

# **PROTOCOLO DE VIGILANCIA**

## **Infección por virus Zika**

**MSPYBS**

**PARAGUAY. 2016**

**Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.**

**Dirección General de Vigilancia de la Salud.**

Protocolo de Vigilancia de infección por virus Zika. -- Asunción: MSP y BS. -- 2016.-

©Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

<http://www.mspbs.gov.py>

Elaboración, edición y distribución

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social,

Dirección General de Vigilancia de la Salud.

**Dirección:** Pettrossi y Constitución, Edificio de Vigilancia de Salud, PB y piso1.

**Teléfono:** (595) 21 204 743

**Página web:** <http://www.vigisalud.gov.py/>

**Correo electrónico:** mspdgvs@gmail.com

Asunción, Paraguay.

**Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social  
(MSPBS)**

***Protocolo de vigilancia de infección por virus Zika  
Paraguay, 2016.***

**Autoridades nacionales**

**Dr. Antonio Barrios Fernández**  
**Ministro de Salud**

**Dra. María Teresa Barán**  
**Viceministra de Salud**

**Dra. María Águeda Cabello Sarubbi**  
**Directora General de Vigilancia de la Salud**

## Elaboración y edición

### Dirección General de Vigilancia de la Salud

Águeda Cabello

Lorena Grau

Sandra Irala

Esther Pedrozo

Andrea Ojeda

Agustina Rojas

Margarita Villafañe

Martha Von Horoch

## Colaboración

Laboratorio Central de Salud Pública

Dra. Cinthia Vázquez, Departamento de Virología

## Asistencia técnica OPS

Dr. Miguel Aragón

## Tabla de contenido

Presentación .....	7
<b>Capítulo 1. Infección por virus Zika .....</b>	<b>8</b>
Antecedentes.....	8
Objetivos.....	8
Descripción clínica y diagnóstico .....	9
Agente .....	10
Reservorio .....	10
Modo de transmisión .....	10
Periodo de incubación y transmisibilidad .....	11
Susceptibilidad e inmunidad.....	11
Medidas de prevención individuales y comunitarias.....	11
Control de paciente .....	11
<b>Capítulo 2. Vigilancia de la Infección aguda por virus Zika .....</b>	<b>12</b>
Definiciones de caso .....	12
Modalidad de vigilancia .....	13
Procedimientos de vigilancia .....	14
Procedimientos para confirmación laboratorial .....	14
Detección serológica .....	16
<b>Capítulo 3. Vigilancia intensificada de Síndrome neurológico asociado a infección por virus Zika .....</b>	<b>17</b>
Antecedentes .....	17
Objetivos.....	17
Síndrome de Guillain Barre. Generalidades .....	17
Distribución y epidemiología .....	18
Etiología .....	18
Diagnóstico clínico y de laboratorio .....	19
Definiciones de caso .....	20
Manifestaciones neurológicas diferentes al SGB.....	21

Modalidad de vigilancia .....	22
Flujograma de notificación.....	22
Procedimientos de investigación de casos .....	22
<b>Capítulo 4. Vigilancia de Síndrome congénito y microcefalia asociada a infección por virus Zika .....</b>	<b>24</b>
Antecedentes.....	24
Objetivos.....	24
Descripción clínica y diagnóstico .....	25
Definiciones de caso .....	26
Modalidad de vigilancia .....	28
Procedimientos de vigilancia y seguimiento .....	28
Bibliografía.....	30
Anexos.....	32

## Presentación

El 27 de noviembre del 2015, el Laboratorio de Referencia Nacional comunica el hallazgo de infección por el virus Zika en 6 muestras, que arrojan resultados positivos por método RT-PCR. Los casos, hallados a partir de conglomerados de febriles cuyas muestras resultaron negativas para dengue y Chikungunya, proceden del Departamento de Amambay, específicamente, del distrito de Pedro Juan Caballero, en zona de frontera seca con Ponta Porá, Brasil. Esta situación, que confirma la circulación comunitaria de virus Zika en territorio nacional, es similar a la de más de 35 países de América Latina, que han informado de la transmisión activa de virus Zika durante al año 2015 y en lo que va del 2016. La vinculación de recién nacidos con microcefalia y otras malformaciones congénitas, así como de adultos y jóvenes con Síndrome de Guillain Barre con la infección por virus Zika, es cada vez más fuerte. El comportamiento de la infección por este virus, así como la celeridad de su dispersión en el territorio americano, ha colocado a los sistemas de salud en una situación sin antecedentes en la era moderna.

La respuesta integrada y sostenible frente a la problemática del Dengue y Chikungunya, incorpora la enfermedad por virus Zika, emergente actualmente, que presenta una evolución rápida y compleja. El desarrollo de un modelo de vigilancia que integre estos tres eventos de origen vectorial, conservando los componentes de la EGI pero adaptado a las particularidades de cada uno, supone un desafío al que se enfrentan varios países de la región, incluyendo Paraguay, donde las intervenciones incluyen a la readaptación en la estrategia de vigilancia, la asistencia de los pacientes y su seguimiento, los métodos diagnósticos utilizados y la contención de mujeres, niños y personas afectadas por los efectos de la infección por el virus.

En este contexto, la Dirección General de Vigilancia de la Salud considera necesario adecuar la estrategia de vigilancia epidemiológica de la infección por virus Zika, incluyendo la microcefalia y los trastornos neurológicos, como el SGB, como una manera de contar con un mejor análisis para conocer el impacto de la epidemia en el país.

**La directora**

## Capítulo 1.

### Infección por virus Zika

#### Antecedentes

La infección por virus Zika fue identificada por primera vez en Uganda en 1947 en monos Rhesus, a través de la red de vigilancia de la fiebre amarilla selvática. En el año 1952 se confirma la infección en humanos en Uganda y en la República Unida de Tanzania.

Es un evento de salud emergente del que se han registrado brotes en el Pacífico en los años 2007 y 2013 (en las islas de Yap y de la Polinesia Francesa, respectivamente), y en 2014 en la Isla de Pascua. En mayo del 2015 el Brasil notifica internacionalmente la transmisión autóctona de virus Zika. A partir de ese momento hasta febrero del 2016 son más de 33 los países que han notificado casos autóctonos de virus Zika, principalmente en América Latina.

El 27 de noviembre del 2015, el Laboratorio de Referencia Nacional de Paraguay comunica el hallazgo de infección por el virus Zika, en 6 muestras, que arrojan resultados positivos por método RT-PCR. Los casos fueron hallados en investigaciones de conglomerados de personas febriles cuyas muestras resultaron negativas para Dengue y Chikungunya: procedían del Departamento de Amambay, específicamente, del distrito de Pedro Juan Caballero, limítrofe con Brasil. Los 6 casos viven en zona de frontera seca entre Ponta Porá (Brasil) y Pedro Juan Caballero (Amambay), donde existe movilización rutinaria de personas entre ambas ciudades. Se encuentran distribuidos en 4 barrios: San Gerardo (3), San Antonio (1), Guaraní (1), Mariscal Estigarribia (1).

En fecha 01 de febrero de 2016 la OMS convoca a reunión al Comité de Emergencia en Zika debido a la explosiva dispersión y al aumento observado de trastornos neurológicos y malformaciones neonatales, declarando al evento como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII).

La posibilidad de rápida dispersión del virus en todo el territorio nacional, la presencia del vector en nuestro país y el riesgo de que las embarazadas con antecedentes de infección den a luz niños con defectos congénitos, hacen necesaria una vigilancia diferenciada en este grupo poblacional.

#### Objetivos

- Establecer las directrices para la detección y notificación oportuna de casos con sospecha de infección por virus Zika para alertar y generar las intervenciones de respuesta y control;



- Detectar la ocurrencia de las formas graves y las complicaciones descritas como el Síndrome de Guillain-Barre, microcefalias y otras condiciones asociadas (inmunológicas o neurológicas) con el virus Zika.

### Descripción clínica y diagnóstico

Los síntomas de la infección por virus Zika son similares a otras infecciones de la familia de Flavivirus, como el Dengue, e incluyen fiebre, erupciones en la piel, conjuntivitis, dolor muscular y articular, malestar general y cefalea. Se cree que solo uno de cada cinco personas infectadas con el virus Zika, presentan síntomas. Estos síntomas suelen ser leves y auto resolutivos durando de 2-7 días. Cuadros graves que requieren hospitalización son poco comunes y la mortalidad es baja, comparada con el Dengue. Sin embargo, se han reportado casos de Síndrome de Guillain-Barre y otras complicaciones neurológicas (encefalitis, mielitis, neuritis y otros) en pacientes que han cursado una infección por virus Zika. El Ministerio de Salud del Brasil, junto con instituciones y organismos internacionales, se encuentra investigando la asociación entre el virus Zika y el aumento de recién nacidos con microcefalia y otras anomalías congénitas, y las evidencias de una asociación en base a los hallazgos de la cohorte de recién nacidos estudiados ise vienen sumando rápidamente. Los diagnósticos diferenciales principales son Dengue y Chikungunya, enfermedades que cursan con exantemas febriles, y que pueden presentarse en co-circulación en el mismo territorio en forma simultánea, lo que dificulta la caracterización de la infección por Zika virus (**Tabla 1**). Otra infección que puede asemejar en su presentación inicial es la leptospirosis, frecuentes en zonas tropicales. La rubeola, la mononucleosis, los exantemas que acompañan las infecciones por Parvovirus, también son diagnósticos diferenciales, sobre todo en los menores de edad.

La prueba más utilizada en el diagnóstico de la infección por virus Zika es la PCR (por sus siglas en inglés, Reacción en Cadena de la Polimerasa), además del aislamiento viral, a partir de muestras de sangre, orina y LCR. El periodo de viremia es de 5 días y la carga viral baja dificulta el diagnóstico molecular.

Las pruebas utilizadas con la metodología de Elisa para detección de anticuerpos IgM e IgG, presentan reacción cruzada con otros Flavivirus como el Dengue, fiebre amarilla y fiebre del Nilo occidental. Una situación similar se presenta con la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT). A la fecha no existen pruebas comerciales validadas en el país.

**Tabla 1.** Signos y síntomas más frecuentes en el diagnóstico diferencial de Dengue-CHIK-ZIKA).

Adaptado de del Grupo MERG /Microcephaly Epidemic Research Group. Universidad de Pernambuco.2015

Signos/Síntomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Fiebre (duración)	Más de 38°C (4 a 7 días)	Sin fiebre o subfebril 38°C (1 – 2 subfebril)	Fiebre alta >38°C (2 – 3 días)
Manchas en la piel (frecuencia)	A partir del 4° día (30-50% de los casos)	Surge en el 1° o 2° día (90-100% de los casos)	Surge 2-5 días (50% de los casos)
Dolor muscular (frecuencia)	+++ /+++	++ /+++	+ /+++
Dolor articular (frecuencia)	+ /+++	++ /+++	+++ /+++
Intensidad del dolor articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa
Hinchazón de la articulación	Raro	Frecuente y de leve intensidad	Frecuente y de moderada a intenso
Conjuntivitis	Raro	50-90% de los casos	30%
Dolor de cabeza (frecuencia e intensidad)	+++	++	++
Picazón	Leve	Moderada/Intensa	Leve
Hipertrofia ganglionar (frecuencia)	Leve	Intensa	Moderada
Discrasia hemorrágica (frecuencia)	Moderada	Ausente	Leve
Deterioro neurológico	Raro	Más frecuente que Dengue y Chikungunya	Raro (predominante en neonatos)

## Agente

El Virus Zika es un virus RNA de cadena simple, con cobertura lipídica, que pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus, como el Dengue y la Fiebre amarilla. Los análisis filogenéticos muestran un linaje africano, subdividido en dos sublinajes, y un linaje asiático. Pertenece a los arbovirus.

## Reservorio

El virus se mantiene en un ciclo que incluye al ser humano y al mosquito del género Aedes. Hasta el momento se desconoce el reservorio. Se han encontrado antecedentes de infección en primates de Asia y África, sugiriendo un ciclo selvático y un ciclo urbano.

## Modo de transmisión

El virus Zika es transmitido a los humanos a través de la picadura de los mosquitos del género Aedes, principalmente el *Aedes aegypti* en las regiones tropicales. Este es el mismo mosquito que transmite el Dengue, la Fiebre amarilla y el Chikungunya. También se ha relacionado a *Aedes albopictus*. Aunque se han reportado otras vías de transmisión como la sexual, sangre y sus derivados, su aparición es muy poco frecuente y aún están siendo investigadas. El genoma viral ha sido detectado en leche materna, aunque no se ha comprobado la transmisibilidad del virus por esta vía.

## Periodo de incubación y transmisibilidad

El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de los síntomas) de la enfermedad por el virus de Zika no está claro, pero probablemente sea de pocos días (3 a 12 días).

## Susceptibilidad e inmunidad

El Zika es una enfermedad emergente en la región de las Américas que se ha introducido en el país en el mes de noviembre del 2015, por lo cual la susceptibilidad es general. Aun no se conoce lo suficiente sobre la posible protección cruzada o factores que aumenten la susceptibilidad para desarrollar complicaciones graves.

No se han reconocido segundas infecciones, aunque se desconoce la protección y la duración de la inmunidad conferida por la infección.

## Medidas de prevención individuales y comunitarias

- Eliminar potenciales criaderos como tachos, latas, botellas plásticas, cubiertas en desuso, y proteger mediante tapas los tanques de agua en áreas de mayor riesgo.
- Utilizar telas metálicas en las aberturas de las viviendas, para evitar la entrada de los mosquitos.
- Realizar campañas de eliminación de recipientes inservibles y el tratamiento comunal de basura.
- Utilizar repelentes (N-N dietil toluamida en concentraciones de 20% al 50 %) y telas mosquiteras en áreas y momentos de mayor riesgo.
- Informar, educar y comunicar a la población sobre la biología del mosquito, el modo de transmisión y los métodos de prevención.

## Control del paciente

**Tratamiento específico:** No existe tratamiento antiviral específico. La enfermedad por el virus de Zika suele ser relativamente leve. El tratamiento suele ser sintomático: los pacientes deben estar en reposo, beber líquidos suficientes y tomar analgésicos comunes para el dolor. En la actualidad no hay vacunas.

**Aislamiento:** los pacientes deben permanecer protegidos de los mosquitos hasta 5 días después del inicio de síntomas. (Uso de mosquiteros y repelentes).

## Capítulo 2.

### Vigilancia de la infección aguda por virus Zika

#### Definiciones de caso

La definición de caso presentada es la consensuada por MERCOSUR/

Actualizado el 1 de abril de 2016. OPS

#### Definiciones de caso

Se presentan definiciones de caso **provisionales** elaboradas sobre la base de datos obtenidos durante la epidemia en curso en la Región de las Américas, las cuales pueden estar sujetas a modificación según los avances en el conocimiento sobre la enfermedad y el agente etiológico.

#### Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika

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

- Fiebre, generalmente <38,5°C
- Conjuntivitis (no purulenta/hiperemia)
- Artralgias
- Mialgia
- Edema peri articular

\* Habitualmente maculo-papular pruriginoso

#### Caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika en áreas sin casos autóctonos y sin presencia de vectores para la transmisión del virus

Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso de enfermedad por virus del Zika; y

- que en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus de Zika o con presencia de vectores; o
- tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus de Zika o con presencia de vectores.

#### 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 el virus de Zika, es decir, presencia de:

- RNA o antígeno del virus de Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, orina, saliva, tejidos o sangre entera); o bien
- anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos y prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT90) para ZIKV a títulos cuatro o más veces mayores que para otros Flavivirus; y exclusión de otros Flavivirus; o
- en fallecidos, detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia, fresco o en parafina, o detección específica de antígeno viral a partir de tejido de la autopsia mediante prueba inmunohistoquímica.

## Modalidad de vigilancia

### Tipo de vigilancia

1. Universal: en base a la notificación pasiva desde los servicios.
2. Comunitaria: en base a la búsqueda activa de conglomerados de casos exantemáticos en la comunidad.

### Estrategias de vigilancia

1. Clínica: para la identificación del caso sospechoso.
2. Laboratorio: para la confirmación etiológica.

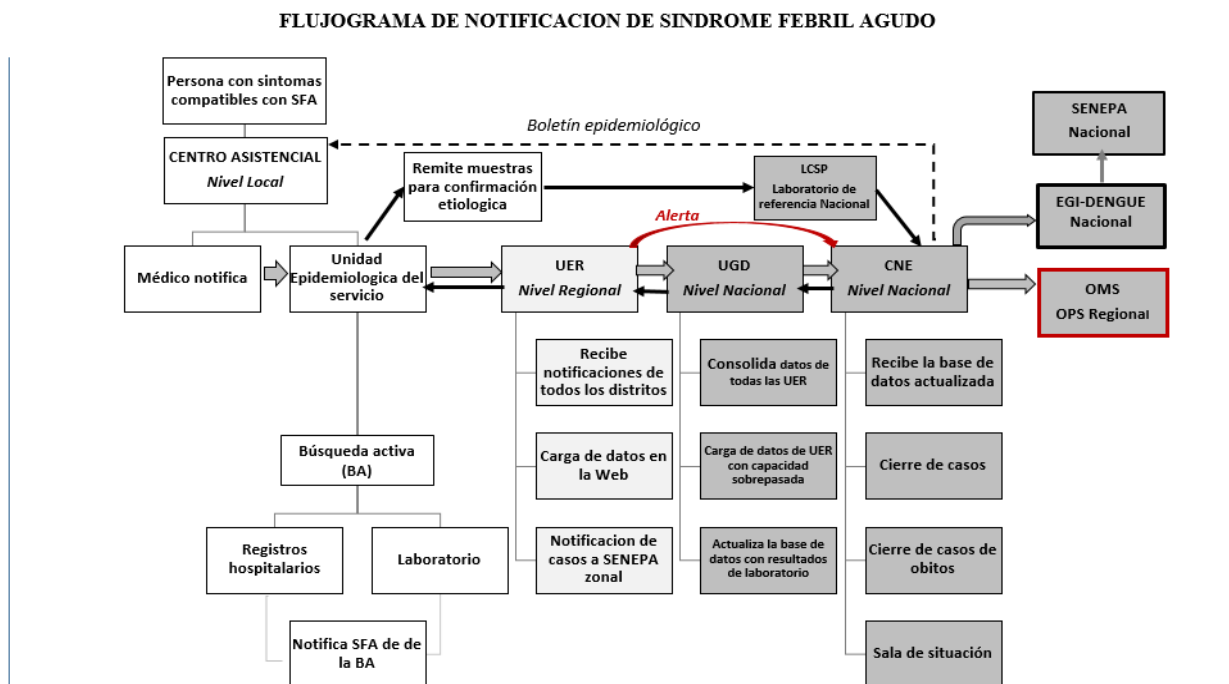
### Modo, periodicidad e instrumentos de notificación

Se notifica en forma individual e inmediata (dentro de las 24 hs de captación del caso) en la ficha de "Infección por virus Zika". (Anexo 1).

### Flujograma de notificación

Ante un caso sospechoso se notifica a la UER. La UER notifica a la UGD de la DGVS. El flujo de información de la notificación es el mismo utilizado para otros eventos de transmisión vectorial. **Figura 1.**

Figura 1. Flujoograma de notificación del Síndrome febril agudo. DGVS.2016



SFA: Síndrome Febril Agudo; UER: Unidad Epidemiológica Regional; UGD: Unidad de Gestión de datos; CNE: Centro Nacional de Enlace; LCSP: Laboratorio Central de Salud Pública; SENEPA: Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (control de vectores); EGI-DENGUE: Estrategia de Gestión Integrada-Dengue  
Fuente: Dirección General de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-Paraguay, 2016

Adaptado DGVS. 2016

### Procedimientos para la vigilancia

- 1.- Los encargados/responsables de la asistencia en los servicios deben notificar el caso como sospecha de infección por virus Zika en la ficha específica para el efecto (**Anexo1**).
- 2.- Si el caso sospechoso es captado dentro de los primeros 5 días del inicio de los síntomas, se deberá tomar muestra de sangre y enviar al Laboratorio Central de Salud Pública para confirmación por pruebas moleculares (RT-PCR).
- 3.- Si se trata de una embarazada, se clasificará el caso como “EMBARAZO DE ALTO RIESGO” para el seguimiento prenatal clínico y ecográfico estricto con la finalidad de detectar la posible aparición de microcefalia y/u otras alteraciones congénitas según “Vigilancia de síndromes congénitos y microcefalia asociada a Virus Zika” (**Capítulo 4**).

### Procedimientos para confirmación laboratorial

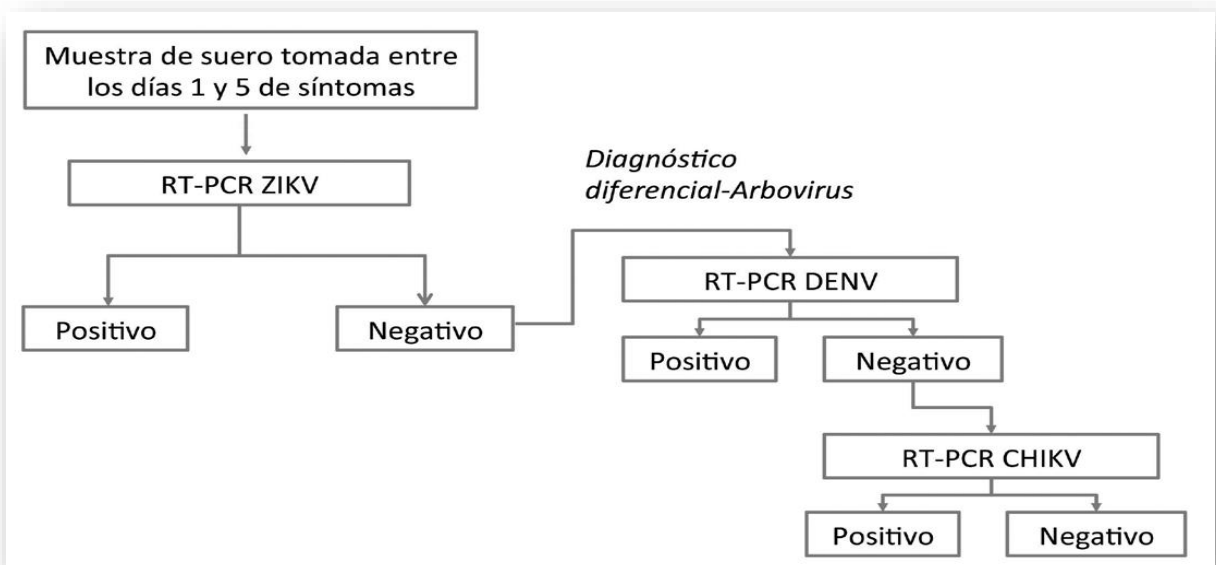
Según el perfil epidemiológico del país, la identificación de laboratorio incluye al Dengue y Chikungunya, que presenta zonas de circulación viral activa y sostenida y zonas sin confirmación de casos. Así, el procedimiento establecido inicialmente para la confirmación de laboratorio se organiza:

a) En población general

- **de los distritos sin transmisión confirmada:** se tomará muestra de todos los casos sospechosos que se encuentren dentro de los primeros 5 días de enfermedad para estudio para detección de infección por ZIKV
- **de los distritos con transmisión confirmada:** se seleccionará los casos en los que se tomarán las muestras según criterios epidemiológicos.
  - b) **En embarazadas:** se tomara muestra de todos los casos sospechosos que se encuentren dentro de los primeros 5 días de la enfermedad.

Las embarazadas constituyen un grupo de especial atención, teniendo en cuenta la aparición de niños con microcefalia que son asociados a la infección materna en los primeros meses de embarazo, lo que ha sido confirmado en muestras de tejido materno y fetal en la reciente epidemia de Brasil. Esto hace que la confirmación de laboratorio se intensifique en este grupo. El procedimiento para diagnóstico de laboratorio adoptado por el país está basado en el algoritmo presentado por OPS en abril 2016, para zonas de circulación simultánea de arbovirus, situación frecuente en América latina.

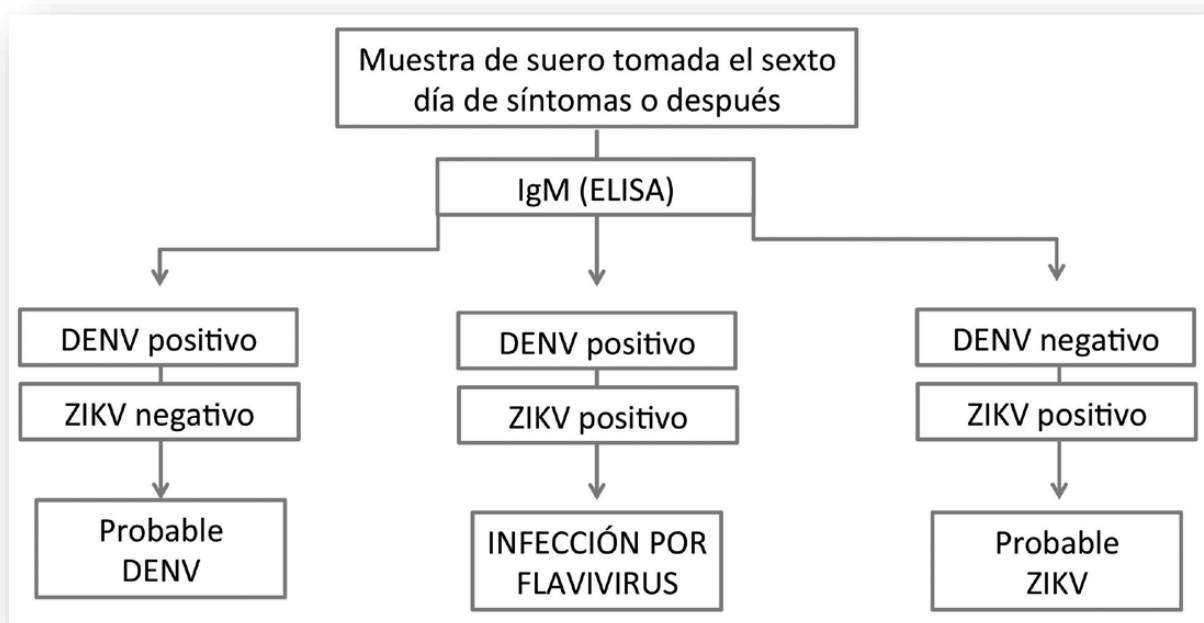
**Gráfico 1** Algoritmo de diagnóstico de Zika virus. Adaptado de OPS, para la confirmación virológica de casos sospechosos de infección por ZIKV en áreas donde circulan otros arbovirus



## DetECCIÓN SEROLÓGICA

La OPS recomienda la técnica de ELISA para detectar anticuerpos IgM específicos contra ZIKV a partir del sexto día de inicio de los síntomas. Una muestra única en periodo agudo de la infección es suficiente para diagnóstico presuntivo. Se recomienda tomar una segunda muestra en una a dos semanas después de la primera, con el fin de mostrar seroconversión (negativo a positivo) o incremento hasta cuatro veces del título de anticuerpos, con una prueba cuantitativa. La serología puede presentar reacción cruzada con otros virus similares, como dengue, fiebre amarilla. Esto se aplica tanto a la detección de IgM por ELISA como por la técnica de anticuerpos neutralizantes por PRNT. Por este motivo, se recomienda realizar la determinación de IgM para dengue y para Zika en zonas de co circulación.

**Gráfico 2.** Algoritmo para detección serológica en casos sospechoso de infección por ZIKV en áreas donde circulan otros arbovirus. Adaptado de Guía de OPS 2016



Los requisitos para la conservación y envío de muestras para detección de infección, se especifican en el *Anexo 4*.



## Capítulo 3.

### Vigilancia intensificada de Síndrome Neurológico asociado a infección por virus Zika

#### Antecedentes

El 1 de diciembre de 2015 la OMS emitió una alerta epidemiológica sobre la posible relación de la enfermedad por ZIKV con el aumento de casos de síndromes neurológicos (Síndrome de Guillain Barré –SGB-, polineuropatías ascendentes, entre otras afecciones neurológicas similares).

El 13 de enero de 2016 la OMS realiza una actualización de esta situación en referencia al aumento inusual de casos de SGB detectado en El Salvador. La relación entre el aumento de casos de SGB y la infección por ZIKV ha sido estudiada a partir de la epidemia de Zika en Polinesia francesa.

Las complicaciones neurológicas y autoinmunes, como síndrome de Guillen Barré, meningitis y encefalitis, así como, púrpuras trombocitopénicas trombóticas, complicaciones oftalmológicas y cardíacas, son poco frecuentes. Sin embargo, en los recientes brotes de la enfermedad notificados en la región de las Américas, las investigaciones preliminares han determinado una posible asociación entre la infección por virus Zika y el incremento de anomalías congénitas, síndrome de Guillain Barre y otras manifestaciones autoinmunes.

Desde enero de 2014 y hasta febrero del 2016, 6 países han reportado un aumento en la incidencia de casos Síndrome de Guillain-Barré en coincidencia con el brote infección por virus Zika: Brasil, Polinesia Francesa, El Salvador, Venezuela, Colombia y Surinam. Puerto Rico y Martinica a su vez, han reportado casos de SGB asociados a la infección por virus Zika sin registrar aumento en la incidencia. (Reporte OMS 12 de febrero)

Debido a estos hallazgos en los cuales se describe la posible relación temporo-espacial de la enfermedad por ZIKV con la presentación de síndromes neurológicos (Guillain Barré, polineuropatías ascendentes, entre otras afecciones neurológicas similares), es fundamental intensificar las acciones de vigilancia para la detección de posibles casos de síndrome neurológico con fuerte sospecha de relación con la enfermedad por ZIKV en el territorio nacional.

#### Objetivos

- Establecer las directrices para la detección y notificación oportuna de casos de síndrome neurológico con posible asociación con la infección por el virus Zika.
- Documentar las características de las complicaciones neurológicas asociadas al virus Zika y posibles factores o cofactores implicados

### SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

#### Generalidades

El síndrome de Guillain-Barré o polirradiculoneuritis aguda es una enfermedad autoinmune desencadenada, generalmente, por una infección viral o bacteriana. Se caracteriza por una debilidad simétrica, rápidamente progresiva, de comienzo distal y avance proximal, a veces llegando a afectar la

musculatura bulbar respiratoria así como nervios craneales motores, y que cursa con disminución o pérdida de reflejos osteotendinosos y con signos sensitivos leves o ausentes. El Líquido Céfalo Raquídeo (LCR) muestra una disociación albumino-citológica, a expensas de aumento de proteínas y células en cantidad normal.

## Distribución y epidemiología

El síndrome de Guillain Barre (SGB) es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular aguda, con incidencia anual de 0,4 a 4 personas por 100.000 por año, y aún con los mejores cuidados 3 a 5% de los casos fallecen debido a complicaciones. Suele afectar a personas de cualquier edad y sexo con dos picos de presentación: uno en la etapa adulta joven y otra en ancianos. Es rara en niños menores de un año de edad.

El trastorno suele aparecer unos días o semanas después de que la persona haya tenido síntomas de infección viral respiratoria o intestinal, en algunas ocasiones, situaciones como el embarazo, las cirugías o las vacunas pueden relacionarse a su aparición.

## Etiología

El SGB representa el prototipo de la neuropatía periférica inmunomediada, hoy reconocida como un grupo de condiciones con patogénesis y patología diversas. Se ha relacionado más frecuentemente con infección, aunque también con inmunizaciones, cirugía, anestesia y trauma.

Cerca de 2/3 de los casos han padecido una infección del tracto respiratorio o gastrointestinal 1-3 semanas antes. Los organismos más frecuentemente aislados en estos casos son:

**Tabla 2:** Organismos más frecuentes relacionados a SGB.

Organismo	Comentarios
<i>Campylobacter jejuni</i>	Está asociado especialmente a formas axonales y al síndrome de Miller-Fisher. Se puede aislar en las heces hasta varias semanas tras la terminación de la diarrea. Frecuencia de 26 – 41%
<i>Citomegalovirus</i>	Es particularmente frecuente en niñas, entre 10 – 22%
Virus de Epstein-Barr	10%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 – 13 %
<i>Brucella</i> spp	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5%
Virus respiratorios:	Influenza A y B, parainfluenza, adenovirus,
Virus inmunoprevenibles	Rubéola, sarampión, parotiditis
Hepatitis	B y C, VIH
Virus varicela-zoster	
Dengue	
Virus Zika	Recientemente se han asociado

Adaptado de protocolos actualizados de la Sociedad Española de Pediatría.

## Diagnóstico clínico y de laboratorio del SGB

Los criterios de diagnóstico se clasifican en Clínicos, por examen de LCR y por estudios electrofisiológicos.

**Cuadro 1.** Criterios de diagnóstico de SGB de Brighton para la definición de caso de síndrome de Guillain-Barre

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 tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y	• Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y	• Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad; Y
• Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y	• Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior; Y	• Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica; Y
• Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; y Disociación citoalbuminica (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/ $\mu$ l; Y	• Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad; y Cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/ $\mu$ l (con o sin elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio); O BIEN	• Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad.
• Datos electrofisiológicos compatibles con SGB.	• Estudios electrofisiológicos compatibles con SGB en caso que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de los resultados.	

Sobre los diagnósticos diferenciales más frecuentes del SGB se pueden citar los grupos de enfermedades metabólicas, como la DM, las infecciosas como el botulismo, los tóxicos, las enfermedades por déficit de nutrientes, además de otros trastornos de origen neurológico. **(Cuadro 2)**

**Cuadro 2.** Enfermedades y trastornos más frecuentes como diagnóstico diferencial del SGB.

Grupo de trastornos	Enfermedades o eventos
Trastornos metabólicos	Diabetes Hipocalcemia severa
Trastornos infecciosos	Difteria Poliomielitis Enfermedad de Lyme Botulismo VIH
Trastornos neurológicos y miopáticos	Enfermedad de motoneuronas Parálisis periódica Lesiones de la médula espinal Parálisis de Bell Miositis Accidente cerebrovascular Miastenia gravis
Trastornos diversos (tóxicos, déficits de nutrientes, drogas, otros)	Intoxicación por metales pesados Deficiencia de vitamina B12 Sarcoidosis Consumo de drogas

### Definiciones de caso

La definición de caso presentada es la consensuada por MERCOSUR/

*Actualizado el 1 de abril de 2016. OPS*

### Caso de SGB en que se sospecha asociación a la infección por el virus del Zika Paciente

- Con antecedente de residencia o viaje reciente a un área con presencia de vectores para el virus del Zika, o

- Que haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje reciente a un área de circulación de vectores para el virus del Zika;

Y que presente los siguientes signos y síntomas, nivel 3 de los criterios de Brighton, **Cuadro 1**:

- Debilidad bilateral y flácida de los miembros; y
- Reflejos tendinosos profundos 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 posterior fase de meseta clínica; y
- Ausencia de una causa alternativa que justifique la debilidad.

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

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

### **Diagnóstico por laboratorio de ZIKV asociado a SGB**

Los mismos criterios utilizados para el diagnóstico de laboratorio de la infección viral son los que se utilizan para estos casos. Se recomienda intentar la detección viral en suero o en orina mediante RT-PCR. Para la detección de anticuerpos IgM se recomienda muestra de suero por ELISA. También puede realizarse el análisis virológico (RT-PCR) y la detección de anticuerpos IgM (ELISA) contra ZIKV en muestra de líquido cefalorraquídeo obtenida por indicación médica para el diagnóstico del síndrome neurológico.

### **Caso Descartado con fines de vigilancia**

Todo caso notificado como sospechoso que cumple uno o más de los siguientes criterios:

- No cumple con los criterios clínicos de la definición de caso sospechoso.
- Pruebas virológicas específicas negativas para ZIKV. Se deben confirmar que las muestras fueron obtenidas en el periodo correcto.
- Cuento con el diagnóstico de laboratorio de otro trastorno clínico.
- Caso cuya evolución clínica e investigación epidemiológica sea compatible con otro diagnóstico.

### **Manifestaciones neurológicas diferentes al SGB**

Se han descrito otras manifestaciones neurológicas en casos clínicos, como encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria y alteraciones de los pares craneales. El diagnóstico de esas manifestaciones neurológicas requiere una evaluación clínica cuidadosa y de una interconsulta con especialistas de centros de referencia. En zonas con circulación de ZIKV la presentación de un cuadro clínico que afecta el sistema nervioso

central debe ser estudiada para la infección por el virus del Zika como diagnóstico diferencial, al igual que en el caso de parejas sexuales de viajeros que hayan tenido relaciones sexuales sin protección. Para los pacientes en los que se confirmen otras complicaciones neurológicas (encefalitis, mielitis, compromiso de pares craneales múltiples, entre otros) asociadas a una infección por el virus del Zika, se recomienda la misma modalidad de vigilancia y notificación que para el SGB.

#### Modalidad de vigilancia

Tipo de Vigilancia	Universal
Estrategia de Vigilancia	1. Clínica: para la identificación del caso sospechoso. 2. Laboratorio: Para la confirmación etiológica
Modo de notificación	Ficha individual + Historia clínica y estudios laboratoriales
Periodicidad	Inmediata (dentro de las 24 h de detectado el caso)
Instrumento	Ficha vigilancia de SGB

#### Flujograma de Notificación

Los servicios notifican a la UER. La UER notifica a la UGD de la DGVS. (Adaptado del flujo de notificación de Síndrome febril)

#### Procedimientos de investigación de casos

1.- Todos los casos sospechosos de síndromes neurológicos (SGB, polineuropatías ascendentes, mielitis transversa, entre otras afecciones neurológicas similares) asociados a Zika, serán de notificación obligatoria a través de la ficha confeccionada para el efecto y/o del sistema vía web; [www.vigisalud.gov.py](http://www.vigisalud.gov.py) (Anexo 2).

2.- A aquellos pacientes que presenten la sintomatología neurológica con sospecha de asociación con ZIKV, se les debe tomar muestra de sangre y líquido cefalorraquídeo para ser enviado al Laboratorio Central de Salud Pública.

3.- Los casos que se presentan con más de 5 días de haber presentado síntomas clínicos compatibles con la enfermedad por ZIKV se tomarán muestras de sangre pareadas para eventual estudio de serología. Además muestras de orina y LCR podrán ser tomadas para estudio virológico hasta 15 días posteriores al antecedente clínico de enfermedad por ZIKV.

4.- Es responsabilidad de cada servicio que asiste a un caso y su obligación la notificación por medio de la Ficha de Vigilancia, además del envío de la historia clínica completa y otros documentos de

diagnósticos necesarios para el análisis de caso (Citoquímico de LCR, resultado de electromiografía, serologías/estudios realizados para descartar otras causas).

5.- En todos los casos se deben investigar otras causas asociadas al SGB (ver diagnósticos diferenciales)

6.- Los casos sospechosos en menores de 15 de años deberán además ser notificados según procedimiento establecido en la Vigilancia de Parálisis Aguda Fláccida (PAF) con la toma de las muestras respectivas y en la ficha de notificación correspondiente.

7.- Los establecimientos de salud deben desarrollar o profundizar la información de base sobre la presentación y diagnóstico de casos de Guillain-Barré y otras polineuropatías ascendentes, a través de las búsquedas activas institucionales, con el fin de detectar un eventual aumento inusitado de casos de estas patologías en los mismos.

## Capítulo 4.

### Vigilancia de síndromes congénitos y microcefalia asociada a la infección por virus Zika

#### Antecedentes

En noviembre del 2015, Brasil reporta la detección de un incremento inusual de recién nacidos con microcefalia en el estado de Pernambuco, en el noreste del país. Hasta el 30 de enero de 2016, se registraron 4783 casos sospechosos de microcefalia, incluidos RN y fallecidos, en 20 estados y el Distrito Federal. Los registros del período de enero a septiembre 2015 del Sistema de Información de nacidos vivos (SINASC) SES / PE caracterizan un cambio en el patrón de ocurrencia de este defecto, con un número de casos aumentado en comparación con años anteriores y con mayor concentración en los meses de agosto y septiembre de 2015. Pernambuco es el estado de Brasil adonde se detectó la epidemia de Zika en 2015, y también es la región que mayor concentración de casos sospechosos de microcefalia, con un aumento por encima de lo esperado en este país.

La asociación entre la exposición in-útero al virus del Zika y la microcefalia ha sido investigada desde su detección. El incremento del número de casos de microcefalia en Brasil ha traído consigo preocupación a la población, las autoridades en salud y, por sobre todo, a las mujeres y embarazadas. En 1 de febrero 2016 la OMS a través del Comité de emergencia de RSI ha declarado que la aparición de conglomerados de microcefalia y otros desórdenes neurológicos pueden estar relacionados a la circulación del virus Zika y que esto constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia internacional (ESPII). La aparición de otras anomalías congénitas relacionadas a la infección por virus Zika está todavía en investigación, y existe dificultad para establecer instrumentos y técnicas de evaluación estandarizadas.

En el Paraguay no existe un sistema de registro de patologías de malformaciones o defectos congénitos en nacidos vivos, siendo el valor más aproximado la estadística de mortalidad con el diagnóstico de microcefalia: en el periodo 2004 a 2014, se reportaron 22 muertes con microcefalia. El registro de egresos hospitalarios para el mismo periodo no aporta información de calidad sobre las microcefalias. Esto hace difícil interpretar una eventual orientación de cambio en el comportamiento de la ocurrencia de este evento en el país ante la posibilidad de dispersión en la transmisión activa del Zika en todas las regiones, la afectación de las mujeres embarazadas y su vinculación con el incremento de casos de microcefalia.

Teniendo en cuenta esta situación se propone desarrollar una vigilancia de microcefalia y otras malformaciones congénitas en Paraguay para la identificación de los defectos congénitos asociados a la infección por el virus Zika.

#### Objetivo general

Establecer las directrices para la detección y notificación de los casos de microcefalia relacionados a la infección por virus Zika en todo el territorio nacional.

#### Objetivos específicos



- Establecer la investigación de los casos de microcefalia con sospecha de infección por virus Zika.
- Describir el comportamiento epidemiológico de la ocurrencia de microcefalias relacionados con infecciones de virus Zika y probable factores de riesgo, en el territorio nacional; y
- Direccionar las recomendaciones de prevención y control.

### Descripción clínica y diagnóstico

La microcefalia se describe como una anomalía consistente en un desarrollo insuficiente del cráneo, a menudo acompañado de atrofia cerebral. La microcefalia tiene una incidencia en nacidos vivos que varían según las distintas regiones del mundo. Según el CDC la ocurrencia de microcefalia en los Estados Unidos es de 2 a 12 niños con microcefalia por cada 10.000 mil nacidos vivos. Los datos del Eurocat para la región Europea de la OMS registran 2,85 (IC95% 2,69 – 3,02) casos por 10 mil nacidos vivos. Entre las causas más frecuentes descritas de microcefalias se encuentran las infecciones como **la sífilis, la toxoplasmosis, la rubeola, el Citomegalovirus, el herpes virus, y el VIH (STORCHV)**; también se relaciona con la exposición a elementos tóxicos en la madre, sobre todo a metales pesados como arsénico y mercurio, sustancias como el alcohol, el cigarrillo y las radiaciones. Otro motivo de malformaciones congénitas son las anomalías genéticas, como el Síndrome de Down. Como causas menos frecuentes se encuentra la malnutrición severa de la madre durante el periodo de formación del feto.

Según el informe del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas –ECLAM- realizado a finales de diciembre pasado, los casos de registrados por microcefalia en Brasil no superan los 2 casos por cada 10 mil nacidos vivos, aunque se sospecha un sub registro superior a las dos terceras partes de casos, siendo probablemente esta falencia mucho más alta para el Estado de Pernambuco, una región con alta prevalencia de otras patologías conocidas causantes de microcefalia. Además, se ha constatado la presencia de microcefalia, con otros signos tales como la desproporción cráneo-facial así como otras desproporciones antropométricas, cuero cabelludo redundante con rugosidades, hipertonia o espasticidad, irritabilidad, crisis epilépticas. En algunos casos se comprobó hipoplasia cerebral, así como hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso. Es característica la presencia de calcificaciones cerebrales (principalmente corticales y subcorticales), alteraciones de los ventrículos cerebrales, anomalías de la fosa posterior y lisencefalia, así como anormalidades auditivas y visuales, tales como hipoacusia central, alteraciones pigmentarias focales de la retina y atrofia coriorretiniana, predominantemente en el polo posterior, especialmente en la macula e hipoplasia del nervio óptico. El compromiso articular entre los recién nacidos puede ser secundario al compromiso grave del sistema nervioso central o a una acción directa del virus del Zika en los tejidos articulares y óseos. Tal daño varía desde un pie torcido, hasta malformaciones graves de manos y pies (artrogriposis).

El Ministerio de Salud de Brasil informó sobre la detección de virus Zika, a través de la técnica RT-PCR, en cuatro casos de malformación congénita del estado de Rio Grande do Norte. Los casos corresponden a dos abortos y a dos recién nacidos a término (37 y 42 semanas de gestación respectivamente) 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, en enero de 2016. A esto se suma la detección en fluido amniótico de dos embarazadas de Paraíba, cuyos fetos

presentaban microcefalia de acuerdo a la ultrasonografía que se les había realizado. En enero, el laboratorio de ICC/Fiocruz, Paraná confirmó la presencia de virus en la placenta procedente de una gestante de la Región Nordeste de Brasil, que sufrió un aborto retenido en el primer trimestre de embarazo.

## DEFINICIONES DE CASO

**La definición de caso presentada es la consensuada por MERCOSUR/**

*Actualizado el 1 de abril de 2016. OPS*

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

Recién nacido vivo que presente

- microcefalia (medida de perímetro cefálico por debajo de -2 desvíos estándar a las 24 horas post-parto, según referencias estandarizadas de acuerdo a 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 presencia de vectores del virus del Zika, o
- haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika.

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

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

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

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

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

### Caso Descartado para la vigilancia

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional, clasificado como caso microcefalia con confirmación de otra causa específica, infecciosa o no infecciosa, que **no incluya** la infección por virus Zika en el recién nacido o la madre.

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

#### **Aborto o muerte fetal con sospecha de asociación a la infección por el virus del Zika**

Producto de un aborto o muerte fetal de una gestante que durante el embarazo

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

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

Todo caso sospechoso en el que se confirme la infección por el virus del Zika a partir de muestras de sangre/orina de la gestante/puérpura o de tejidos del producto de aborto o muerte fetal.

#### **Caso Descartado para vigilancia**

- Caso sospechoso que en la investigación no presenta alteraciones del SNC; o
- Caso sospechoso que presenta patrones normales al nacer y que no ha sido posible descartar durante el embarazo; o
- Caso sospechoso que tiene confirmación de otra causa de microcefalia que no sea de infección por el virus Zika.

### **Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito**

#### **Sospecha de transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito**

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que no cumpla con la definición de caso sospechoso de síndrome congénito asociado al virus del Zika,

Y

Cuya madre haya sido clasificada como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por el virus del Zika durante el embarazo.

### Probable transmisión vertical sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de transmisión vertical y en cuya muestra de sangre de cordón haya sido detectada IgM anti- ZIKV por ELISA o RNA del virus por PCR.

### Caso confirmado de transmisión vertical o perinatal sin síndrome congénito

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de transmisión vertical y en cuya muestra de suero haya sido detectada IgM anti- ZIKV por ELISA. \*

\* Cuando se disponga de un resultado positivo de RNA del virus por PCR, puede tratarse de una transmisión perinatal y no vertical, y se recomienda un siguiente análisis por serología.

### Caso descartado para vigilancia

Caso sospechoso con identificación de otras posibles causas infecciosas o no infecciosas en la madre o en el tejido fetal, siendo excluida la infección por virus Zika en el tejido fetal y en la madre.

### Modalidad De Vigilancia

Tipo de Vigilancia	<u>Universal</u> , en base a la notificación de los casos son sospecha desde los servicios. <u>Centinela</u> : para el seguimiento e investigación clínico epidemiológica del síndrome congénito
Modo de notificación	<u>Ficha individual</u> + Historia clínica y estudios laboratoriales y de imágenes
Periodicidad	Inmediata (dentro de las 24 h de detectado el caso)
Instrumento	Ficha individual de vigilancia de síndrome congénito y microcefalia

### Procedimientos para la vigilancia y seguimiento

1.- Los encargados/responsables de la asistencia en los servicios deben notificar el caso de microcefalia y otros defectos congénitos asociados a Zika en la ficha específica (**Anexo 3**)

2.- En todas las embarazadas que tengan hijos con diagnóstico de microcefalia se debe coleccionar muestra de suero para Rt-PCR, aun cuando no haya presentado síntomas compatibles con infección por virus Zika. La muestra debe ser tomada al momento del diagnóstico del niño con microcefalia.

**Cuadro 3.** Procedimiento de muestras.

3.- En las gestantes confirmadas o sospechosas de infección por virus Zika, que den su consentimiento para investigación, se ofrecerá el estudio de líquido amniótico entre las semanas 16 a 20 de gestación, para realización de PCR confirmatoria en el embrión o feto.

4. Todos los casos de microcefalia en quienes no se ha podido determinar la confirmación para Zika virus deben determinarse las pruebas para STORCHV, según el protocolo de diagnóstico de infecciones neonatales utilizado en el país.

5.- En todas las gestantes confirmadas o sospechosas de infección por virus Zika se debe realizar una primera ecografía temprana, entre las semanas 10 a 14 (genética), una segunda ecografía a la semana 20 a 24 (morfológica) y una tercera ecografía de la 28 a 32 semanas con la finalidad de detectar algún indicio de microcefalia u otra malformación. Cualquier anomalía debe ser anotada en la ficha de seguimiento de la madre y en caso de detectarse microcefalia o su sospecha, esta debe ser notificada. (En este caso la notificación sería el formulario de la embarazada a través de página web).

**Cuadro 3.** Procedimiento de colecta de muestras para prueba de RT-PCR para confirmación de infección por virus Zika en la madre y el hijo.

	Madre SIN rash con hijo con microcefalia	Madre CON rash con o sin hijo con microcefalia	Hijo con microcefalia*
Procedimiento	1 muestra	1 muestra	1 muestra
Material	Sangre	Sangre y orina	Sangre (suero), cordón umbilical, placenta
Volumen	2 a 3 ml	2 a 3 ml (suero) 10 ml (orina)	3 ml (sangre, cordón umbilical) 1 ml placenta
Tiempo	Momento de confirmación de la microcefalia	<u>Sangre</u> : hasta 5 días después de iniciados los síntomas; <u>orina</u> : hasta 15 días después de iniciados los síntomas.	Momento de la captación

\*Todo niño con microcefalia debe ser testado para STORCHV.

## Bibliografía

1. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F, Baudouin L, Mallet HP, Musso D, Ghawche F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014; 19(9): pii=20720. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20720>
2. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi ML, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. Euro Surveill. 2014; 19(4): pii=20683.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
4. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Travel Health Notices, Zika Fever in French Polynesia (Tahiti). Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/watch/Zika-fever-french-polynesia-tahiti>
5. Ministerio de Poder Popular para la Salud, Guía para la vigilancia epidemiológica para la infección por virus Zika, 2015. Módulo 1.
6. María Inés Acosta, María José Cañizá, Martín Fidel Romano. Dr. Ezequiel Mateo Araujo. Síndrome de Guillain Barre. Revista de Posgrado de la Cátedra de Medicina. N° 168 – Abril 2007
7. Samuel-Ignacio Pascual. Síndrome de Guillain Barre. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid en Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica, [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
8. Facts about microcephaly CDC, January 29, 2016. <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html#ref>
9. National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology. 2013; 97:S1-S172.
10. Eurocat Database 2016. <http://www.eurocat-network.eu/default.aspx>
11. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report 28/01/2016 <http://www.nature.com/news/Zikavirus-Brazil-s-surge-in-small-headed-babies-questioned-by-report-1.19259>
12. ECLAM Latin American Collaborative Study of Congenital Malformation 30/12/2016. [http://www.nature.com/polopoly\\_fs/7.33594!/file/NS-724-2015\\_ECLAMC-ZIKA%20VIRUS\\_V-FINAL\\_012516.pdf](http://www.nature.com/polopoly_fs/7.33594!/file/NS-724-2015_ECLAMC-ZIKA%20VIRUS_V-FINAL_012516.pdf).
13. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations –ECLAM <http://www.eclamc.org/microcefaliaarchivos.php>
14. Vigilancia del Virus Zika en las Américas: recomendaciones provisionales para la detección y diagnóstico de laboratorio. Mayo 2015. CDC/DVBD/ADB. OPS/OMS.
15. Protocolo de Brasil para vigilancia de microcefalias. 2015. SVS/MS
16. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica, 7 de mayo de 2015, Washington, D.C. OPS/OMS. 2015

17. 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;3;19(13)
18. Mecharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet.* 2016 Mar 3. pii: S0140- 6736(16)00644-9.
19. Ministerio de Salud de Brasil- Protocolo de vigilancia e resposta a ocorrencia de microcefalia. Accedido el 02/03/2016 en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-respostav1-3-22jan2016.pdf>
20. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(9):242-7.
21. Butler D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature.* 2016 Mar 10;531(7593):153
22. Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):84-86.).
23. 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;14(8):1232-1239.
24. Hayes E. Zika Virus Outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347-1350.
25. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014 Jan;137(Pt 1):33-43.
26. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(10):951-958
27. 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;65:59-62.

## Anexo 1. Ficha de notificación de infección por virus Zika

### FICHA DE NOTIFICACIÓN INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA

Caso sospechoso: Paciente que presente exantema (habitualmente maculopapular y pruriginoso) y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas: •Fiebre, generalmente <math>< 38,5^{\circ}\text{C}</math> •Conjuntivitis (no purulenta/ perémica) •Artralgias •Mialgia •Edema periartricular

#### DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Nombre y Apellido \_\_\_\_\_

Edad  Años  Meses  Días Sexo  F  M C.I. N° \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_

Depto \_\_\_\_\_ Distrito \_\_\_\_\_ Barrio \_\_\_\_\_

País \_\_\_\_\_ Tel.

Ocupación  Dirección trabajo o escuela \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES DE RIESGO Y EXPOSICIÓN

En los 30 días previos al inicio de síntomas:

¿Realizó viajes?  SI  NO cuándo? Fecha: \_\_\_\_\_ Dónde? \_\_\_\_\_

Tuvo Dengue anterior?  SI  NO Año: \_\_\_\_\_ Tuvo Chikungunya anterior?  SI  NO Año: \_\_\_\_\_

Vacuna contra Fiebre Amarilla:  SI  NO Año: \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES CLÍNICOS (Marcar solo si está presente)

Fecha inicio síntomas  /  /

Signos y síntomas

Erupción cutánea  Inicio en <math>< 48</math> hs  Más de 48 horas

Fiebre  Conjuntivitis no purulenta

Artralgias  Mialgias  Cefalea  Malestar general

¿Padece alguna enfermedad crónica?  SI  NO Cuál? \_\_\_\_\_

#### SOSPECHA EN MUJER EMBARAZADA= EMBARAZO DE ALTO RIESGO

FUM:  /  /  Semanas de gestación \_\_\_\_\_ o Trimestre  1  2  3

Gestación N°: \_\_\_\_\_ Partos Vaginales N°: \_\_\_\_\_ Cesáreas N°: \_\_\_\_\_ Abortos N°: \_\_\_\_\_ Muertos: \_\_\_\_\_ Vivos: \_\_\_\_\_

Antecedentes de malformaciones congénitas en embarazos anteriores:  SI  NO Cuál? \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LABORATORIO ETIOLÓGICO

Estudios en los primeros 5 días:

RT-PCR (VIREMIA)  SI  NO Fecha de toma:  /  /

Resultado Zika  Pos  Neg Fecha de resultado:  /  /

#### EVOLUCIÓN O CONDICIÓN AL EGRESO

Ambulatorio:  SI  NO Fecha de consulta:  /  /   
Hospitalizado:  SI  NO Fecha de hospitalización:  /  /  Fecha de egreso  /  /

#### CIERRE DEL CASO: CLASIFICACIÓN FINAL

SOSPECHOSO   
CONFIRMADO   
DESCARTADO

#### DATOS DEL NOTIFICANTE

Nombre del Notificante \_\_\_\_\_

Establecimiento de Salud: \_\_\_\_\_

Distrito \_\_\_\_\_

Fecha de notificación:  /  /

Región Sanitaria: \_\_\_\_\_



## Anexo 2: Ficha de Notificación de Síndrome Neurológico asociado a Zika

### FICHA DE NOTIFICACIÓN SINDROME NEUROLOGICO ASOCIADO A ZIKA

**Caso sospechoso:** Toda persona que presenta debilidad simétrica de más de una extremidad, rápidamente progresiva, de comienzo distal y avance ascendente y, que cursa con disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y, con antecedentes de enfermedad eruptiva o febril en las cuatro semanas previas al inicio de los síntomas neurológicos

#### DATOS DEL NOTIFICANTE

Nombre del Notificante \_\_\_\_\_ Establecimiento de Salud: \_\_\_\_\_  
 Distrito \_\_\_\_\_ Fecha de notificación: / /  
 Región Sanitaria: \_\_\_\_\_

#### DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Nombre y Apellido \_\_\_\_\_  
 Edad  Años  Meses  Días Sexo  F  M C.I. N° \_\_\_\_\_  
 Domicilio \_\_\_\_\_  
 Depto \_\_\_\_\_ Distrito \_\_\_\_\_ Barrio \_\_\_\_\_  
 País \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
 Ocupación \_\_\_\_\_ Dirección trabajo o escuela \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES DE RIESGO Y EXPOSICIÓN

En los 30 días previos al inicio de síntomas:

¿Realizó viajes?  SI  NO cuándo? Fecha: \_\_\_\_\_ Dónde? \_\_\_\_\_  
 Tuvo Dengue ?  SI  NO Tuvo Chikungunya ?  SI  NO  
 Vacuna contra Fiebre Amarilla:  SI  NO  
 Presentó algún cuadro infeccioso previo?  SI  NO Especificar: \_\_\_\_\_  
 ¿Padece alguna enfermedad crónica?  SI  NO Cuál? \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES CLÍNICOS (Hasta 4 semanas antes del inicio de síntomas neurológicos)

##### Signos y síntomas

Erupción cutánea  SI  NO Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Artralgias  SI  NO  
 Fiebre  SI  NO Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Mialgias  SI  NO  
 Conjuntivitis  SI  NO Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Diarrea  SI  NO  
 Cuadro gripal  SI  NO Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LA ENFERMEDAD ACTUAL

Debilidad o Parálisis: Fecha de inicio: \_\_\_\_\_  
 Afectación:   
 • de pares craneanos:  SI  NO  
 • Diafragma y músculos respiratorios:  SI  NO  
 Progresión Ascendente   
 Descendente   
 Otra   
 Fiebre al inicio de la parálisis  SI  NO  
 Signos meníngeos  SI  NO  
 Dolores musculares  SI  NO  
 Tiempo hasta la instalación completa \_\_\_\_\_ días

##### Características de la parálisis

Miembro afectado	Localización		Reflejos					Sensibilidad									
	1=Proximal	2=Distal	3=Ambos		1=Aumentado	2=Disminuido	3=Ausente	4=Normal	5=No evaluado								
Brazo derecho																	
Brazo izquierdo																	
Pierna derecha																	
Pierna izquierda																	

#### DATOS DE LABORATORIO

Citoquímico del LCR: Aspecto: \_\_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup>  
 Predominio: PMN \_\_\_\_\_ % MN \_\_\_\_\_ % Glucosa: \_\_\_\_\_ Proteínas \_\_\_\_\_  
 Estudios en los primeros 5 días de síntomas de infección por ZIKA:  
 RT-PCR para ZIKA  SI  NO Fecha de toma: / /  
 Material: Sangre  SI  NO Resultado: \_\_\_\_\_ Fecha de resultado: / /  
 LCR  SI  NO Resultado: \_\_\_\_\_ Fecha de resultado: / /  
 Orina  SI  NO Resultado: \_\_\_\_\_ Fecha de resultado: / /  
 Estudios con mas de 5 días de síntomas de infección por ZIKA:  
 RT-PCR para ZIKA: de Orina  SI  NO de LCR:  SI  NO  
 Serología (1ª Muestra)  SI  NO Fecha de toma de muestra: / / Resultado: \_\_\_\_\_  
 Serología (2ª Muestra)  SI  NO Fecha de toma de muestra: / / Resultado: \_\_\_\_\_

#### EVOLUCION O CONDICION AL EGRESO

Ambulatorio:  SI  NO Fecha de consulta: / /  
 Hospitalizado:  SI  NO Fecha de hospitalización: / /  
 UCI:  SI  NO ARM  SI  NO  
 Egreso: Alta  SI  NO Fecha de Alta o Fallecido: / /  
 Fallecido  SI  NO Causa Básica de defunción: \_\_\_\_\_  
 Tratamiento: Gamaglobulina:  SI  NO Dosis: \_\_\_\_\_

#### CIERRE DEL CASO: CLASIFICACION FINAL

Síndrome Neurológico asociado a Zika   
 Sospechoso   
 Probable   
 Confirmado   
 Descartado

Anexo 3: Ficha de Notificación de síndrome congénito y microcefalia asociado a Zika

Ficha de notificación de caso de síndrome congénito y microcefalia en recién nacido

DEFINICIONES DE TIPOS DE NOTIFICACION

**FETO CON MICROCEFALIA INTRA-ÚTERO:** Feto que, durante el embarazo, por medio de ultrasonografía u otro método de imagen disponible, presenta circunferencia craneana con más de 2 desvíos estándar por debajo de la media para la edad gestacional.

**NACIDO VIVO CON MICROCEFALIA:** Recién nacido con microcefalia (medida de perímetro cefálico por debajo de -2 desvíos estándar a las 24 horas post-parto, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo), alguna malformación congénita del sistema nervioso central.

**ABORTO O MUERTE FETAL:** Óbito fetal con microcefalia (medida de perímetro cefálico por debajo de -2 desvíos estándar, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo) producto de una gestante que durante el embarazo haya presentado exantema o tenga antecedentes de infección por virus Zika.

Feto con microcefalia detectado intra-útero

Nacido Vivo con microcefalia

Aborto o muerte fetal

DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICADORA

Fecha de notificación: ... Establecimiento de salud..... Distrito: ... Región.....

Teléfono: ...

Nombre del notificador: ... Teléfono de contacto:...

DATOS DEL CASO

Nombre del RN..... Sexo: Femenino ( ) Masculino ( ) Indeterminado ( )

Fecha de nacimiento:..... Edad gestacional al nacer:.....

Perímetro Cefálico):..... Peso en gramos:..... Talla:.....

(En caso de detección intra útero considerar el diámetro cefálico)

Edad gestacional en el momento de la detección de microcefalia (en semanas).....

Toma de muestra: LCR\_\_ Sangre de cordón: \_\_ Suero: \_\_ Otro (especificar):\_\_\_\_\_ Fecha de toma de muestra: \_\_\_\_\_

DATOS DE LA MADRE

Nombre de la madre:..... Edad de la madre:..... C.I. N°.....

Tipo de embarazo: Único ( ) Doble ( ) Múltiple ( )

Distrito de residencia:..... Barrio de residencia:.....

Número de teléfono:.....

Email:.....

#### Anexo 4. Indicaciones para toma y conservación de muestras según ensayo de laboratorio

##### Muestras para vigilancia de SGB 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	5-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Suero	5 a 7	5-7 mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR + ELISA IgM
Suero	7 en adelante	0,5-1mL	Sin aditivos	2 / 8 °C	-20 / -70 °C	ELISA IgM
Orina	5 a 15	5-7 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

\*\* Bajo indicación médica para diagnóstico de enfermedad neurológica

#### Tabla de manejo de muestras para síndrome congénito y / o casos fatales

Muestra	Cantidad	Medio de transporte	Condiciones de transporte	Conservación >1 semana	Ensayo de laboratorio
Suero de la madre	5-7 mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Sangre de cordón	0,5-1mL	Sin aditivos	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR, ELISA IgM, PRNT, otros
Placenta	3 x 3 cm (aprox)	Formol tamponado	4 °C - Rt*	4 °C - Rt*	Inmunohistoquímica
Placenta	3 x 3 cm (aprox)	Solución salina	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Cordón umbilical (tejido)		Formol tamponado	4 °C - Ta*	4 °C - Rt*	Inmunohistoquímica
Cordón umbilical (tejido)		Saline solution	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR
Suero recién nacido	0,5-1mL	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	5-7 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 - Rt*	Inmunohistoquímica
Tejido***	3 x 3 cm (aprox)	Solución salina	4 / 8 °C	-20 / -70 °C	PCR

\* Temperatura ambiente

\*\* Bajo indicación médica por sospecha de síndrome neurológico

\*\*\*Casos fatales: Cerebro, hígado, riñón, otros

---