



Revisión

Virus Zika y gestación

Zika virus and pregnancy

M.^a Carmen Viñuela Benítez y Luis Ortiz Quintana

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

En el mundo actual, globalizado, las enfermedades no son regionales y cualquier infección que surja en una parte del globo terráqueo puede extenderse a otras partes del mundo.

Actualmente estamos ante una nueva enfermedad, una enfermedad emergente con susceptibilidad universal.

La infección por virus Zika está ocupando en los últimos meses un lugar importante en la actualidad científica mundial. El incremento en el número de publicaciones sobre Zika, muy significativo en los primeros meses de este año 2016, ha ido en paralelo con el conocimiento y gran expansión de este virus (Fig. 1).

Dada esta gran expansión del virus Zika y la notificación de síntomas neurológicos en adultos y alteraciones cerebrales en los fetos asociadas al mismo, el 1 de febrero, la OMS realiza una declaración de emergencia de salud pública de carácter internacional.

EPIDEMIOLOGÍA

La primera vez que se tiene constancia del virus Zika fue en 1947 (1). Se descubrió mientras en el bosque Zika de Uganda se estudiaba la fiebre amarilla en los monos *Rhesus*. En 1952 se constata la presencia del virus en estudio serológico en un humano, siendo entonces considerado este como huésped ocasional (1). En 1954 se publicaron los primeros casos de infecciones por virus Zika, siendo estos en una niña de 10 años y 2 adultos varones en Nigeria. Inicialmente se sospechó de fiebre amarilla. La niña presentaba fiebre y cefalea. El suero de la niña se inoculó

en el cerebro de ratones, los cuales enfermaron y todos murieron. Las pruebas demostraron que el suero de un mono *Rhesus* inmunizado, mediante inoculación con el virus Zika, podría neutralizar el virus aislado del cerebro del ratón (2). En 1958 se aísla por primera vez el virus en muestras humanas en Nigeria (3). Desde entonces hasta 2007 se contabilizan 14 casos esporádicos en humanos de infección por el virus Zika y se constata la circulación del mismo por áreas tropicales del África occidental y central, asiáticas y en el Pacífico.

El primer brote fuera de África y Asia se produce en 2007, en Micronesia, donde hasta el 73% de la población presentaba anticuerpos frente al virus (4-7). Entre el año 2013 y el año 2014 se comunica la presencia del virus en la Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, islas Salomón, Samoa e Isla de Pascua. En febrero de 2015 se produce el brote en Brasil, confirmando la transmisión autóctona del virus en mayo de 2015. En septiembre de 2015, Colombia notifica también la transmisión viral. Desde noviembre de 2015 la epidemia se ha extendido por casi todos los países de América Latina, siendo Brasil, a día de hoy, el país más afectado. En los últimos 9 meses se ha documentado transmisión autóctona del virus Zika en 50 países del mundo (8).

En nuestro país, a 25 de abril, hay 96 casos confirmados, todos ellos casos importados, 12 de los cuales son mujeres gestantes.

VIRUS Y VECTOR DE TRANSMISIÓN

Es un arbovirus del género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*, cercano filogenéticamente al virus del dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa o virus del Nilo occidental.

Recibido: 27/04/2016
Corregido: 18/05/2016
Aceptado: 03/06/2016

Correspondencia:

M.^a Carmen Viñuela Benítez. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: mcviñuela73@hotmail.com

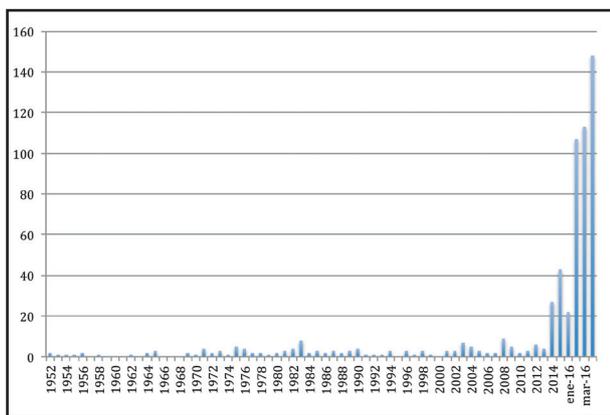


Figura 1. Evolución en el número de publicaciones sobre virus Zika registradas en PubMed, desde 1952 hasta abril 2016.

El virus Zika se transmite a través de la picadura de un mosquito del género *Aedes*, que también se ha relacionado con la transmisión del dengue y del chikungunya. En África existen especies locales, aunque en Gabón -en 2007- se aisló en un mosquito *Ae albopictus* (conocido comúnmente como mosquito tigre). En Asia han sido vectores de transmisión tanto el *Ae albopictus* como el *Ae aegypti*. En Polinesia se han documentado tanto estos dos como especies locales. En América existen tanto el *Ae albopictus* como el *Ae aegypti*. En 1979 se detectó el *Ae albopictus* por primera vez en Europa (Albania). Desde allí se extendió a los países del Mediterráneo. En España se documenta, en 2004, en Barcelona extendiéndose, sobre todo, por todo el litoral mediterráneo español. Actualmente se encuentra en 7 comunidades autónomas (Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Andalucía, Baleares, País Vasco y Aragón).

Este vector de transmisión vive en contacto muy estrecho con el ser humano. Se puede aislar en zonas con agua estancada y se alimenta durante todo el día. El *Ae aegypti* se caracteriza por tener una capacidad vectorial alta y picar, de forma imperceptible, a muchos seres humanos en una sola comida.

Presenta un ciclo selvático que incluye como huésped principal al primate no humano, y un ciclo urbano en el que el huésped principal es el humano, que actúa de amplificador.

En nuestro medio el periodo de mayor actividad del vector es del 1 de mayo al 30 de noviembre.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

Aunque el modo de transmisión que contribuye de forma fundamental a la extensión de la infección es a través de la picadura de un mosquito de la familia *Aedes*, se ha detectado también RNA de virus en sangre, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), semen y leche materna. Por ello, la transmisión sexual (TS), la transmisión por transfusión sanguínea o la transmisión vertical (transplacentaria o intraparto) pueden contribuir a la extensión de la enfermedad. También se ha descrito su posible transmisión

a través de donación de órganos o tejidos. Incluso se estudia la posible transmisión a través de la lactancia materna (9-13). La transmisión por exposición ocupacional no ha sido descrita, pero se deben seguir las recomendaciones de protección de personal y residuos biológicos como se realiza en cualquier otro virus (importante en el momento del parto).

VÍA DE TRANSMISIÓN SEXUAL (12,14-18)

El virus ha sido aislado en el espermatozoides, detectándose RNA del virus en el semen 27 y 62 días tras el inicio de episodio febril, cuando ya no era detectable en sangre. Además, durante la infección viral, el número de copias detectadas en semen es mayor que en suero. La OMS no recomienda de rutina analizar virus Zika en muestras de semen.

Por otro lado, se desconoce si los hombres infectados pero asintomáticos pueden transmitir el virus Zika a sus parejas sexuales. Se han notificado ya varios casos de transmisión sexual vía vaginal del Zika. Todos ellos en hombres que tuvieron síntomas. Esta vía de transmisión no parece que contribuya de forma importante en la propagación de la infección en las zonas endémicas.

No hay tampoco evidencia de que las mujeres con Zika puedan transmitir la infección a sus parejas sexuales.

Se ha documentado un caso de transmisión homosexual entre varones, lo que sería la primera evidencia de transmisión sexual vía anal.

PERIODO DE INCUBACIÓN, SINTOMATOLOGÍA Y TRANSMISIBILIDAD

El periodo de incubación es de 3 a 12 días, con un máximo de 15 días, produciendo sintomatología entre 2 a 7 días con un periodo virémico corto de 3 a 5 días desde el inicio de los síntomas (19). Si el vector se alimenta de un individuo infectado durante ese periodo, se infectará y podrá transmitir la enfermedad. Tras la infección se produce inmunidad prolongada.

CLÍNICA

Cursa como una infección asintomática hasta en el 75-80% de los casos, produciendo en el resto un cuadro clínico leve que consiste en fiebre moderada, exantema máculo-papular desde la cara hasta el resto del cuerpo, artritis o artralgia pasajera (sobre todo en articulaciones pequeñas de manos y pies), hiperemia conjuntival o conjuntivitis bilateral, mialgia, astenia y/o cefalea. El cuadro clínico se asemeja al de la fiebre del dengue y el chikungunya, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. Es rara la necesidad de hospitalización de los pacientes.

La actual importancia en el ámbito científico se debe a la relación de la infección con el síndrome de Guillain-Barré y con la microcefalia.

No existe evidencia para sugerir que las mujeres embarazadas son más susceptibles a la infección por virus Zika o que

experimenten una forma más grave de la enfermedad durante el embarazo, pero la posible asociación con las alteraciones cerebrales fetales hacen a la embarazada un grupo especial de riesgo.

COMPLICACIONES

Síndrome de Guillain-Barré

Durante el brote epidémico, la Polinesia Francesa y Brasil comunican un incremento de complicaciones neurológicas. Se comunica el primer caso de síndrome de Guillain-Barré en un paciente después de una infección por virus Zika (19-21) y, posteriormente, un estudio de casos y controles en la Polinesia Francesa proporciona evidencia de que la infección por virus Zika causa síndrome de Guillain-Barré. Un 98% de pacientes con síndrome de Guillain-Barré tenía anticuerpos IgM o IgG contra virus Zika y el 100% tenían anticuerpos neutralizantes contra virus Zika comparados con el 56% de los pacientes del grupo control (pacientes que acudían al hospital por otro motivo distinto a fiebre o sintomatología neurológica), con una $p < 0,0001$ (22). Aunque no ha podido aún ser establecida la relación causal directa, sí parece que está relacionada la infección de virus Zika con el síndrome de Guillain-Barré, suponiendo una más entre sus múltiples causas. Se ha comunicado la relación ya en 14-15 países.

Encefalitis aguda o meningoencefalitis diseminada

Asociada a la detección de virus Zika en LCR. Se han comunicado dos casos con test positivo para Zika y con daño en la sustancia blanca del cerebro.

Microcefalia

La microcefalia constituye hasta el 3% de las malformaciones del sistema nervioso central (SNC). Aparece entre 1/6.200-1/8.500 gestaciones. Se define como una circunferencia cefálica > 2 SD por debajo de la media para la edad gestacional, aunque este criterio es bastante variable y se pueden encontrar distintas definiciones. Hay que diferenciarla de la variabilidad antropométrica que existe entre las distintas razas e incluso descartar formas constitucionales (tallas familiares).

Además a veces no es aparente hasta el tercer trimestre (26-28 semanas), e incluso en casos leves puede ser de diagnóstico postnatal. En la tasa de detección puede influir tanto el tipo y severidad de la microcefalia, como la edad gestacional a la que se realiza la ecografía, como la posición fetal, el equipo utilizado y la destreza del ecografista, así como el índice de masa corporal de la paciente.

El crecimiento del cráneo está determinado por el crecimiento cerebral. Las causas que pueden producir la microcefalia se resumen en la tabla I.

Fenotípicamente, al nacimiento, se objetiva una desproporción entre el tamaño del cráneo y la cara, con una frente aplanada. Pero lo que más preocupa de la microcefalia es el retraso mental que conlleva, siendo más o menos grave en función de la causa de la microcefalia y del grado de afectación cerebral. Además estos niños pueden presentar convulsiones, trastornos del movimiento, espasticidad, lloro estridente, hiperactividad, dificultad en la alimentación, retrasos en el desarrollo y pérdida neurosensorial con alteraciones en la audición y en la visión (23).

El pronóstico es malo y dependerá de la causa que la produzca y de la clínica asociada que presente el niño, presentando menor coeficiente intelectual a mayor microcefalia. No existe tratamiento etiológico. El tratamiento será sintomático y de las complicacio-

Tabla I. Causas de microcefalia

Alteración primaria en el desarrollo cerebral	Aislada (verdadera o primaria)	Causa genética (AR,AD y ligada al Cr X)	
	Sindrómica	Constituye un signo más dentro del síndrome	Sd. Seckel Sd. Smith-Lemli-Opitz Sd. Wolf-Hirschhorn Otros
Asociada a anomalías neuroanatómicas	Defectos de tubo neural Holoprosencefalia Lisencefalia Macrogiria Exquizecefalia Otros		
Alteración secundaria a detección del crecimiento cerebral	Alteraciones genéticas o cromosómicas (T21, T13, T18...) Infecciones congénitas (TORCH, varicela, VIH, Zika...) Hipoxia Alteraciones metabólicas: fenilcetonuria, enf. mitocondriales... Diabetes (hipoglucemia) Exposición a radiación ionizante o teratógenos (fármacos antineoplásicos, warfarina) Alcoholismo o abuso de drogas Malnutrición, deshidratación		

nes, además de favorecer la fisioterapia, logopedia, la estimulación temprana y necesitar educación especial en muchos casos, con reducción de la esperanza de vida.

Durante 2014-2015 la Polinesia Francesa notifica un incremento de malformaciones del SNC tras los brotes de Zika en 2013-2014. Brasil también comunica un incremento de microcefalia de hasta 20 veces más en determinadas zonas del país con una notificación de más de 5.000 casos de microcefalia a febrero de 2016. Estos casos se están estudiando para valorar si existe alguna otra causa, distinta del virus Zika, que pueda justificar la misma (21).

Pero, ¿podría ser posible que el virus *Zika* mediante transmisión transplacentaria diera lugar a la microcefalia?

Hasta ahora existía poca documentación de los efectos teratogénicos de los flavivirus; aunque algunos de ellos, como el virus del Nilo occidental o el de la encefalitis japonesa, parecía que tenían como órgano diana el cerebro o los ojos, sin detectarse virus ni cambios en otros órganos fetales, lo que hablaba de cierto neurotropismo de esta familia de virus (24). Actualmente ya ha sido demostrado el neurotropismo del virus Zika *in vivo* e *in vitro* (25-28).

Y ¿por qué no se han registrado casos de microcefalia hasta ahora? Esto podría explicarse por la rareza de la infección hasta ahora, por un subregistro de los casos, quizás una adquisición temprana de la inmunidad de la población en zonas endémicas, o que el virus Zika que se está propagando será una cepa más virulenta que la conocida hasta ahora. Por secuenciación del virus se conocía la existencia de dos linajes: uno africano y otro asiático, siendo este el que parece responsable de la epidemia del Pacífico y de América Latina. Por otro lado, se está estudiando la existencia de otros factores (ambientales, genéticos...) que pudieran incrementar el daño fetal por virus Zika o actuar concomitantemente en el resultado.

A principios de año se publica una alerta médica sobre virus Zika, documentando 2 casos de transmisión intrauterina en Brasil (29). Son 2 casos con fetos con microcefalia y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) positiva para virus Zika en líquido amniótico. Los autores reflexionan sobre si lo que estamos viendo no será solo la punta del iceberg, es decir, que estemos diagnosticando los niños más graves y puedan pasar desapercibidas otras alteraciones/anomalías que sean de visibilidad tardía. Posteriormente se aportaron más casos de afectación cerebral e infección materna por virus Zika, incluso afectación ocular en la región macular (atrofia macular neuroretiniana, pérdida del reflejo foveal...), o anomalías del nervio óptico (30-34). En febrero 2016 se comunica el primer caso bien documentado que demuestra lesión cerebral fetal grave asociada con la infección del virus Zika mediante transmisión vertical (35). Se trata de una mujer joven, europea, sin antecedentes de interés, que presenta una erupción febril al final del primer trimestre, mientras vive en Brasil. Vuelve a su país, donde refiere disminución en los movimientos fetales y en semana 29 la ecografía objetiva una microcefalia con calcificaciones en el cerebro fetal y en la placenta, siendo las ecografías previas, de semana 12 y 20, normales. La ecografía de 32 semanas confirma la microcefalia con dilatación ventricular moderada y múltiples calcificaciones, que también se observan en la placenta.

No se objetivan anomalías en el resto del estudio morfológico del feto. Solicita interrupción y la necropsia confirma la microcefalia, pérdida de las circunvoluciones cerebrales, dilatación severa de ambos ventrículos laterales cerebrales, calcificaciones distróficas multifocales, ganglios basales pobremente definidos e hipoplasia en cerebelo y tronco del encéfalo, además de un ratio entre peso placenta/feto < p3. La microscopía electrónica visualiza en tejido cerebral las partículas de virus esféricos compatibles con virus de la familia *Flavivirus*, lo que se confirma con inmunofluorescencia indirecta. Se objetiva replicación viral en el cerebro fetal que podría explicarse por ser un medio inmunológicamente más seguro para el virus. El estudio microbiológico detecta 65x10⁶ copias de ARN viral por miligramo de tejido, muy superior al número de copias en suero materno. Se aísla virus Zika en tejido cerebral mediante PCR y se testa tanto para otros flavivirus como para otros virus neurotrofos, siendo todos negativos. El genoma completo de este virus Zika tiene una identidad del 99,7% con el virus del linaje asiático.

¿Puede este hallazgo demostrar la causalidad entre el virus Zika y la microcefalia?

En la editorial de la misma publicación refiere que estas conclusiones no proporcionan una prueba absoluta de que el virus Zika sea una causa directa de la microcefalia, ya que no se han comprobado los criterios de causalidad postulados por Robert Koch. A pesar de ello, la concordancia en tiempo y espacio entre la epidemia de Zika y el incremento de las notificaciones de alteraciones neurológicas hace la evidencia epidemiológica cada vez más fuerte; al igual que la evidencia científica cada vez es más fuerte por casos clínicos como el comentado anteriormente (36). También se han intentado aplicar los criterios de Shepard para probar relación de teratogenicidad entre la infección viral Zika y las anomalías cerebrales, cumpliéndose 3 de los 7 criterios, siendo esto considerado suficiente para probar un agente como teratógeno. Además aplican los 9 criterios de causalidad de Bradford Hill de los que cumplen casi todos, salvo el de la evidencia experimental, haciendo referencia a que no es necesario el cumplimiento total de los mismos. Se concluye que, añadido a lo anterior, la ausencia de una explicación alternativa apoya también la relación causal (37).

Aparte de la microcefalia, la infección por Zika durante el embarazo, como otros virus (CMV, rubeola), está asociada a otras alteraciones en el SNC, crecimiento intrauterino retardado (CIR), insuficiencia placentaria y muerte fetal. El 82% de mujeres embarazadas brasileñas que participaron en un estudio de cohortes eran positivas para virus Zika; en la mitad de ellas se había realizado seguimiento ecográfico detectándose alteraciones fetales en el 29% de las mismas, que incluían muerte fetal, CIR con o sin microcefalia, calcificaciones ventriculares y otras lesiones en SNC, y alteración en el líquido amniótico o en el estudio doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media (38). Por lo que la microcefalia solo constituye el extremo más grave en el espectro de afectación por Zika.

¿Existe un periodo seguro durante el embarazo para viajar a áreas endémicas?

Parece que la infección se puede contraer en cualquier trimestre de la gestación. Por lo que conocemos de otros virus la infección en el primer trimestre (antes de semana 14) da lugar a consecuencias más graves en el feto, ya que nos encontramos en periodo de organogénesis. Los CDC comunicaron el 3 de marzo una primera serie de casos en los que la consecuencia de la infección en el primer trimestre era peor dando lugar a pérdida embrionaria o microcefalia. Parece que el primer y segundo trimestre estaría asociado más a microcefalia y la infección en tercer trimestre a CIR, muerte fetal o malformaciones de visibilidad tardía.

Por todo ello se advierte a las gestantes de no viajar a zonas endémicas por debajo de los 2.000 metros en cualquier trimestre del embarazo.

A día de hoy solo se han documentado casos de microcefalia asociada al Zika en 2 países.

Aun así nos quedan todavía muchas dudas. Desconocemos:

- La probabilidad de que, estando una gestante infectada por Zika, el feto presente defectos. Un análisis retrospectivo en la Polinesia Francesa estimó que aproximadamente un 1% de los fetos o bebés nacidos de mujeres infectadas en el primer trimestre estuvieron afectados de microcefalia (39). Quizás se subestimó el número de casos porque solo se valoraba la lesión más importante dentro del espectro de alteraciones neurológicas que se relaciona con el Zika.
- Si una infección asintomática o leve representa un riesgo para el feto.
- Si influye la vía de adquisición del virus en la gestante para que haya mayor o menor riesgo de defectos fetales, es decir, si existe distinto riesgo de afectación fetal en función de la vía de entrada del virus (picadura del mosquito, vía sexual...).
- O si existen factores asociados que favorezcan la transmisión (coinfección con otros virus, respuesta inmunitaria preexistente a otro flavivirus, antecedentes genéticos de la madre...).

DIAGNÓSTICO

En EE. UU., menos del 1% de los pacientes asintomáticos expuestos a virus Zika tuvieron resultados positivos en el laboratorio. En cuanto a las mujeres gestantes, un 3% de las que tenían síntomas tuvieron un test positivo y solo un 0,3% de las asintomáticas tenían resultado positivo (40).

El 19 de enero los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) emiten la recomendación de preguntar a todas las embarazadas sobre viajes recientes a zonas endémicas y realizar análisis de virus Zika, tanto a las que tengan clínica dentro de las 2 semanas posteriores al viaje como a las que tengan ecografía con alteraciones cerebrales (41). Posteriormente el 5 de febrero, los CDC amplían el análisis a las gestantes asintomáticas por lo que recomienda realizar cribado a cualquier gestante que haya viajado a zonas endémicas (42).

En nuestra zona, que es zona no endémica, en las que aún no existe transmisión por vector, se debe ofrecer análisis a toda gestante que viene o ha estado en zona endémica o a la gestante con relaciones sexuales (RS), sin protección, con pareja que ha estado en zona endémica.

Se debe preguntar sobre la posible exposición durante las 8 semanas previas a la concepción, pudiéndose ofrecer también pruebas serológicas (43).

Para valorar un caso como confirmado, probable o sospechoso se valoran los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio que presenta el caso en cuestión.

En *gestantes sintomáticas*, en función del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, se realizarán distintos test de laboratorio:

- Aislamiento de virus y PCR de ARN viral si han pasado < 5 días del inicio de síntomas. Aun así, una PCR negativa no excluye infección. Se debe también testar PCR de dengue y chikungunya. La PCR es positiva en el periodo de viremia, que es muy corto en el Zika.
- Serología (IgM virus Zika y titulación de anticuerpos neutralizantes, que deben ser 4 veces mayores que los títulos de anticuerpos neutralizantes de dengue) si han pasado > 7 días del inicio de síntomas.
- PCR y serología, tras 5-7 días del inicio de síntomas.

En *gestantes asintomáticas* se debería realizar serología entre 2-12 semanas después de la exposición.

Hay que tener cautela pues existen falsos positivos por reacciones cruzadas con otros flavivirus (dengue, virus del Nilo Occidental), siendo necesario realizar el test de neutralización, añadiéndose una dificultad diagnóstica en los individuos vacunados contra la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa, o en las zonas en las que el dengue es endémico y más del 90% de la población ha estado expuesta.

Por otro lado, a pesar de que el virus se puede aislar en sangre solo durante el tiempo que dura el periodo de viremia, se ha detectado RNA virus Zika en la sangre de una gestante hasta 10 semanas tras el inicio de los síntomas (44). Una teoría es que el virus utiliza como reservorio al feto y a la placenta, siendo estos lugares donde se acantona y replica. Esto puede justificar una prolongación del periodo de viremia en la embarazada y que la PCR para ARN viral se pueda realizar incluso después de 5 días tras el inicio de síntomas. En caso de PCR positiva en gestante se deben realizar pruebas seriadas de PCR dos veces al mes, hasta su negativización.

En la orina el RNA virus Zika se puede detectar más tiempo que en el suero y se puede realizar PCR en los siguientes 20 días tras el inicio de los síntomas.

SEGUIMIENTO EN LA GESTANTE (45)

Un resultado negativo evitaría ecos seriadas. Aunque también se comunican seguimientos en función del momento de realización del test de laboratorio con resultado negativo: antes de las 20 semanas, realizar eco en semana 20-28; después de las 20 semanas, realizar eco entre 2-6 semanas más tarde (46).

Ante un resultado positivo en suero u orina está indicado realizar ecografías seriadas (cada 2-4 semanas) para control de crecimiento fetal y estudio exhaustivo de anatomía fetal.

Si existen alteraciones se puede considerar la realización de PCR en líquido amniótico (LA), aunque se desconoce la sensibilidad y especificidad de la PCR-LA. Además se ha comunicado que la carga viral en el LA es más baja comparada con la del cerebro fetal, placenta, membranas fetales y cordón umbilical (44).

Y tampoco sabemos qué porcentaje de niños con resultado positivo en LA presentarán realmente anomalías.

Algunos grupos ofrecen la amniocentesis (AC) en caso de alteración ecográfica o en caso de test positivo o dudoso para infección materna, y al menos 6-8 semanas tras la exposición materna al virus. El mejor momento para realizar la AC se desconoce, pero quizás, como con otros virus, pudiera ser después de la semana 18-21 de gestación, favorecido por la funcionalidad renal fetal (46).

Se puede realizar neurosonografía seriada y, si es necesario, RNM en 30-34 semanas de gestación. Además se deben descartar otras causas (infecciosas, genéticas) que puedan producir cuadro similar.

En el recién nacido vivo con diagnóstico de infección materna se debe realizar serología y neutralización en sangre de cordón, análisis anatomopatológico y microbiológico de placenta congelada, y cordón con posterior seguimiento por neonatología e infecciosas pediátricas. En caso de aborto o feto muerto se realiza PCR e inmunohistoquímica para virus en tejido fetal, placentario, y cordón umbilical y necropsia si es posible.

VÍA DE PARTO

No hay evidencia de que esté contraindicada la vía vaginal, así que a día de hoy es la vía de elección. Solo se podría valorar cesárea electiva en infección aguda que cause encefalitis aguda diseminada.

TRANSMISIÓN INTRAPARTO

Hay que sospecharla ante un recién nacido, dentro de las primeras 2 semanas de vida, con síntomas sugestivos y cuya madre tuvo exposición epidemiológica alrededor del momento del parto. Se debe en este caso testar a ambos.

Se han notificado dos casos de transmisión intraparto en mujeres infectadas en las semanas previas al mismo, sin repercusión importante en los neonatos, salvo trombocitopenia y rash difuso en uno de ellos. Los dos eran positivos para RNA de virus Zika. No se han notificado hasta el momento casos de microcefalia por transmisión intraparto (13,47).

MICROCEFALIA ASOCIADA A ZIKA

La microcefalia asociada a Zika se ha definido por la OMS como aquella microcefalia vinculada al virus Zika, habiéndose

descartado previamente otras etiologías. La vinculación puede ser por: madre con infección confirmada de Zika durante la gestación, madre con contacto sexual durante el embarazo con persona afecta de Zika, madre con clínica típica y exposición epidemiológica, PCR positiva en LA, PCR positiva en tejido cerebral fetal *postmortem*.

El Zika congénito se define mediante criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, como la presencia de RNA de virus Zika en muestra fetal, LA, placenta, cordón umbilical, suero o LCR, así como la presencia de anticuerpos IgM positivos en el suero o LCR del neonato confirmado por títulos de anticuerpos neutralizantes más de 4 veces superiores que los títulos de anticuerpos neutralizantes del dengue.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento antiviral específico, ni profilaxis. El tratamiento es sintomático y de vigilancia de complicaciones. Evitar los AINE hasta descartar dengue, y recomendar reposo, hidratación, analgésicos y antipiréticos, si se precisan.

LACTANCIA MATERNA

Las recomendaciones de la OMS para la lactancia materna (48) son válidas en el contexto actual de infección por virus Zika, superando los beneficios de la misma cualquier riesgo potencial de transmisión viral al lactante. Ello se justifica por dos motivos: el ARN del virus Zika se ha detectado en leche materna pero no se identificó replicación viral al realizar cultivo celular, a pesar de recogerse las muestras en el momento en que las madres sintomáticas tenían PCR positiva para Zika en suero; y no hay casos documentados de infección por virus Zika a través de la lactancia materna, aunque sí ha sido alguna vez documentado para otros flavivirus (49,50).

Se desconoce aún la frecuencia y persistencia del virus en la leche materna tras la infección sintomática o asintomática, la real transmisibilidad del virus a través de la lactancia, si altera la capacidad de amamantar o si existirían anticuerpos protectores en la leche materna en mujeres infectadas previamente con el virus.

DESEO GENÉSICO FUTURO

Se desconoce el tiempo que ha de esperar una mujer entre la infección o exposición a Zika y una gestación. Se ha sugerido que por lo menos 8 semanas (43). A día de hoy no hay evidencia de que un feto concebido tiempo después de la viremia materna, o teniendo la madre una infección antigua por Zika, tenga riesgo de infección fetal. Pero este dato debería ser tomado con precaución hasta mayor evidencia, porque es sabido que otros flavivirus pueden persistir años después de la infección inicial.

MEDIDAS PREVENTIVAS

- En las *zonas endémicas* se recomienda posponer el embarazo en las mujeres con deseo genésico, y facilitar métodos anticonceptivos a las que lo deseen. Las que ya están embarazadas deben evitar las picaduras del vector utilizando repelentes de insectos (DEET, picaridina, IR3535) y ropa adecuada (camisa manga larga, pantalones largos), además de poner mosquiteras en puertas y ventanas en la casa, usar el aire acondicionado y eliminar el agua estancada. Por otro lado, la OMS pide a los países (en los que no está permitida la interrupción legal del embarazo) permitir esta en caso de malformación fetal comprobada.
- En nuestro país, *zona no endémica*, el Protocolo de Vigilancia de la enfermedad por virus Zika destaca como medidas de salud pública (51):
 - Detectar precozmente y notificar los casos importados y autóctonos. Establecer medidas de prevención, vigilancia y control de la densidad vectorial.
 - Garantizar el correcto manejo de los casos para reducir el riesgo de transmisión (evitar picaduras de mosquito mientras que el paciente esté sintomático, usando repelentes o mosquiteras). En caso autóctono se debe controlar los lugares y personas que tuvieron contacto con el caso durante los 45 días previos a la enfermedad (doble de la duración del ciclo de transmisión del virus). Se han de utilizar métodos de barrera en RS con sus contactos.
 - Instaurar medidas de precaución especiales en las donaciones de sangre y establecimientos asistenciales.
 - Recomendar a las gestantes el uso de métodos de barrera, durante todo el embarazo, en las RS con varones que hayan viajado a zonas endémicas con transmisión activa del virus (52).
 - Recomendaciones a viajeros: medidas de protección individual frente a picaduras de los mosquitos. Contraindicar el viaje a zonas endémicas a mujeres gestantes o en edad fértil con deseo de embarazo. Acudir al médico si existen síntomas compatibles con Zika dentro de los 15 días siguientes tras abandonar la zona endémica.

FUTURO

- Se está trabajando en el desarrollo de vacunas (53). Hay contabilizadas hasta 15 empresas y grupos de investigación en ello. Las vacunas que van más avanzadas parecen ser una de ADN en EE. UU. y otra con un producto inactivado en la India.
- Se debe trabajar en el desarrollo de nuevos productos que controlen a los vectores más eficazmente.
- Tanto Brasil como EE. UU. están trabajando en la elaboración de machos genéticamente modificados con varias intenciones: disminución de la longevidad de los mosquitos, alteración de su reproducción provocándoles esterilidad y que las larvas generadas mueran con rapidez.

- También se está investigando el mecanismo de acción por el que el virus puede entrar en las células neuronales. Un grupo de investigadores en la Universidad de California hallaron una proteína, llamada Axl, que está en la superficie de las células cutáneas y también está presente en las células madre del cerebro y la retina, por lo que podría ser un punto de entrada para el virus. Si se confirmara supondría un gran avance y la posibilidad de desarrollar medicamentos que bloqueen esta proteína y la entrada del virus a la neurona.
- Son necesarios más estudios en modelos animales.
- Es importante el análisis de los casos diagnosticados como microcefalia (descartando otras infecciones previas o coincidentes con otros gérmenes, así como malnutrición, hábitos tóxicos, agentes ambientales, antecedentes genéticos...).
- Es necesario el desarrollo de pruebas rápidas para un diagnóstico más rápido y fiable.
- Nuestros esfuerzos deben ir encaminados a la prevención pública y al incremento de conocimiento sobre esta enfermedad con las herramientas que tengamos a nuestro alcance. Está en marcha la elaboración de un protocolo multidisciplinar sobre virus Zika que aúne a todas las sociedades científicas implicadas (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SEGO, SEN, SEIP, Organización Nacional de Trasplantes...), así como recomendaciones para donación de sangre o semen. Toda la información está actualizada en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/informacion/home.htm>

Dado que es una enfermedad emergente, a diario aumenta el conocimiento sobre la misma y las recomendaciones podrían ir variando en función de la evidencia científica disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46(5):509-20.
2. 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;(2): 139-45.
3. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-50.
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;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;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;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;20(10):595-6.
8. Zika transmission in past 9 months. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-transmission-past-9-months.aspx
9. 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).
10. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2015;68: 53-5.

11. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015;21(1):84-6.
12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-61.
13. 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;19(13).
14. Dallas County Health and Human Services 2016. DHHS Reports First Zika Virus Case in Dallas County Acquired Through Sexual Transmission. February 2, 2016 Dallas, TX: [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 2]. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.dallascounty.org/department/hhs/documents/February2016Newsletter.pdf>
15. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Traversos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* May 2011;17(5):880-2.
16. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika virus in semen [letter]. *Emerg Infect Dis* 2016;22(5):940.
17. OMS. Prevention of potential sexual transmission of ZIKA virus. Interim guidance. 18 febrero 2016.
18. Deckard T, Chung WM, Books JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male to male sexual transmission of zika virus-Texas, January 2016. *MMRW Morb Mort Wkly Rep* 2016;65(14):372-274.
19. Loos S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44(7):302-7.
20. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome — case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19(9).
21. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, December 10, 2015 Consultado el 26 de abril. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>
22. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet* 2016;387(10027):1531-9.
23. 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.
24. Alpert SG, Ferguson J, Noël LP. Intra- uterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 2003;136:733-5.
25. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell* 2016. *Cell Stem Cell* 2016;18(5):587-90.
26. Malakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951.
27. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2016;18(5):591-6.
28. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika Virus. *Science* 2016;352(6284):467-70.
29. Oliveira AS, Malingier G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6-7.
30. OPS. Actualización Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika 17 de enero de 2016. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32876&lang=es
31. Rapid Risk Assessment: Rapid Risk Assessment. Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockh. European Center for Disease Prevention and Control. 24 Nov 2015. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>
32. Rapid Risk Assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). Stockh. European Center for Disease Prevention and Control. 21 enero 2016. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>
33. Department of Health Hawaii. Hawaii Department of health receives confirmation of Zika infection in baby born with microcephaly. 15 enero 2016. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: <http://governor.hawaii.gov/newsroom/doh-news-release-hawaii-department-of-health-receives-confirmation-of-zika-infection-in-baby-born-with-microcephaly/>
34. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort RJ. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet*, vol 387, nº 10015, p228. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00006-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00006-4/abstract)
35. Jernej M, Misa K, Natasa T, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951-8.
36. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374(10):984-5.
37. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects-Reviewing the evidence for Causality. *N Engl J Med*;374(20):1981-7.
38. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro-Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print].
39. Cauchemez M, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–2015: a retrospective study. *Lancet* 2016;387(10033):2125-32.
40. Dasgupta S, Reagan-Steiner S, Googenough D, Russell K, Tahner M, Lewis L, et al. Patterns in Zika Virus Testing and infection, by report of symptoms and pregnancy status-United States, January 3-March 5, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(15):395-9.
41. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(2):30-3.
42. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(5):122-7.
43. Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for women of reproductive age with possible zika virus exposure-United States, 2016: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:315-22.
44. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivaneen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016;374(22):2142-51.
45. 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. Publicado el 8 de abril de 2016. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: http://www.mssi.gov.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ProtocoloABRIL-Lactuacion_embarazadas_Zika_8.04.2016.pdf
46. Vouga M, Musso D, Van Mieghem T, et al. CDC guidelines for pregnant women during the Zika virus outbreak. *The Lancet* 2016;387(10021):843-4. Consultado el 26 de abril de 2016. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00383-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00383-4/fulltext)
47. Flemming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, Staples JE, Karwowski MP, Mead P, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection-United States, February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:182.
48. OMS. Breastfeeding in the context of ZIKA virus. Interim guidance. 25 febrero 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.5
49. Barthel A, Gourinat AC, Cazorl C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis* 2013;57:415-7.
50. Hinckley AF, O'Leary DR, Hyes EB. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics* 2007;119:e666.
51. Protocolo vigilancia de la enfermedad por virus Zika. Red nacional de vigilancia epidemiológica. Consultada el 26 de abril de 2016. Disponible en: http://www.mssi.gov.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ABRIL_Protocolo_vigilancia_ZIKA_05.04.2016.pdf
52. OMS. Pregnancy management in the context of Zika virus. Interim guidance. 2 marzo 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.2
53. Dyer O. Zika vaccine could be in production by year's end, says maker. *BMJ* 2016;352:i630.