

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

15.02. 2016

Introducción

La infección por el virus Zika se transmite por mosquitos del género *Aedes*. Cursa de forma asintomática en el 75-80% de los casos o bien produce una enfermedad leve, sin embargo, recientemente se han descrito cuadros neurológicos y anomalías congénitas asociadas a infecciones por este virus. Hasta 2007 solo se habían notificado casos esporádicos en algunos países de África y Asia. No obstante, en la última década se ha expandido a nuevos territorios dando lugar a brotes epidémicos en varias islas del Pacífico, y durante el año 2015 se ha detectado transmisión autóctona del virus en varios países de América Latina.

El virus Zika pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Fue aislado por primera vez en 1947 en monos Rhesus, en el bosque Zika, en Uganda(1). Desde su descubrimiento, numerosos estudios epidemiológicos, serológicos y entomológicos han confirmado la circulación del virus en varios países africanos y asiáticos (2)(3), y más recientemente en Oceanía, en el Pacífico (4)(5)(6)(7). El virus se transmite por la picadura del mosquito *Aedes*, relacionado también con la transmisión de los virus de dengue y chikungunya. Numerosas especies pertenecientes al género *Aedes* pueden actuar como vectores del virus. Un estudio en Gabón confirmó virus Zika en *Ae. albopictus* durante un brote de enfermedad en 2007 (8). En Asia se ha detectado el virus en mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (9)(10)(11). En la región del Pacífico están presentes varios mosquitos del mismo género, *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* o *Ae. hensilli*. Éste último fue la especie más abundante capturada en los estudios entomológicos llevados a cabo durante el brote que afectó a la isla de Yap en Micronesia (12). En los países de América Latina *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* se han extendido a gran velocidad durante las últimas tres décadas por lo que ambas especies podrían estar ejerciendo como vectores (13)(14).

Uno de los vectores competentes para la transmisión del virus Zika, el *Ae. albopictus*, está presente en una parte importante del territorio español. Desde su primera detección en 2004 el vector se ha establecido en 14 provincias de 7 Comunidades Autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, País Vasco, Aragón (15)(16)(17)(18)(19).

La enfermedad por virus Zika y las complicaciones

La formas sintomáticas de enfermedad por virus Zika cursan con febrícula o fiebre, exantema maculo papular, artralgias y mialgias, cuadro que puede diagnosticarse erróneamente como dengue, chikungunya u otras patologías virales que cursen con fiebre y exantema(20)(21)(22). El periodo de incubación oscila entre 3 y 12 días y la duración de la sintomatología entre 2 y 7 días (23).

La transmisión del virus se produce a través de la picadura del mosquito vector. En humanos el virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen y leche materna (24–28). Un estudio en donantes de sangre asintomáticos durante el brote del 2013-2014 en la Polinesia Francesa encontró un 3% de positividad para virus Zika por PCR, por lo que no se puede descartar la posibilidad de transmisión a través de transfusiones sanguíneas (24). Existe una cierta evidencia de la posibilidad de transmisión sexual(29)(30)(31).

El Ministerio de Salud de Brasil ha notificado un aumento inusual de la incidencia de microcefalia en recién nacidos en varios estados del noreste del país, en los que también se habían notificado brotes de enfermedad por virus Zika desde inicios del año 2015. Hasta la semana epidemiológica 4 del 2016, se han notificado 4.783 casos de microcefalia en 27 estados, incluidos 76 fallecidos en 14 estados (32). Entre 2010 y 2014, a nivel nacional, se habían registrado un promedio anual de 163 (DE 16,9) casos de microcefalia (33). Del total de casos notificados han sido confirmados 404 casos de microcefalia y/o alteraciones del sistema nervioso central sugestivas de infección congénita. De los 404 casos confirmados, en 17 se ha diagnosticado infección por virus Zika mediante serología o PCR (34).

La mayoría de estos casos se han identificado en el nordeste del país, siendo el estado de Pernambuco el estado más afectado con 1.447 notificados de los que por el momento han sido confirmados 153.

Tras las primeras informaciones de Brasil sobre una posible asociación entre infección por virus Zika durante el embarazo y microcefalia en recién nacidos, las autoridades sanitarias de la Polinesia Francesa han notificado un incremento inusual de malformaciones del sistema nervioso central (SNC) durante el periodo 2014-2015, coincidiendo con los brotes de Zika virus en la isla. Durante este periodo fueron notificadas 17 malformaciones neurológicas en recién nacidos (comparado con entre 0 y 2 en los años previos) y se hallaron anticuerpos frente a Zika virus en muestras de 4 de las madres, lo que sugirió una posible infección durante el embarazo (22).

En estos momentos se están llevando a cabo investigaciones para determinar la relación entre la infección por virus Zika durante el embarazo (con o sin sintomatología) y la aparición de microcefalia u otras malformaciones del SNC en recién nacidos en Brasil. Hasta la fecha se han notificado malformaciones congénitas y/o embarazos con resultados adversos con confirmación de laboratorio para virus Zika en líquido amniótico, placenta o tejido fetal. Se ha detectado la presencia del virus Zika en muestras de líquido amniótico de dos embarazadas con signos fetales de microcefalia, y los resultados de la autopsia de un recién nacido pretérmino que murió poco tiempo después de nacer resultaron positivos para virus Zika. Además, las autoridades de salud han confirmado la detección por PCR de genoma de virus Zika en 4 casos de malformación congénita del estado de Rio Grande do Norte. Los casos corresponden a dos abortos y a dos recién nacidos a término que fallecieron en las primeras 24 horas de vida. Las muestras de tejido de ambos recién nacidos resultaron además positivas para virus Zika a través de inmunohistoquímica (35)(36). Recientemente se ha publicado información sobre otros 6 casos de infección por virus Zika procedentes del estado de Paraíba en recién nacidos con malformaciones congénitas graves (37).

En enero de 2016, se informó sobre la detección de lesiones oculares en la región macular de 3 recién nacidos con microcefalia y calcificaciones cerebrales en los que se presume infección intrauterina por virus Zika. Los 3 recién nacidos presentaron trastornos de pigmentación en la región macular y pérdida del reflejo foveal unilaterales. En uno de los recién nacidos se detectó además atrofia macular neuroretiniana (38).

El CDC y el Ministerio de Sanidad de Brasil han publicado un estudio en el que se evalúan 35 niños con microcefalia nacidos entre agosto y octubre de 2015. Las madres habían vivido o visitado áreas afectadas por la epidemia de virus Zika durante sus embarazos, y 26 (74%) refirieron haber tenido un rash durante el primer o segundo trimestre. Los 27 niños a los que se le realizaron estudios de neuroimagen presentaban anomalías cerebrales, los resultados de laboratorio para virus Zika están todavía pendientes (39).

El 8 de enero de 2016 EEUU ha notificado un caso de microcefalia en un recién nacido con infección por virus Zika, cuya madre había vivido en Brasil en Mayo de 2015 (40).

Por el momento, la relación de causa-efecto entre los casos de microcefalia fetal o neonatal y la infección por virus Zika en la madre durante el embarazo no se puede confirmar. Sin embargo, se trata de una asociación probable,

por lo que a la espera de la confirmación se deben tomar una serie de medidas dada la gravedad de la microcefalia y la extensión de la enfermedad (41).

Recomendaciones para las gestantes que viajen a áreas de transmisión del virus Zika

Por el momento, no existe evidencia que sugiera que las gestantes sean una población más susceptible de adquirir la infección del virus Zika o que se manifieste con más virulencia durante la gestación. La infección por virus Zika puede ocurrir en cualquier momento de la gestación con una morbilidad para el feto que dependerá del trimestre en el que se produzca la transmisión materno-fetal pero cuyos efectos no están claramente demostrados(42).

Ante la presencia de sintomatología clínica, actual o pasada, compatible con infección por virus Zika en una gestante que regresa de una zona con transmisión autóctona del virus, se debería tomar una muestra de sangre y orina para descartar la presencia de virus Zika mediante PCR o serología y neutralización de anticuerpos. Además, en aquellas pacientes con clínica procedentes de zonas endémicas para dengue o chikungunya se debería descartar infección por estos virus. Del mismo modo, la presencia de hallazgos ecográficos de microcefalia y/o calcificaciones intracraneales en el feto de una mujer con antecedente de haber estado en una zona con transmisión de la enfermedad es también indicación de realización de estudios para descartar la presencia del virus. (ver algoritmo 1).

En el caso de gestantes asintomáticas procedentes de zonas con transmisión por virus Zika, y en ausencia de microcefalia o calcificaciones intracraneales fetales (descartadas por ecografía u otros procedimientos diagnósticos de imagen) no estaría indicado descartar la presencia de infección debido a que, por un lado, la confirmación de la infección no aporta información sobre la probabilidad de los potenciales efectos sobre el feto y, por otra parte, tales efectos, de ocurrir, podrían ser diagnosticados mediante las ecografías de rutina realizadas durante el embarazo.

El diagnóstico de confirmación de laboratorio se basa en el aislamiento del virus, en su detección por PCR en muestra clínica (43)(44) o en la realización de pruebas serológicas. El periodo virémico es corto, siendo el virus detectable en sangre aproximadamente desde la aparición de síntomas hasta el tercer o quinto día (20). La detección de anticuerpos IgM e IgG es posible a través de ELISA e inmunofluorescencia. Los anticuerpos pueden detectarse en suero a partir del quinto o sexto día tras el inicio de la sintomatología, aunque los resultados han de interpretarse con cautela pues se han notificado falsos positivos por reacciones cruzadas producidas por otros flavivirus (que se distribuyen, además, en las mismas áreas geográficas), por lo que, ante serología positiva, sería necesario un test de neutralización para confirmar la infección (44)(45).

Se desconoce el porcentaje de niños que tras una infección materna nacerían con algún tipo de malformación congénita. La determinación del virus Zika mediante prueba PCR puede realizarse en líquido amniótico (37), aunque, hasta la fecha, se desconoce la sensibilidad y especificidad de esta prueba en infecciones congénitas por virus Zika. Un resultado positivo de PCR en líquido amniótico podría sugerir la presencia de una infección intrauterina y ser potencialmente útil para la información de gestantes y obstetras, pero los riesgos y beneficios de la amniocentesis se encuentran aún en discusión en relación con este virus.

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

Ante un recién nacido vivo con evidencia de infección materna de virus Zika se recomienda llevar a cabo la serología y neutralización en sangre de cordón y determinación de dengue; examen histopatológico de la placenta y cordón umbilical y PCR del virus en tejido placentario congelado y cordón umbilical.

Si un embarazo evoluciona hacia un aborto en una gestante que haya viajado a una zona de transmisión autóctona del virus Zika o bien, aparecieran signos de microcefalia y/o calcificaciones intracraneales fetales detectadas por ecografía, debería realizarse una PCR e inmunohistoquímica para el virus Zika en tejido fetal, incluyendo cordón umbilical y la placenta.

En España, el Centro Nacional Microbiología tiene capacidad para la detección del virus Zika. Los casos confirmados de infección por el virus Zika se deben declarar de acuerdo al Protocolo de Vigilancia de la Enfermedad por el Virus Zika de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tratamiento de las gestantes con diagnóstico de enfermedad por virus Zika

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

La fiebre debería tratarse con paracetamol. Aunque la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos no suelen utilizarse durante el embarazo a altas dosis, estos deberían evitarse específicamente hasta descartar la presencia de un dengue o para reducir el riesgo de hemorragia en estos casos.

Conclusiones y recomendaciones

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

Coincidiendo con las epidemias de enfermedad por el virus Zika en Brasil y en la Polinesia Francesa se ha observado un incremento muy importante de casos de microcefalia y otras malformaciones del SNC en recién nacidos comparado con los casos notificados en años anteriores. Pese a una posible infranotificación anterior y a una búsqueda más exhaustiva a raíz de los hallazgos durante las epidemias, el incremento observado apunta a una posible asociación entre infección por virus Zika y alteraciones del SNC que está siendo investigado.

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

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

Bibliografía

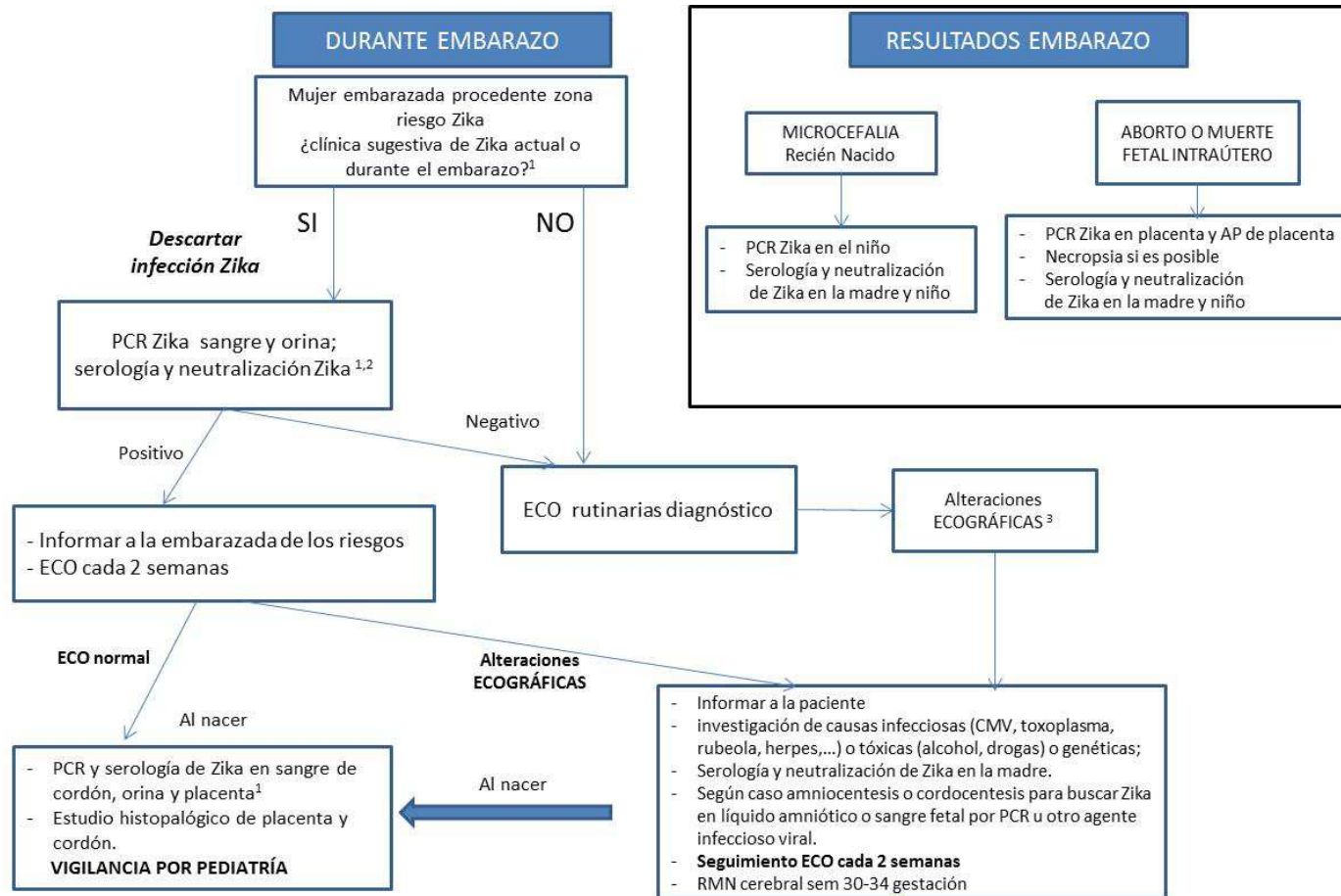
1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep;46(5):509–20.
2. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep;15(9):1347–50.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Geographical distribution [Internet]. Zika Virus Home. 2015 [cited 2015 Nov 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>
4. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2536–43.
5. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jun;20(6):1085–6.
6. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb;21(2):381–2.
7. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Oct;20(10):O595–596.
8. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Feb 682. 2014 Feb;
9. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969 May;18(3):411–5.
10. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8).
11. Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8).
12. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Oct;8(10).
13. Jorge R, Rey, Philip Lounibos. Ecology of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Americas and disease transmission. *Biomédica.* 2015;35(2):177–85.
14. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana 45. [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. 2015 [cited 2015 Nov 26]. Available from: <file:///D:/usuarios/sgilt/Downloads/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2045.pdf>
15. Aranda C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol.* 2006 Mar;20(1):150–2.
16. Gimenez N, Barahona M, Casasa A, Domingo A, Gavagnach M, Marti C. [Introduction of *Aedes albopictus* in Spain: a new challenge for public health]. *Gac Sanit SESPAS.* 2007 Feb;21(1):25–8.
17. Lucientes-Curdi J, Molina-Moreno R, Amela-Heras C, Simon-Soria F, Santos-Sanz S, Sanchez-Gomez A, et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean Area. *Eur J Public Health.* 2014 Aug;24(4):637–40.

18. Lucientes, J. & Molina, R. Informe anual sobre la vigilancia entomológica en puertos y aeropuertos españoles 2014. [Internet]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/doc/05-INFORME2014-final-vigilancia-entomologica-MSSSI-2014.pdf>
19. Torrell-Sorio, A. & Fernández-Rodríguez, J. Caracterització de la població del mosquit tigre asiàtic (*Aedes albopictus*) a Catalunya 2008. Direcció General del Medi Natural/Generalitat de Catalunya. 2008. 2008.
20. Iosifidis S, Mallet H-P, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014 Jul;44(7):302–7.
21. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(14).
22. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 2015.
23. Iosifidis S, Mallet H-P, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014 Jul;44(7):302–7.
24. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(14).
25. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2015 Jul;68:53–5.
26. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan;21(1):84–6.
27. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb;21(2):359–61.
28. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(13).
29. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb;21(2):359–61.
30. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5):880–2.
31. Dallas County Health and Human Services. DCHHS Reports First Zika Virus Case in Dallas County Acquired Through Sexual Transmission [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 2]. Available from: <http://www.dallascounty.org/department/hhs/press/documents/PR2-2-16DCHHSReportsFirstCaseofZikaVirusThroughSexualTransmission.pdf>
32. ECDC. Zika virus disease epidemic potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (second update). 2016.
33. Centro de operaciones de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe epidemiológico No 08 – Semana epidemiológica 1/2006 [Internet]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/COES-Microcefalias---Informe->

Epidemiol--gico-08---SE-01-2016---Valida----o-12jan2016---VALIDADO-PELO-CLAUDIO--e-com-os-estados-por-webconfer--n.pdf

34. Ministerio Sanidad Brasil. Informe epidemiológico nº11. Sem 4/2016. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil [Internet]. 2016. Available from: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/informe-epidemiologico-11-2016.pdf>
35. OPS. Actualización Epidemiológica Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika 17 de enero de 2016 [Internet]. 2016. Available from: http://www.paho.org/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=X7_By2u133ssLkK1BnXj_OK2ftoctmOiE5QzDtbPbF8,&dl
36. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic-24 Nov 2015. Stockh ECDC. 2015;
37. ECDC. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (1st update). 2016.
38. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort RJ. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 7;
39. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3).
40. Department of Health Hawaii. Hawaii Department of health receives confirmations of Zika infection in baby born with microcephaly [Internet]. 2016. Available from: <http://health.hawaii.gov/news/files/2013/05/HAWAII-DEPARTMENT-OF-HEALTH-RECEIVES-CONFIRMATION-OF-ZIKA-INFECTION-IN-BABY-BORN-WITH-MICROCEPHALY.pdf>
41. Haut Conseil de la santé publique. Actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. 2016.
42. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan;47(1).
43. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012 Sep;84(9):1501–5.
44. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1232–9.
45. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(4).

Anexo 1: Algoritmo de actuación en mujeres embarazadas procedentes de zonas con transmisión autóctona de virus Zika.



¹En zonas endémicas o a la vuelta de zonas endémicas realizar pruebas de: Dengue y Chikungunya

²Se debería realizar diagnóstico de virus Zika en embarazadas procedente de zona con epidemia de virus Zika en las que se confirme el diagnóstico de una infección vírica (CMV, rubeola) o parasitaria (toxoplasma) con el fin de evaluar el impacto de co-infección en la aparición de microcefalia.

³Microcefalia, anomalías cerebrales o signos de disfunción del tronco cerebral o retraso de crecimiento intrauterino