. Por tanto, se recomienda que los países adopten esta nueva referencia. Para utilizarla correctamente, se requiere contar con datos fidedignos sobre la edad gestacional (a partir de la ecografía del primer trimestre de embarazo o fecha de la última menstruación).

Ante un recién nacido a término sin información fiable sobre la edad gestacional, se recomienda utilizar las referencias del Estudio Multicéntrico de la OMS sobre el Patrón de Crecimiento¹⁸. Para medir la CCO, se recomienda usar la cinta elaborada por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) y que los servicios de salud subrayen la importancia de medir y registrar la CCO de todos los recién nacidos.

Objetivos de la vigilancia del síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

Los principales objetivos de la vigilancia del síndrome congénito posiblemente asociado a ZIKV son:

- Establecer la línea de base y monitorear la prevalencia al nacer de ese síndrome y su tendencia, con la microcefalia u otras afecciones asociadas como eventos trazadores.
- Investigar cualquier aumento de la prevalencia al nacer de casos de microcefalia y otras afecciones asociadas.
- Detectar e investigar todos los casos nuevos de malformaciones congénitas (incluida la microcefalia) que no se expliquen por otras causas conocidas.
- Detectar la presencia de infección en los recién nacidos de embarazadas que hayan sido incorporadas al seguimiento por haberseles detectado virus del Zika.

¹⁷ Disponible en: https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/articles/newbornsize.pdf.

¹⁸ <http://www.who.int/childgrowth/mgrs/es/>.

RECOMENDACIONES

Para el diseño y puesta en marcha de un subsistema de vigilancia de síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika y con base en la experiencia obtenida en los países de la Región, se recomienda:

- utilizar un subsistema existente o diseñar un subsistema *ad hoc*, específicamente para detectar abortos o muertes fetales y recién nacidos con síndrome congénito en lugares con riesgo de circulación del virus del Zika. Tal subsistema deberá sustentarse con las fuentes de información existentes (registros, datos de hospitales de referencia y otros);
- integrar ese subsistema al sistema de vigilancia del país y habilitar una base de datos –como parte del sistema de información en uso– en la que se pueda recopilar la información que se genere y acceder a ella;
- en países donde la vigilancia corriente no permita seguir la tendencia de la incidencia de la microcefalia, establecer o reforzar la vigilancia basada en eventos. Para ello se requiere sensibilizar y guiar el trabajo de ecografistas, obstetras y neonatólogos de hospitales maternoinfantiles, sobre la notificación de los casos que cumplen los criterios de microcefalia;
- definir *a priori* los instrumentos de recolección de datos, el procedimiento y circulación de la notificación, la consolidación de las bases de datos y el plan de análisis. También habrá que definir la forma de difundir la información (soporte, estructura, contenido, frecuencia) y los cuadros que se producirán, que habrán de ser claros, uniformes a lo largo del tiempo y dirigidos a la comunicación de riesgo;
- planificar el control de calidad de los datos (incompletos, faltantes, incorrectos, duplicados). Generar protocolos de revisión de los datos y su control diario, ya sea de manera automatizada o manual, y
- definir los elementos que permitan identificar los casos, garantizando su carácter confidencial.

Síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika

Definiciones de caso



Caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika

Recién nacido vivo que presente

- microcefalia: medida de la circunferencia craneal occipitofrontal por debajo de - 2 desviaciones estándar a las 24 horas de nacer, según referencias estandarizadas¹⁹ según edad gestacional y sexo **o**
- alguna malformación congénita del sistema nervioso central **y** cuya madre, durante el embarazo, haya tenido
 - antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika **o**
 - relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika.



Caso de síndrome congénito probablemente asociado a la infección por virus del Zika

Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika

y

- presente alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras causas conocidas posibles **o**
- cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.



Caso de síndrome congénito confirmado de estar asociado a la infección por virus del Zika

Recién nacido vivo, de cualquier edad gestacional, que cumpla los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika **y** en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus del Zika, independientemente de la detección de otros agentes.

¹⁹ Estudio Internacional de Crecimiento Fetal y de Prematuros (Intergrowth 21st). Disponible en: https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/articles/newbornsize.pdf.

En países con presencia de vectores del ZIKV o arbovirus, podría ampliarse la vigilancia a otras malformaciones congénitas descritas anteriormente (especialmente del sistema nervioso central, auditivas y visuales), que podrían estar asociadas a la infección por ZIKV y estudiar en esos casos la presencia del agente causal.

Observación

La medición de la circunferencia craneal occipitofrontal debe realizarse o confirmarse a las 24 horas del nacimiento. Si el alta se da antes de las 24 horas, la CCO habrá de medirse antes de la salida de la unidad de salud. La CCO se volverá a medir, preferiblemente, durante la primera semana de vida, como parte del control de desarrollo y crecimiento del niño. Esta información se enviará al servicio de vigilancia local. Si la medida se toma después de la primera semana, es necesario usar las tablas de referencia del crecimiento correspondiente a la edad y el sexo.

Al medir el perímetro cefálico, hay que evitar el redondeo a centímetros y registrar siempre un decimal.

Diagnóstico por laboratorio



Diagnóstico por laboratorio de infección por virus del Zika asociado a síndrome congénito

El diagnóstico de infección por ZIKV en mujeres embarazadas puede hacerse según los criterios indicados anteriormente. Además, como ya se ha descrito para la transmisión vertical de la infección, es importante dar seguimiento estricto, tanto a la madre como al recién nacido (25,39,73,75-77,80-81,83-85).

En la infección intrauterina por ZIKV el material genético viral puede detectarse por un periodo prolongado mediante técnicas moleculares (50). Por esa razón, se recomienda tratar de detectar el virus en el suero, tanto del recién nacido como de la madre, o del cordón umbilical o la placenta (véase el anexo 6, cuadro 6.2). Cuando se use suero del cordón, habrá que extremar las precauciones para evitar contaminar la muestra con sangre materna. Sin embargo, la oportunidad de la detección molecular en estos casos es baja, por lo cual las pruebas serológicas son sumamente importantes. Dado que la posibilidad de que el recién nacido haya tenido una infección anterior por flavivirus es baja, la detección de anticuerpos IgM contra ZIKV en suero constituye un hallazgo importante al momento de inferir infección intrauterina.

También puede realizarse el análisis virológico (RT-PCR) y la detección de anticuerpos IgM (ELISA) contra ZIKV en muestra de LCR obtenida por indicación médica para el diagnóstico del síndrome congénito y no exclusivamente para el diagnóstico de la infección por ZIKV (véase el anexo 6).

Cuando se sospeche infección congénita, se recomienda realizar los exámenes de laboratorio para determinar la presencia de infección congénita por citomegalovirus, herpes simplex, rubéola, VIH, toxoplasmosis y sífilis. Las pruebas de detección de infección intrauterina por virus del Zika están en desarrollo.

Aborto o muerte fetal asociado a la infección por virus del Zika

Definiciones de caso



Aborto o muerte fetal con sospecha de asociación a infección por virus del Zika

Producto de un aborto o muerte fetal²⁰ de una gestante que

- haya presentado exantema durante el embarazo **y**
- tenga antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika **o**
- haya tenido, durante el embarazo, relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika.



Aborto o muerte fetal con confirmación de asociación a la infección por virus del Zika

Todo caso sospechoso en el que se confirme la infección por virus del Zika en muestras de sangre u orina de la gestante o puérpera o en tejidos del producto del embarazo.

Diagnóstico por laboratorio



Diagnóstico por laboratorio de infección por virus del Zika asociado a aborto o muerte fetal indicativos de infección congénita

En casos de aborto o muerte fetal, en lo posible, debe obtenerse una muestra de suero para detectar anticuerpos IgM (ELISA) y, en cualquier caso, garantizar la toma de una muestra de tejido (cerebro, riñón, hígado o diferentes cortes de tejido indiferenciado). Asimismo, se recomienda analizar paralelamente muestras de suero de la madre para determinar la presencia de anticuerpos IgM. Por otra parte, si se dispone de una muestra de líquido amniótico (obtenida por indicación médica para el diagnóstico de otros síndromes), puede utilizarse para la detección molecular por RT-PCR (véase el anexo 6).

²⁰ Según las definiciones en uso en el país.

Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito

Definiciones de caso

A fin de contribuir a la descripción de las diversas complicaciones causadas por la infección por ZIKV *in utero*, se propone incluir la vigilancia de los eventos de transmisión vertical, aun cuando el recién nacido sea aparentemente sano.



Sospecha de transmisión vertical del virus del Zika, sin síndrome congénito

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que no cumpla los criterios de la definición de caso sospechoso de síndrome congénito asociado a virus del Zika **y** cuya madre haya sido clasificada como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por ZIKV durante el embarazo.



Caso de probable transmisión vertical, sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso sospechoso de infección por ZIKV de transmisión vertical **y** en cuya muestra desangre del cordón se haya detectado IgM anti-ZIKV por ELISA o ARN del virus por RT-PCR.



Caso confirmado de transmisión vertical, sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso sospechoso de infección por virus del Zika de transmisión vertical **y** en cuya muestra de suero se haya detectado IgM anti-ZIKV por ELISA. Cuando se disponga de un resultado positivo de ARN del virus por PCR, podría tratarse de transmisión perinatal y no vertical, en cuyo caso se recomienda un segundo análisis por serología.



Anexos

Anexo 1.

Vigilancia de Zika: datos básicos para la notificación de casos

A continuación, se describen los datos básicos que se recomienda obtener para la vigilancia y notificación de la enfermedad por virus del Zika. Estos se pueden complementar y adaptar a los requerimientos específicos de cada país.

Estos datos pueden formar parte de una modalidad de vigilancia universal caso a caso, aunque también pueden ser adaptados cuando el sistema de vigilancia sea integrado o basado en síndromes. La oportunidad de la notificación será definida por cada país, según su situación epidemiológica. Es importante que cada país tenga en cuenta los requerimientos de notificación definidos por el RSI.

Sección 1: Información general

Identificación de paciente

- Identificador único
- Nombre completo*
- Edad
- Sexo
- Dirección*
- Teléfono*
- Correo electrónico*

*Información que deben obtener y retener las autoridades locales de salud y no retransmitir a las autoridades nacionales. La información enviada a las autoridades nacionales de salud debe estar vinculada por un identificador único.

Diagnóstico

- Enfermedad por virus del Zika (sospechoso/probable/confirmado)
- SGB asociado a infección por virus del Zika (sospechoso/confirmado)
- Otras complicaciones neurológicas asociadas a infección por el ZIKV, como mielitis, encefalitis (sospechoso/confirmado).
- Síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika (sospechoso/ probable/confirmado).
- Aborto o muerte fetal asociado a infección por virus del Zika (sospechoso/confirmado)
- Transmisión vertical de virus Zika sin síndrome congénito (sospechoso/probable/confirmado)

Identificación del notificador: nombre, datos de contacto: teléfono, correo electrónico; establecimiento que notifica.

Sección 2: Información pertinente al diagnóstico notificado (considérese la sección correspondiente)

Enfermedad por virus del Zika

- Fecha de inicio de la enfermedad
- Factor de riesgo
 - Residente de área con sospecha o circulación de ZIKV/viajero/pareja sexual
- Clasificación inicial del caso (sospechoso/probable/confirmado)
- Características del paciente:
 - Embarazada: Sí No; semana de gestación: _____
 - Hospitalizado: Sí No Lugar: _____
 - Fallecido: Sí No
- Diagnóstico de laboratorio
 - RT-PCR: tipo de muestra (suero, sangre, orina); resultado (positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada). Fecha de toma de muestra (día/mes/año).
 - Serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (suero); resultado (positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada). Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada Sí No; resultado (positivo, negativo, pendiente).
 - Fallecidos: detección molecular del genoma viral en tejido de autopsia Sí No pendiente no realizada. Detección específica de antígeno viral en tejido de autopsia por prueba inmunohistoquímica.

Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por virus del Zika

- Factor de riesgo
 - Residente de área con sospecha o circulación de ZIKV/viajero/pareja sexual
- Fecha de inicio de síntomas neurológicos
- Clasificación según criterios de Brighton (1/2/3)
- LCR: número de leucocitos, proteínas (mg/dl), glucosa (mg/dl)
- Estudios electrofisiológicos (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía axonal motora aguda, neuropatía axonal sensorial)
- Antecedente de exantema Sí No; fecha (día/mes/año): _____
- Clasificación Inicial del caso (sospechoso/confirmado)
- Características del paciente:
 - Embarazada Sí No; semana de gestación: _____
 - Hospitalizado Sí No; establecimiento: _____
 - Fallecido Sí No

- Enfermedad concomitante:
VIH Sí No; diabetes Sí No; afección autoinmune Sí No; otra
-

■ Diagnóstico de laboratorio

- RT-PCR: tipo de muestra (suero, sangre, orina, LCR); resultado positivo, negativo, pendiente o no realizada. Fecha de toma de la muestra (día/mes/año) _____
- Serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (suero, LCR); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada Sí No; resultado (positivo, negativo, pendiente).

Otras manifestaciones neurológicas asociadas a infección por virus del Zika

a) Mielitis

- Factor de riesgo.
 - Residente de área con sospecha o circulación conocida de ZIKV/vector/viajero/pareja sexual
 - Fecha de inicio de síntomas neurológicos
 - Cumple los criterios de notificación de mielitis confirmada: Sí No
 - RMN Sí No; fecha (día/mes/año); localización (cervical/torácica/lumbar); número de segmentos medulares afectados
 - Antecedente de exantema Sí No; fecha (día/mes/año) _____
 - Clasificación inicial del caso (sospechoso/confirmado)
 - Características del paciente:
 - Embarazada Sí No (semana de gestación): _____
 - Hospitalizado sí/no; establecimiento: _____
VIH Sí No; diabetes Sí No; afección autoinmune Sí No; otra
-
- Enfermedad concomitante:
VIH Sí No; diabetes Sí No; afección autoinmune Sí No; otra
-

Diagnóstico de laboratorio

- RT-PCR: tipo de muestra (suero, sangre, orina, LCR); resultado positivo, negativo, pendiente o no realizada. Fecha de toma de muestra (día/mes/año)
- Serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (suero, LCR); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada Sí No; resultado (positivo, negativo, pendiente).

b) Encefalitis/meningoencefalitis aguda

- Factor de riesgo.
 - Residente de área con sospecha o circulación de ZIKV/viajero/pareja sexual
- Fecha de inicio de síntomas neurológicos
- Cumple los criterios para la notificación de encefalitis: Sí No
- LCR: número de leucocitos, proteínas (mg/dl), glucosa (mg/dl)
- Antecedente de exantema Sí No; fecha (día/mes/año) _____
- Clasificación inicial del caso (sospechoso/confirmado)
- Características del paciente:
 - Embarazada Sí No (semana de gestación) _____
 - Hospitalizado Sí No; establecimiento _____
 - Fallecido Sí No
 - Enfermedad concomitante: VIH Sí No; diabetes Sí No; afección autoinmune Sí No; otra _____
- Diagnóstico de laboratorio
 - RT-PCR: tipo de muestra (suero, sangre, orina, LCR); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra (día/mes/año)
 - Serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (suero, LCR); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada Sí No; resultado (positivo, negativo, pendiente).

c) Otras formas menos frecuentes: encefalomiелitis aguda diseminada, neuropatías craneales y encefalopatía con o sin crisis epilépticas

Notificar como casos individuales, para conocer la incidencia de estas formas neurológicas.

Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

- Producto del embarazo: (nacido vivo/muerte posnatal)
- Identificación del recién nacido, edad gestacional, sexo, peso al nacer, talla al nacer
- Información de la gestante
 - Factor de riesgo. Residente en zona con presencia del vector/viajero/pareja sexual
 - Antecedente de exantema Sí No; fecha (semana o trimestre de gestación) _____
 - Embarazo a término Sí No
 - Fecha de fin del embarazo (día/mes/año) _____
- Clasificación inicial del síndrome congénito (sospechoso/probable/confirmado)
 - Microcefalia Sí No; perímetro cefálico en centímetros (redondear a un decimal) _____
 - Calcificaciones intracraneales Sí No sin información; detectadas en el período prenatal/al nacimiento/después del nacimiento

- Otra alteración morfológica intracraneal Sí No sin información; detectadas en el período prenatal/al nacimiento/después del nacimiento
- Otras malformaciones congénitas Sí No; ¿Cuáles?: _____
- Apoyo diagnóstico y pruebas de laboratorio
 - RT-PCR: tipo de muestra (suero, sangre del cordón, orina, LCR, líquido amniótico); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra: (día/mes/año)
 - serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (suero, LCR, líquido amniótico); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra (día/mes/año). Prueba de neutralización realizada Sí No; resultado (positivo, negativo, pendiente)
 - autopsia clínica Sí No
 - Histopatología: tipo de muestra (tejido de _____). Resultado (positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada). Fecha de toma de muestra (día/mes/año)

Aborto o muerte fetal asociado a infección por virus del Zika

- Condición final del producto (aborto/muerte fetal)
- Información del producto de gestación: edad gestacional en semanas, peso (en gramos)
- Información de la gestante
 - factor de riesgo. Residente de área con presencia del vector/viajero/pareja sexual
 - antecedente de exantema de la gestante Sí No; fecha (semana o trimestre gestación)
 - fecha de fin del embarazo (día/mes/año)
- clasificación inicial del caso (sospechoso/confirmado)

Apoyo diagnóstico y pruebas de laboratorio

Gestante:

- RT-PCR: tipo de muestra: (suero, sangre, orina); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra
- Serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (suero, LCR, líquido amniótico); resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de muestra. Prueba de neutralización realizada Sí No; resultado (positivo, negativo, pendiente)

Producto del embarazo:

- RT-PCR: tipo de muestra: (tejido, sangre). Resultado (positivo, negativo, pendiente o no realizada). Fecha de toma de muestra (día/mes/año) _____
- Autopsia clínica Sí No
- Histopatología: tipo de muestra (tejido de: _____); resultado (positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada); fecha de toma de muestra (día/ mes/año) _____

Transmisión vertical de virus del Zika sin síndrome congénito

- Condición final del producto (nacido vivo/muerte perinatal)
- Identificación del recién nacido: edad gestacional, sexo, peso al nacer, talla al nacer
- Información de la gestante:
 - factor de riesgo. Residente de área con sospecha o circulación de ZIKV/viajero/pareja sexual
 - clasificación del caso de Zika de la madre (sospechoso/probable/confirmado)
 - momento del cuadro clínico de Zika (semana o trimestre de gestación) _____
 - embarazo a término Sí No
 - fecha de fin del embarazo (día/mes/año) _____
- Clasificación inicial de la transmisión vertical (sospechoso/probable /confirmado)
 - otras anomalías congénitas distintas del síndrome congénito Sí No
¿Cuáles?: _____
- Apoyo diagnóstico y pruebas de laboratorio
 - RT-PCR: tipo de muestra (sangre del cordón, suero, LCR, líquido amniótico). Resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de la muestra.
 - serología IgM anti-Zika: tipo de muestra (sangre del cordón, suero, LCR, líquido amniótico), resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de la muestra. Prueba de neutralización realizada Sí No Resultado positivo, negativo o pendiente.
 - autopsia clínica Sí No
 - histopatología – tipo de muestra (tejido de _____). Resultado positivo, negativo, pendiente o prueba no realizada. Fecha de toma de la muestra (día/mes/año)

Anexo 2.

Definiciones de caso

Para la vigilancia integrada con sarampión y rubéola

Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika

Paciente que presente fiebre o exantema

o

Paciente en el que un trabajador de salud sospeche sarampión o rubéola

Caso probable de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** presente anticuerpos IgM anti-ZIKV, con resultados de laboratorio negativos para otros flavivirus endémicos.

Caso confirmado de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** cuente con confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika, es decir, presencia de:

- ARN o antígeno del virus del Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, orina, saliva, tejidos o sangre total, LCR²¹) **o**
- anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos **y** prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT) para ZIKV a títulos ≥ 10 y sin títulos para otros flavivirus²² **o**
- en fallecidos²³, detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia, fresco o en parafina con pruebas de hibridación in situ.

Para la vigilancia etiológica de la enfermedad por virus del Zika

Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika

Paciente que presente exantema* y dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- fiebre, generalmente $\geq 38,5$ °C
- conjuntivitis (no purulenta/ hiperémica)
- artralgias
- mialgia
- edema periarticular

* *habitualmente maculopapular y pruriginoso*

²¹ Con excepción de productos del embarazo, que se analizan más adelante.

²² Se realiza la prueba en muestras pareadas de casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos.

²³ Que no correspondan a muerte fetal o aborto, que se discuten en la sección siguiente.

Caso probable de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso y presente también anticuerpos IgM anti-ZIKV, sin hallazgos de laboratorio que indiquen infección por otros flavivirus.

Caso confirmado de enfermedad por virus del Zika

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso **y** cuente con confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika, es decir, presencia de:

- ARN o antígeno del virus del Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, orina, saliva, tejidos o sangre total, LCR) **o**
- anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos **y** prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT) para ZIKV a títulos ≥ 10 y sin títulos para otros flavivirus²⁴ **o**
- en fallecidos²⁵, detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia fresco o en parafina con pruebas de hibridación in situ.

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Caso de SGB sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje reciente²⁶ a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje reciente a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika

y que

presente los siguientes signos y síntomas (nivel 3 de los criterios de Brighton), véase cuadro 2:

- debilidad bilateral y flácida de los miembros **y**
- reflejos miotáticos disminuidos o ausentes en los miembros, con debilidad **y**
- enfermedad monofásica; intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 horas y 28 días y fase posterior de meseta clínica **y**
- ausencia de otra causa que justifique la debilidad.

Caso de SGB confirmado de estar asociado a infección por virus del Zika

Caso sospechoso de SGB asociado a la infección por virus del Zika **con** confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika.

²⁴ Se realiza la prueba en muestras pareadas de casos probables con anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos.

²⁵ Que no correspondan a muerte fetal o aborto, que se discuten en la sección siguiente.

²⁶ Se debe considerar que el antecedente de viaje reciente es por un periodo más prolongado que en los casos de enfermedad por virus del Zika. En la Polinesia, los cuadros de SGB se iniciaron, en promedio, 6 días después (entre 4 y 10 días) del cuadro clínico de la infección.

Otros síndromes neurológicos asociados a la infección por virus del Zika

a) Mielitis asociada a la infección por virus del Zika

Para propósitos de vigilancia, se incluyen tanto los casos de mielitis flácida motora aguda como los de mielitis transversa aguda infecciosa y postinfecciosa y cualquier mielopatía inflamatoria aguda.

Caso de mielitis en que se sospecha asociación a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas

y

que presente los siguientes signos y síntomas²⁷:

- debilidad motora aguda focal en una o varias extremidades, con o sin síntomas sensitivos asociados **y**
- LCR con pleocitosis (> 5 leucocitos/mm³, ajustando la cifra de leucocitos por la presencia de hematíes— sustraer 1 leucocito por cada 500 hematíes) y
- RMN de médula espinal completa compatible con mielitis **y**
- ausencia de otra causa que justifique la debilidad²⁸.

Caso de mielitis con asociación confirmada a la infección por virus del Zika

Caso sospechoso de mielitis asociada a la infección por virus del Zika **con** confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika.

b) Encefalitis asociada a la infección por virus del Zika

A efectos de la vigilancia epidemiológica, se consideran notificables con esta definición tanto los casos de encefalitis como los de meningoencefalitis asociados a ZIKV.

²⁷ Adaptado de la definición de caso de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Definición de casos de mielitis. Disponible en: <http://bit.ly/2FZQsP6>.

²⁸ El estudio de LCR es crítico para la exclusión de otras etiologías, en especial aquellas de carácter infeccioso, inflamatorio o desmielinizante.

Caso de encefalitis en que se sospecha asociación a la infección por virus del Zika

Paciente

- con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas **o**
- que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas

y

- que presente los siguientes signos y síntomas:²⁹
 - presencia de una combinación variable de diversos síntomas entre los que se incluyen fiebre, cefalea, fotosensibilidad, rigidez de nuca, náusea y vómitos **y**
 - episodio agudo de alteración de nivel de conciencia o de la conducta **o**
 - nueva crisis epiléptica **o**
 - nuevos signos neurológicos focales

y

- LCR con pleocitosis (> 5 leucocitos/mm³, ajustando la cifra de leucocitos por la presencia de hematíes — sustraer 1 leucocito por cada 500 hematíes) con elevación de proteínas y descenso de glucosa **y**
- ausencia de otra causa que justifique la clínica³⁰ documentada con prueba de neuroimagen (escáner o RMN).

Caso de encefalitis con asociación confirmada a la infección por virus del Zika

Caso sospechoso de encefalitis asociada a la infección por virus del Zika, **con** confirmación de laboratorio de infección reciente por virus del Zika.

²⁹ Adaptados de los criterios de la Asociación de Neurología Británica: *Management of suspected viral encephalitis in adults*. Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. Journal of Infection, 2012, vol 64, 347-373

³⁰ El estudio de LCR es crítico para la exclusión de otras etiologías, entre ellas virus del herpes simplex y varicela zóster, enterovirus y otras, en función de la epidemiología local. Las pruebas de neuroimagen excluirían lesiones ocupantes de espacio, causas vasculares, entre otras.

Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika

Caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika

Recién nacido vivo que presente

- microcefalia: medida de circunferencia craneal occipitofrontal por debajo de -2 desviaciones estándar a las 24 horas de nacer, según referencias estandarizadas³¹ según edad gestacional y sexo **o**
- alguna malformación congénita del sistema nervioso central **y** cuya madre, durante el embarazo, haya tenido
 - antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika **o**
 - relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika.

Caso de síndrome congénito probable de estar asociado a infección por virus del Zika

Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika **y**

- presente alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras causas conocida posibles **o**
- cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.

Caso de síndrome congénito confirmado de estar asociado a infección por virus del Zika

Recién nacido vivo, de cualquier edad gestacional, que cumpla los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por virus del Zika **y** en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus del Zika, independientemente de la detección de otros agentes.

³¹ Estudio Internacional de Crecimiento Fetal y de Prematuros (Intergrowth 21st). Disponible en: https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/articles/newbornsize.pdf.

Aborto o muerte fetal asociado a la infección por virus del Zika

Aborto o muerte fetal con sospecha de asociación a infección por virus del Zika

Producto de un aborto o muerte fetal³² de una gestante que

- haya presentado exantema durante el embarazo **y**
- tenga antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika **o**
- haya tenido, durante el embarazo, relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con circulación o sospecha de circulación del virus del Zika.

Aborto o muerte fetal con confirmación de asociación a infección por virus del Zika

Todo caso sospechoso en el que se confirme la infección por virus del Zika en muestras de sangre u orina de la gestante o puérpera o en tejidos del producto del embarazo.

Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito

Caso con sospecha de transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito

Recién nacido vivo, de cualquier edad gestacional, que no cumpla los criterios de la definición de caso sospechoso de síndrome congénito asociado al virus del Zika **y** cuya madre se haya clasificado como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por ZIKV durante el embarazo.

Caso de probable transmisión vertical, sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso sospechoso de infección por ZIKV de transmisión vertical **y** en cuya muestra de sangre del cordón se haya detectado IgM anti-ZIKV por ELISA o ARN del virus por RT-PCR.

Caso confirmado de transmisión vertical, sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso sospechoso de infección por virus del Zika por transmisión vertical **y** en cuya muestra de suero se haya detectado IgM anti-ZIKV por ELISA. Cuando se disponga de un resultado positivo de ARN del virus por RT-PCR, podría tratarse de transmisión perinatal y no vertical, por lo tanto, se recomienda un segundo análisis por serología.

³² Según las definiciones en uso en el país.

Anexo 3.

Aproximación diagnóstica al síndrome de Guillain-Barré

Hallazgos clínicos indispensables

- debilidad progresiva de extremidades
- hiporreflexia o arreflexia*

* Aproximadamente 10% de los pacientes con SGB pueden presentar reflejos miotáticos normales o aumentados y su valoración depende del examinador.

Hallazgos clínicos sugestivos

- progresión rápida de la sintomatología, estabilización del déficit en menos de 4 semanas (90%)
- simetría relativa
- síntomas sensitivos y motores*
- afectación de pares craneales (más frecuentemente facial bilateral)
- disfunción autonómica (arritmia cardíaca, en especial taquicardia, fluctuaciones bruscas y significativas de la presión arterial, como hipotensión ortostática e hipertensión arterial, síntomas vasomotores) que puede ser fluctuante
- inicio de la recuperación tras 2 a 4 semanas de estabilización

*Algunos síntomas sensitivos y parestesias distales pueden estar presentes en el SGB e incluso pueden preceder a la aparición del déficit motor.

Laboratorio (líquido cefalorraquídeo)

Disociación albúmino-citológica (incremento de la concentración de proteína en ausencia de pleocitosis en LCR)*.

*La detección de una pleocitosis >50 células/mm³ sugiere un proceso inflamatorio infeccioso, como mielitis, encefalomielitis, encefalitis, meningoencefalitis o meningitis, que forman parte del diagnóstico diferencial.

Otros estudios sugeridos

- estudios serológicos para VIH
- otros análisis de laboratorio que puedan indicar otras etiologías, en función de la epidemiología local y la sospecha clínica (esquistosomiasis, *Campylobacter jejunii*, difteria, enterovirus, citomegalovirus, arbovirus, etc.)

Estudio electrofisiológico

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda:

- disminución de las velocidades de conducción motora
- latencia motora distal prolongada
- aumento de la latencia de la onda F
- bloqueos de conducción
- dispersión temporal

Forma axonal:

- ausencia de hallazgos electrofisiológicos sugestivos de desmielinización

Hallazgos que ofrecen dudas sobre el diagnóstico de SGB

- asimetría marcada y persistente de la debilidad motora
- alteración inicial o persistente del control de esfínteres
- pleocitosis (>50 leucocitos /mm³ en LCR) o presencia de linfocitos polimorfonucleares
- presencia de nivel sensitivo medular (sugestivo de mielitis y otras patologías medulares)

Hallazgos que descartan el diagnóstico de SGB

- historia de exposición a neurotóxicos (organofosforados, metales pesados, disolventes y otros)
- alteración del metabolismo de las porfirinas
- historia de infección diftérica reciente
- diagnóstico definitivo de poliomielitis
- diagnóstico de botulismo

Diagnóstico diferencial de un síndrome clínico de debilidad rápida y progresiva

- Mielopatías

El síndrome de parálisis flácida aguda constituye un diagnóstico diferencial con el SGB y puede deberse a numerosas causas. Para el abordaje diagnóstico de una mielopatía, se recomiendan la exploración neurológica, el análisis de LCR y (de ser posible) los estudios de neuroimagen (en especial la resonancia magnética de médula espinal).

En años recientes, se han descrito brotes de parálisis flácida aguda asociada a diversos enterovirus, especialmente en adultos jóvenes y niños. Por lo tanto, ante la sospecha de infección por enterovirus, se recomienda tomar un hisopado nasofaríngeo para detectar rinovirus/enterovirus, particularmente en niños y personas jóvenes.

- Otros cuadros inflamatorios del sistema nervioso central

Las encefalitis, encefalomiелitis aguda diseminada, meningitis o el síndrome compresivo/inflamatorio/isquémico de tronco encefálico pueden presentarse con cuadros de compromiso motor.

Todo paciente que presente alteración del nivel de la conciencia, crisis epilépticas sintomáticas y signos de afectación del tronco encefálico deberá ser evaluado mediante estudios adicionales de neuroimagen (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear). Tras la prueba de neuroimagen, una vez que se haya excluido una lesión ocupante de espacio y ante la sospecha de un proceso inflamatorio del sistema nervioso central, se recomienda realizar punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo.

Raíces nerviosas y nervios periféricos

Difteria, porfiria, parálisis hipocalémica, neuropatía del paciente crítico.

Unión neuromuscular

Miastenia gravis, botulismo.

Músculo

Polimiositis y otras miopatías inflamatorias, rabdomiólisis aguda, miopatía del paciente crítico

Anexo 4.

Cuadros clínicos con los principales hallazgos de los primeros casos de mielitis y encefalitis asociados a ZIKV

Cuadro clínico 1 – Mielitis asociada a ZIKV – resumen de caso (42)

Mujer adolescente, 15 años de edad. Guadalupe.

Manifestaciones clínicas: inicio con cefalea frontal, conjuntivitis no purulenta y dolor en brazo izquierdo. Una semana después, presentó nivel sensitivo y debilidad motora en pierna y brazo izquierdos.

Neuroimagen: en la resonancia magnética nuclear (RMN) de médula espinal se observó edema y áreas de alteración de la señal a nivel cervical y torácico.

Diagnóstico de ZIKV: RT-PCR positivo en suero, orina y LCR a los 9 días del inicio de los síntomas.

Evolución y tratamiento: se administraron dosis altas de corticoides, con respuesta clínica favorable y evidencia de mejoría en la neuroimagen.

Cuadro clínico 2 – Meningoencefalitis resumen de caso (43)

Hombre, 81 años de edad. Francia.

Manifestaciones clínicas: 10 días después de regresar de un viaje en el Pacífico, inició un cuadro con fiebre, alteración del estado de conciencia y paresia del miembro superior derecho.

Neuroimagen: la RMN de encéfalo mostró áreas hiperintensas en sustancia blanca subcortical.

LCR: pleocitosis neutrofílica moderada, leve aumento de proteínas y glucosa normal.

Diagnóstico de ZIKV: RT-PCR positivo y cultivo viral positivo a partir de LCR el primer día del ingreso hospitalario.

Evolución y tratamiento: tratamiento de soporte. Mejoría progresiva y recuperación cognitiva completa a los 38 días de ingreso. Leve paresia residual (4/5) en el brazo izquierdo.

Anexo 5.

Criterios de Brighton para la definición de caso de mielitis y encefalitis

Cuadro 5.1. Criterios de Brighton para la definición de caso de mielitis (89)

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
<p>Demostración de inflamación aguda de la médula espinal (\pm meninges) por histopatología</p>	<p>Mielopatía (desarrollo de disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a la médula espinal, que incluye debilidad de la neurona motora superior o inferior, nivel sensorial, disfunción intestinal o de la vejiga o ambos, disfunción eréctil)</p> <p>Y</p> <p>Dos o más de los siguientes indicadores sugestivos de inflamación de la médula espinal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), 2. pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm^3 en niños >2 meses de edad; >5 leucocitos/mm^3 en niños < 2 meses de edad), 3. neuroimagen que muestran inflamación aguda (\pm meninges) o desmielinización de la médula espinal. 	<p>Mielopatía (desarrollo de disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a la médula espinal, que incluye debilidad de la neurona motora superior o inferior, nivel sensorial, disfunción intestinal o de la vejiga o ambos, disfunción eréctil).</p> <p>Y</p> <p>Uno de los siguientes indicadores sugestivos de inflamación de la médula espinal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), 1. pleocitosis en LCR (> 5 leucocitos/mm^3 en niños >2 meses de edad; >15 leucocitos/mm^3 en niños < 2 meses de edad), 1. neuroimagen que muestra inflamación aguda (\pm meninges) o desmielinización de la médula espinal.

Cuadro 5.2. Criterios de Brighton para la definición de caso de encefalitis (89)

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
<p>Demostración de inflamación aguda del parénquima del sistema nervioso central (\pm meninges) por histopatología.</p>	<p>Encefalopatía (por ejemplo, nivel de conciencia deprimido o alterado, letargo o cambio de personalidad que dura más de 24 h),</p> <p>Y</p> <p>Uno o más de los siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución o ausencia de respuesta al ambiente, definida según la respuesta a ruidos fuertes o estímulos dolorosos; 2. disminución o ausencia de contacto visual; 3. respuesta ausente o incompatible con estímulos externos, 4. disminución de la capacidad de vigilia, 5. convulsiones asociadas con pérdida de conciencia. <p>O BIEN</p> <p>Hallazgos focales o multifocales atribuibles al sistema nervioso central, incluidos uno o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. signos corticales focales (entre otros, afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical); 2. alteración de los pares craneales; 3. defecto(s) del campo visual; 4. presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, hociqueo o succión); 5. debilidad motora, ya sea difusa o focal, más a menudo focal; 6. alteraciones sensoriales, ya sean positivas o negativas, nivel sensorial; 7. alteración de los reflejos tendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría refleja); 8. disfunción cerebelosa, incluidos ataxia, disimetría, nistagmo cerebeloso. <p>Y</p> <p>DOS O MÁS de los siguientes indicadores de inflamación del SNC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fiebre (temperatura ≥ 38 °C); pleocitosis en LCR (> 5 leucocitos/m^3 en niños > 2 meses de edad; > 15 leucocitos/mm^3 en niños < 2 meses de edad); 2. hallazgos del EEG compatibles con encefalitis o 3. neuroimágenes compatibles con encefalitis. 	<p>Encefalopatía (por ejemplo, nivel de conciencia deprimido o alterado, letargo o cambio de personalidad que dura más de 24 h),</p> <p>Y</p> <p>Uno o más de lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. respuesta disminuida o ausente al ambiente, definida según la respuesta a ruidos fuertes o estímulos dolorosos; 2. disminución o ausencia de contacto visual; 3. respuesta ausente o incompatible con estímulos externos; 4. disminución de la capacidad de vigilia, 5. convulsiones asociadas con pérdida de conocimiento. <p>O BIEN</p> <p>Hallazgos focales o multifocales atribuibles al sistema nervioso central, incluidos uno o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. signos corticales focales (entre otros: afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical) 2. alteración de los pares craneales 3. defecto(s) del campo visual; 4. presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, reflejo de hociqueo o succión); 5. debilidad motora, ya sea difusa o focal, más a menudo focal; 6. alteraciones sensoriales, ya sean positivas o negativas, nivel sensorial; 7. alteración de los reflejos tendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría refleja), 8. disfunción cerebelosa, incluyendo ataxia, disimetría, nistagmo cerebeloso. <p>Y</p> <p>Uno de los siguientes indicadores de inflamación del SNC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fiebre (temperatura ≥ 38 °C), pleocitosis en LCR (> 5 leucocitos/mm^3 en niños > 2 meses de edad; > 15 leucocitos/mm^3 en niños < 2 meses de edad); 2. hallazgos del EEG compatibles con encefalitis; 3. neuroimágenes compatibles con encefalitis.

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central;

Anexo 6. Indicaciones para toma y conservación de muestras, según prueba de laboratorio

Cuadro 6.1. Muestras para la vigilancia y el diagnóstico de ZIKV asociado a síndrome de Guillain-Barré y otras manifestaciones neurológicas

Muestra	Días tras inicio de síntomas	Cantidad	Medio de transporte	Condiciones de transporte	Conservación >1 semana	Ensayo de laboratorio
Suero	1 a 5	3-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Suero	5 a 7	3-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR + ELISA IgM
Suero	7 en Adelante	3-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	ELISA IgM
Orina	1 a 15	3-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
LCR*		0,5 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR + ELISA IgM

* Por indicación médica para diagnóstico de enfermedad neurológica.

Cuadro 6.2. Muestras para diagnóstico de ZIKV asociado a síndrome congénito o casos fatales

Muestra	Cantidad	Medio de transporte	Condiciones de transporte	Conservación >1 semana	Ensayo de laboratorio
Suero de la madre	3-7 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Sangre de cordón	3-7 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Placenta	3 x 3 cm (aprox.)	Formol tamponado	4 °C – TA*	4 °C – TA*	Inmunohistoquímica
Placenta	3 x 3 cm (aprox.)	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Cordón umbilical (tejido)	3 x 3 cm (aprox.)	Formol tamponado	4 °C – TA*	4 °C – TA*	Inmunohistoquímica
Cordón umbilical (tejido)	3 x 3 cm (aprox.)	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Suero recién nacido	0,5-1 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
LCR recién nacido[#]	0,5 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Sangre total de la madre	3-7 mL	EDTA, otros	4 / 8 °C	4 °C	Bioquímica, otros
Sangre total recién nacido	2-5 mL	EDTA, otros	4 / 8 °C	4 °C	Bioquímica, otros
Tejido^{§§§}	3 x 3 cm (aprox.)	Formol tamponado	4 °C – TA*	4 °C – TA*	Inmunohistoquímica
Tejido^{§§§}	3 x 3 cm (aprox.)	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR

* Temperatura ambiente.

Por indicación médica por sospecha de síndrome neurológico.

§ Casos fatales: cerebro, hígado, riñón, otros.

Referencias

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep;46(5):509–20. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)
2. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *J Immunol.* 1952 Aug;69(2):223–34.
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954 Mar;48(2):139–45.
4. Robin Y, Mouchet J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1975 May-Jun;68(3):249–58.
5. Dick GW. Zika virus pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep; 46(5):521–34.
6. Simpson DI. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964 Jul;58(4):335–8. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(64\)90201-9](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(64)90201-9) PMID:14175744
7. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infection of man in Nigeria, 1964–1970. *Ann Trop Med Parasitol.* 1975 Mar;69(1):49–64.
8. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979 Oct;83(2):213–9.
9. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman T. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(3):389–93.
10. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol.* 2016;161(3):665–8.
11. Duffy MR, Chen TH, 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;360(24):2536–43.
12. Yee-Sin Leo. Zika virus has arrived in Singapore. *Lancet Infect Dis.* 2016 Dec;16(12):1317–9.
13. Duong V, Dussart P, Buchy P. Zika virus in Asia. *Int J Infect Dis.* 2017 Jan;54:121–8. doi: 10.1016/j.ijid.2016.11.420.
14. Salehuddin AR, Haslan H, Mamikutty N, Zaidun NH, Azmi MF, Senin MM, et al. Zika virus infection and its emerging trends in Southeast Asia. *Asian Pacific J Trop Med.* 2017 Mar;10(3):211–9.
15. The Singapore Zika Study Group. Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 May; 17(8):813–21
16. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica, 7 de mayo de 2015, Washington, DC. OPS/ OMS, 2015.
17. Daudens-Vaysse E, Ledrans M, Gay N, Ardillon V, Cassadou S, Najioullah F, et al. Zika emergence in the French Territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, November 2015 to February 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jul;21(28):30285.
18. Cardoso CW, Paploski I, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva M, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015 Dec;21(12):2274–76.
19. Diaz-Quinonez JA, Lopez-Martinez I, Torres-Longoria B, Vasquez-Pichardo M, Cruz-Ramirez W, Ramirez-Gonzalez JE. Evidence of the presence of the Zika virus in Mexico since early 2015. *Virus Genes.* 2016 Dec;52(6):855–7.

20. Ikejezie J, Shapiro CN, Kim J, Chiu M, Almiron M, Ugarte C et al. Zika virus transmission — Region of the Americas, May 15, 2015–December 15, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017 Mar;66(12):329–34. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6612a4>.
21. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):552.
22. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich B, Travassos da Rosa A, Haddow A, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011 May;17(5):880–2.
23. 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*. 2016;21(8):30148.
24. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster A, Fischer M, et al. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission — continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar;65(8):215–6.
25. 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*. 2014 Apr;19(13).
26. D'ortenzio E, Matheron S, Lamballerie J, Hubert B, Piorkowski , Maquart M , et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *N Engl J Med*. 2016 Jun;374(22):2195–8.
27. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to male transmission of Zika virus – Texas, January 2016. *MMWR Mob Mortal Wkly Rep*. 2016 Apr;65(14):372–4.
28. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Guillou-Guillemette H, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet*. 2016 Jun;387(10037):2501.
29. Frank C, Cadar D, Schlaphof A, Neddersen N, Günther S, Schmidt- Chanasit J, Tappe D. Sexual transmission of Zika virus in Germany, April 2016. *Euro Surveill*. 2016 Jun;21(23):30252.
30. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017 May;23(5):296–305.
31. 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*. 2014 Apr 10, 19(14). Erratum in: *Euro Surveill*. 2014;10(19):15.
32. Motta I, Spencer B, Cordeiro da Silva S, Arruda M, Dobbin J, Gonzaga Yet al. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. *Engl J Med* 2016 Sep;375(11):110–3. doi: 10.1056/NEJMc1607262
33. Nogueira ML, Estofotele C, Terzian A, Mascarin do Vale E, da Silva RC, da Silva RF et al. Zika virus infection and solid organ transplantation: a new challenge. *Am J Transplant* 2017 Mar;17(3):791-5.
34. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016 Mar;387(10023):1051. pii:S0140-6736(16)00624-3.
35. Krow-Lucal ER, Biggerstaff BJ, Staples JE. Estimated incubation period for Zika virus disease. *Emerg Infect Dis*. 2017 May;23(5):841-5.
36. Organización Mundial de la Salud. Preparación y Respuesta ante Emergencias. Información para quienes viajan a países afectados por el virus del Zika. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/es/>
37. Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G, Favre A, et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill*. 2017 Nov;22(44):17-00102.
38. Weitzel T, Cortes C. Zika virus infection presenting with postauricular lymphadenopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Aug 3;95(2):255–6.

39. Brasil P, Pereira J, Moreira M, Ribeiro Nogueira R, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016 Dec; 375(24):2321-34 Preliminary Report.
40. Cao-Lorreau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1531-39.
41. Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al; GBS Zika Working Group. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(9) 30154.
42. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016 Apr;387(10026):1481.
43. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S et al. A. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016 Apr. 374(16):1595-6
44. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Zika - Actualización Epidemiológica - 24 de febrero de 2016. Washington, DC. OPS/OMS, 2016.
45. Soares C, Brasil P, Carrera RM, Sequeira P, de Filippis AB, Borges VA et al. Fatal encephalitis associated with Zika virus infection in an adult. *Journal of Clinical Virology*. 2016 Oct; 83: 63-65.
46. dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhuesa A, Ramon P, de Oliveira WK et al. Zika virus and the Guillain-Barré syndrome – case series from seven countries. *N Engl J Med* 2016 Oct;375(16):1598–601.
47. Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango J, Zea-Vera A, González-Manrique G Vargas J, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016 Oct; 375(16):1513-23.
48. Nascimento OJM, Frontera JA, Amitrano DA, Filippis AB, da Silva IRF. Zika virus-infection-associated acute transient polyneuritis. *Neurology*. 2017 Jun;88(24):2330-2.
49. Gourinat A, 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.
50. Center for Disease Control and Prevention. Guidance for U.S. laboratories testing for Zika virus infection. Atlanta: CDC; 2017 May. Available at: <https://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>.
51. Mansuy JM, Mengelle C, Pasquier C, Chapuy-Regaud S, Delobel P, Martin-Blondel G, et al. Zika virus infection and prolonged viremia in whole-blood specimens. *Emerg Infect Dis*. 2017 May;23(5):863–5.
52. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec;63(12):1584–90.
53. Lanciotti R, Kosoy O, Laven J, Velez J, Lambert A, Johnson A, 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.
54. Hayes E. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1347–50.
55. Collins MH, McGowan E, Jadi R, Young E, Lopez CA, Baric RS, et al. Lack of durable cross-neutralizing antibodies against Zika virus from dengue virus infection. *Emerg Infect Dis*. 2017 May;23(5):773–81.
56. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Medicine*. 2016 Apr;374(16):1552–83.
57. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 May;65(21):543-6.
58. van Meer MPA, Mogling R, Klaasse J, Chandler FD, Pas SD, van der Eijk AA, et al. Re-evaluation of routine dengue virus serology in travelers in the era of Zika virus emergence. *J Clin Virol*. 2017 Jul;92:25–31.

59. Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol* 2000 May 1;38(5):1823–6.
60. Hunsperger E, Yoksan S, Buchy P, Nguyen V, Sekaran S, Enria D, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis*. 2014 Oct;8(10):436–40.
61. Martelli CMT, Castanha P, Cortes F, Rodrigues L, Marques ET, Eder M. High levels of exposure of Zika and Dengue infections detected using plaque reduction neutralization assay in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2016 Dec;53:15.
62. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):537–44. doi: 10.1038/nrneuro.2014.138. Epub 2014 Jul 29. Review. Erratum in: *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):612.
63. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):33–43.
64. Organización Mundial de la Salud. Identificación y tratamiento del síndrome de Guillain-Barré en el contexto del brote de virus de Zika. Orientación provisional. 25 de febrero de 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.4.
65. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21–4.
66. Van der Meché FG, van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;45(3):133–9.
67. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug;388(10045):717–27.
68. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: a systematic literature review. *Neuroepidemiol*. 2009;32(2):150–63.
69. Ferreira da Silva IR, Frontera J, Filippis AMB, Nascimento OJ, RIO_GBS_ZIKV Research Group. Neurological complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol*. 2017 Oct;74(10):1190–8.
70. Niemeyer B, Niemeyer R, Borges R, Marchiori E. Acute disseminated encephalomyelitis following Zika virus infection. *Eur Neurol*. 2017;77(1-2):45–56.
71. Brito Ferreira ML, Antunes de Brito CA, Moreira ÁJP, de Moraes Machado M, Henriques-Souza A, Codeiro MT, et al. Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis and encephalitis associated with Zika virus infection in Brazil: detection of viral RNA and isolation of virus during late infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Nov;97(5):1405–9.
72. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England J Medicine*. 2016 Mar;374(10):951–8.
73. 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*. 2016 May, 387(10033):2125–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00651-6.
74. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, 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* 2016 Mar;65(9):242–7. doi: 10.15585/mmwr.mm6509e2
75. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika virus infection among US pregnant travelers — August 2015– February 2016. *MMWR* 2016 Mar 4;65(8):211–4.
76. Hawaii Department of Health-DOH News release: Hawaii Department of health receives confirmation of Zika infection in baby born with microcephaly [accessed 2 March 2016]. Available at: <http://governor.hawaii.gov/>

- newsroom/doh-news-release-hawaii-department-of-health-receives-confirmation-of-zika-infection-in-baby-born-with-microcephaly/.
77. Butler D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature*. 2016 Mar 10;531(7593):153.
 78. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – Reviewing the evidence for causality. *N Eng J Med*. 2016 May;374(20):1981–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs1604338>
 79. 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 Genetics*. 2017 April;173(4):841–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.38170>
 80. Oliveira Melo A, Malinge G, Ximenes R, Szejnfeld P, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis A. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan;47(1):6–7.
 81. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med*. 2016 Jun;374(22):2142–51.
 82. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika virus infection and stillbirths: a case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 25;10(2):e0004517.
 83. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan;65(3):59–62.
 84. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016 Jan;387(10015):228.
 85. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016 Feb;79(1):1–3.
 86. 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;134:529–35.
 87. van der Eijk AA, van Genderen PJ, Verdijk RM, Reusken CB, Mogling R, van Kampen JJA, et al. Miscarriage associated with Zika virus infection. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(10):1002–4.
 88. Pomar L, Malinge G, Ville Y, Rousset D, Hcini N, Pomar C, Jolivet A, Lambert V. Association between Zika virus and fetopathy – a prospective cohort study in French Guyana. *Ultrasounds in Obst Gynecol*. 2017 June;49(6):729–36.
 89. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5771–92. Epub 2007 May 11.



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037, EUA
Tel: +1 (202) 974-3000
www.paho.org



ISBN 978-92-75-32019-8



9 789275 320198 >