



Protocolo de vigilancia
epidemiológica de la infección por

VIRUS ZIKA

EN EMBARAZADAS Y RECIÉN NACIDOS



Administración Nacional de
Laboratorios e Institutos de Salud



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Jorge Lemus

Secretario de Políticas, Regulación e Institutos

Dr. Eduardo Francisco Munín

Interventor de la Administración Nacional de
Laboratorios e Institutos de Salud

Dr. Andrés Joaquín Leibovich

Marzo 2016

COLABORADORES

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH):

Delia Enria
Silvana Levis
María Alejandra Morales

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI):

Viviana Molina
Lidia Virginia Alonio
Alicia María Alonso
Cecilia González
Juan Manuel Marengo

Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM):

Liliana Alba
Pablo Barbero
Rosa Liascovich
Miguel Ángel Aguirre
Boris Groisman
María Paz Bidondo

Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias (CeNDIE):

María Soledad Santini

Dirección ANLIS:

María de los Milagros Bassani Molinas
Claudia Perandonnes
Fernando Landreau
Fernando Chinnici
Ana Berretta
Daniel Fontana

Departamento de Prensa y Comunicación ANLIS:

Valentina Figueroa Gorospe
Rosario Ledesma
Juliana Raina
Darío Addesi

ÍNDICE

1. Introducción general.....	7
1.1. Antecedentes.....	7
2. Agente etiológico.....	8
2.1. Vías de transmisión.....	8
2.1.1. Por vectores.....	8
2.1.2. Otras vías de transmisión.....	9
2.1.3. Manifestaciones clínicas.....	10
3. Virus zika y embarazo.....	11
4. Virus zika y microcefalia.....	13
5. Situación epidemiológica en Argentina.....	15
6. Redes implicadas en la evaluación de la situación de la infección por virus zika y microcefalia.....	15
6.1. Red nacional de anomalías congénitas (RENAC).....	15
6.2. Redes de laboratorios de referencia de ANLIS.....	16
6.2.1. La red nacional de enfermedades virales en la embarazada y el recién nacido.....	16
6.2.2. Red nacional de laboratorios para diagnóstico de dengue y otros arbovirus.....	17
7. Protocolos de vigilancia epidemiológica de virus zika en Argentina.....	18
7.1. Objetivos.....	18
A- Protocolo de vigilancia epidemiológica de la infección por virus zika en embarazadas.....	18
B- Protocolo de vigilancia epidemiológica de embarazada con infección con virus zika y/o microcefalia fetal.....	21
C - Protocolo de vigilancia epidemiológica de microcefalia en recién nacidos vinculado a virus zika.....	23
8. Anexos.....	26
9. Bibliografía consultada.....	50

ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico.

CC: Circunferencia cefálica. Medición ecográfica del perímetro cefálico por medio de la medición electrónica o por la fórmula: (Diámetro biparietal + Diámetro occipitofrontal) x 1,62

CMV: Citomegalovirus

DEET: N,N-Dietil-meta-toluamida ingrediente más habitual de los repelentes de insectos.

DS: Desvío estándar

FEI: Tarjeta de control neonatal para desórdenes endocrinológicos metabólicos

ISUOG: Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología

LA: Líquido Amniótico

LCR: Líquido céfalo raquídeo.

PCR: Acrónimo de una técnica de biología molecular cuya traducción del inglés es “Reacción en cadena de la polimerasa”.

RCIU: Restricción del Crecimiento Intrauterino

RN: Recién Nacido

RT-PCR: Acrónimo de una técnica de biología molecular cuya traducción del inglés es “Trascricpción Reversa- Reacción en cadena de la polimerasa”.

SIVILA: Módulo de Vigilancia por Laboratorio del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación.

SNC: Sistema Nervioso Central

TORCH: Acrónimo de un síndrome de infección congénita que puede ser producido por diversos agentes: Toxoplasma gondii, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes Virus,

ZIKV: ZIKA virus (inglés): virus ZIKA.

PRESENTACIÓN

Este protocolo se ha realizado con el objeto de facilitar a los profesionales de la salud los conocimientos, la información, la orientación y las directivas relacionadas con la vigilancia del virus ZIKA (ZIKV) en nuestro país, como así también brindar herramientas para la toma de decisiones a las autoridades del Ministerio de Salud de la Nación y otras autoridades regionales.

Organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (CDC) y de Europa (ECDC) han emitido diferentes alertas y recomendaciones sobre la propagación de la infección por ZIKV y sus posibles consecuencias. (PAHO, 2015 A; PAHO, 2015 B; ECDC, 2015; ECDC, 2016; Gomez Victoria et al. 2016).

En Argentina no se ha detectado la circulación autóctona del virus, aun así el Ministerio de Salud de la Nación ha intensificado la vigilancia del síndrome febril agudo inespecífico (SFA), promoviendo recomendaciones, así como también medidas de control vectorial, tanto para los equipos de salud como para la población general (Ministerio de Salud, 2015).

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. ANTECEDENTES

El primer aislamiento se realizó en abril de 1947, en Uganda. ZIKV es un Flavivirus transmitido por mosquitos, principalmente por *Aedes aegypti* y en menor medida *Aedes albopictus*.

El primer caso fue reportado en 1952, hasta hace algunos años se consideraba como una infección esporádica en África y Asia.

El primer brote documentado se remonta a 2007 en la isla de Yap, Micronesia, en el que se notificaron 185 casos. Entre 2013-2014, en la Polinesia Francesa se reportaron 10.000 casos, de los cuales 70 fueron graves, con complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain Barré, meningoencefalitis) o autoinmunes (púrpura trombocitopénica, leucopenia).

En el año 2014, se registraron casos en Nueva Caledonia y en Islas Cook. En febrero de 2014, se confirmó un caso de transmisión autóctona en la isla de Pascua. Durante el 2015 se reportaron casos autóctonos en la República de Fiyi, la República de Vanuatu, Samoa, Nueva Caledonia, las Islas Salomón, Indonesia y Cabo Verde.

Luego la infección se diseminó en América. A comienzos del 2015, un brote de ZIKV fue indentificado en el noreste de Brasil donde también circulaba el virus del dengue. Hacia setiembre, surgieron una serie de informes que mostraron un aumento en el número de niños nacidos con microcefalia en las áreas afectadas por ZIKV. Luego se logró detectar el virus en líquido amniótico de dos mujeres cuyos fetos padecían microcefalia, la cual fue observada por ecografías.

Desde el 22 de octubre de 2015 hasta el 9 de enero de 2016 el Ministerio de Salud Pública de Brasil registró más de 21 estados afectados de los 27 del país, con un total de casos de 3530 de microcefalia (46 fallecieron) asociado a un riesgo de muerte rápida del niño o trastornos irreversibles, como retrasos mentales o dificultades psicomotoras.

Hacia enero de 2016, se ha confirmado la transmisión autóctona de ZIKV en 19 países del continente americano, además de Brasil. Otros países del continente americano, como Uruguay y Argentina, no han informado aún casos autóctonos de ZIKV.

2. AGENTE ETIOLÓGICO

ZIKV es un arbovirus del género Flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue y el de la fiebre amarilla.

Los primeros casos registrados en Suriname fueron derivados al Instituto Pasteur de Guyana, donde fue secuenciado el genoma del virus. De una de las muestras enviadas, los investigadores pudieron secuenciar el genoma completo. De las otras tres, obtuvieron información genética de una proteína presente en la envoltura viral, la capa exterior que protege al virus. Se creó un árbol filogenético de la cepa que está afectando el continente americano. El genoma fue secuenciado a partir de cinco casos de ZIKV registrados en la Guyana francesa.

Los resultados señalan que el ZIKV que circula por el continente americano no pertenece al linaje africano (continente donde se descubrió el virus a mediados del siglo pasado) sino al asiático, de más reciente aparición. De hecho, el análisis de su genoma muestra una homología de 99,7% con la cepa responsable del brote en Polinesia Francesa en 2013.

El origen del genotipo asiático se remonta a 1966, con los primeros casos en Malasia. Pero la cepa americana actual está muy emparentada con la que apareció en la isla de Yap, en las Islas Carolina, en 2007. Después se diseminó a Tailandia y Camboya. Más tarde, y pasando de isla en isla, ZIKV alcanzó las Islas Salomón, Vanuatu, las Cook y Polinesia Francesa, hasta llegar a la isla de Pascua. Los siguientes casos ya se dieron en el continente americano.

2.1. VÍAS DE TRANSMISIÓN

2.1.1. POR VECTORES

Las especies responsables incriminadas en la transmisión del virus Zika, son *Aedes aegypti* y *A. albopictus* (1), especies presentes en nuestro país, pero con diferente distribución y densidad.

Aedes aegypti, es una especie asociada a los ambientes urbanos. En la actualidad se observó que continúa aumentando su distribución con presencia en Misiones, Formosa, Chaco, Entre Ríos, Santa Fe, Buenos Aires,

Córdoba, Salta, Jujuy, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja, Catamarca. Recientemente se la describió en San Luis, Mendoza y La Pampa, siendo el registro más austral de nuestro país, la provincia de Neuquén. Por el contrario *A. albopictus* se la asocia más a ambientes silvestres, cuya distribución se limita a la provincia de Misiones (CeNDIE-ANLIS, datos sin publicar).

La dinámica estacional de *Ae. aegypti* está relacionada con la latitud de la provincia. En Salta por ejemplo ejemplares de *Ae. aegypti* se observaron durante todo el año a excepción de junio - julio. En el centro del país como Córdoba durante los meses de octubre a abril y en la provincia de Buenos Aires de diciembre hasta mayo.

Si bien ambas especies tienen un ciclo de vida de 4 estadios: huevo (quiescentes hasta un año) larvas, pupa y adulto, solo las hembras adultas son las responsables de transmitir el virus Zika. Esto está en relación con su ciclo de vida, dado que los primeros 3 estadios son acuáticos y el estadio adulto es volador. Si bien ambos sexos se alimentan de jugos vegetales (fitófagos), la hembra recurre a la ingesta de sangre no con fin alimenticio sino con el objetivo de desarrollar los huevos.

- Período de Transmisibilidad

La hembra del mosquito *Ae. aegypti* es transmisora del virus después de un periodo de incubación de 7 días y puede transmitir el virus por el resto de su vida (de 20 a 30 días).

- Período de Incubación

En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un período de incubación de 3 a 12 días, en promedio 7 días.

2.1.2. OTRAS VÍAS DE TRANSMISIÓN

La transmisión vertical del virus, a través de la placenta, ha sido demostrada a través de la identificación del mismo en muestras de líquido amniótico en mujeres gestantes en cuyos fetos se había demostrado la microcefalia por ultrasonografía.

La transmisión sexual de ZIKV fue considerada, en base a los informes de tres casos. El primero, fue la probable transmisión sexual de ZIKV de un hombre a una mujer, en el que el contacto sexual se produjo unos días antes de la aparición de los síntomas del hombre. Otro de los casos, es un informe sobre la replicación del virus ZIKV aislado de semen por lo menos entre 2 semanas y posiblemente hasta 10 semanas después del inicio de la enfermedad mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa (RT-PCR) en muestras de plasma y semen tomadas al mismo tiempo. Se desconoce la duración de la persistencia de ZIKV en el semen.

La transmisión sexual de muchas infecciones, incluyendo las causadas por otros virus, se reduce por el uso correcto y consistente de los condones de látex.

2.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por ZIKV puede cursar de forma asintomática, que es la forma más frecuente, o presentarse con sintomatología presentando: fiebre, conjuntivitis no purulenta, cefalea, mialgia y artralgia, astenia, exantema maculopapular, edema en miembros inferiores, y, menos frecuentemente, dolor retro-orbitario, anorexia, vómito, diarrea, o dolor abdominal. Los síntomas de la enfermedad de ZIKV son similares a los de otras enfermedades transmitidas por el mosquito *Aedes aegypti*, tales como chikungunya y dengue, y similar a otras enfermedades infecciosas como paludismo, la rubéola, parvovirus B19, adenovirus, enterovirus, leptospirosis, rickettsia, y las infecciones por estreptococos del grupo A.

En algunos casos los síntomas cursan entre los 4 a 7 días, y son autolimitados. La hospitalización y los casos fatales fueron raros.

En el brote registrado en la Polinesia Francesa en octubre de 2013, se identificaron casos con complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain Barré, meningoencefalitis) o autoinmunes (púrpura trombocitopénica, leucopenia).

Recientemente, el Ministerio de Salud de Brasil, en el marco del brote

iniciado en mayo de 2015, identificó un aumento inusitado de casos de microcefalia en la región Nordeste del país coincidiendo con la circulación del virus ZIKV en esa región. Esta última situación plantea un nuevo desafío para la implementación de un sistema de vigilancia destinado a la prevención y control de la infección congénita por virus ZIKV.

3. VIRUS ZIKA Y EMBARAZO

Los conocimientos sobre las mujeres embarazadas infectadas con ZIKV son limitados. Las embarazadas pueden infectarse con ZIKV en cualquier trimestre, y los síntomas reportados durante embarazo son similares a los de cualquier individuo. No existen evidencias que sugieran que en el embarazo las mujeres son más susceptibles a la infección por el virus o ser o más severamente afectadas.

La transmisión materno-fetal de ZIKV se ha demostrado a lo largo del embarazo. El completo espectro de resultados que podría estar asociado con infección congénita de ZIKV es desconocido; sin embargo, microcefalia, atrofia cerebral, dilatación ventricular, y calcificaciones intracraneales se han reportado en los recién nacidos que han dado positivo para la infección por ZIKV. Otras manifestaciones que se han informado son: defectos oculares, rugosidades en el cuero cabelludo y patología articular.

La manifestación más sobresaliente de la infección congénita por ZIKV en recién nacidos sería la microcefalia.

El período embrionario (aproximadamente hasta la semana 9 de edad gestacional) se considera como el de mayor riesgo. Si bien se han detectado un número importante de recién nacidos con microcefalia e infección por ZIKV, es difícil hasta el momento aseverar que esta sería la única causa. Es necesario considerar que en la embarazada el status inmunológico, el estado nutricional, y su propia idiosincrasia podrían ser factores determinantes también en la potencial causalidad de dicha malformación. En cambio, otros reportes consideran que el desarrollo normal del embarazo puede ser afectado en cualquier trimestre.

En Brasil, se confeccionó un registro de 35 niños con microcefalia. Todas

las madres habían vivido o visitado las zonas de transmisión de ZIKV durante el embarazo, y el 72% informó de una enfermedad eruptiva durante el embarazo. Sin embargo, ninguno de los 35 niños o sus madres habían sido sometidos a la prueba de detección de ZIKV (los resultados en los niños estaban pendientes en el momento de la publicación de esta serie de microcefalia), casi la mitad tenía al menos una anomalía neurológica, y todos tenían neuroimágenes que mostraban evidencias de anomalías estructurales del cerebro. Además, casi una quinta parte de los niños tenían anomalías oculares, en consonancia con un informe anterior de la infección por ZIKV prenatal en los que se sospecha que 3 niños con microcefalia tenían lesiones maculares.

Además, se ha reportado la transmisión perinatal de ZIKV en dos pares madre-recién nacidos durante el 2013-2014, en un brote en la Polinesia Francesa. En un caso, la madre desarrolló una erupción pruriginosa leve 2 días antes del parto. Se detectó el ARN del virus ZIKV en suero materno 2 días después del parto, y en el suero del recién nacido a los 3 días de vida y fue positivo también.

Sobre la base de los síntomas y las pruebas posteriores, se consideró que la madre tuvo la probabilidad de viremia en el momento del parto, lo que sugiere la transmisión periparto.

En la segunda pareja madre-recién nacido, se detectó ZIKV ARN del virus en el suero materno un día después del nacimiento, con el posterior desarrollo de fiebre leve y erupción cutánea y en el suero del recién nacido. También, la determinación resultó positiva, en el primer día de vida, coincidiendo con el desarrollo de una erupción máculopapular. Además, presentó trombocitopenia neonatal y bajo peso para la edad gestacional. La frecuencia de la transmisión materno-fetal y el riesgo de que un feto infectado con ZIKV desarrolle microcefalia congénita u otros defectos son desconocidos. Al presente tampoco se conocen el tiempo o la gravedad de los síntomas, la carga viral materna, la respuesta inmune, u otros factores que puedan afectar el riesgo de transmisión de madre-feto o de la aparición de malformaciones.

El reto ahora es proporcionar evidencia empírica de la relación entre ZIKV y microcefalia, y la demostración de que ZIKV puede atravesar la barrera placentaria e infectar el neonato.

La infección sintomática y asintomática de los neonatos y las complicaciones esperadas podrían ser similares a los de otras infecciones consideradas antiguamente como “TORCH” (por ejemplo, la Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes, entre otras).

El control ecográfico y la amniocentesis, en aquellos casos en los que exista indicación médica, pueden ser útiles para detectar la infección por ZIKV en forma temprana. El valor predictivo positivo en LA no es definitivo especialmente en fetos asintomáticos. Por eso, en todos los casos la detección de ZIKV debe ir acompañada del estudio de otros agentes como: Citomegalovirus, Toxoplasmosis, Rubéola, Herpes, Parvovirus B19, Enterovirus entre otros.

4. VIRUS ZIKA Y MICROCEFALIA

La microcefalia congénita se define como la presencia en el recién nacido de un perímetro cefálico por debajo de un punto de corte específico, y de acuerdo con una referencia poblacional. Los valores de referencia del perímetro cefálico varían fundamentalmente según edad gestacional al nacer y según sexo.

La microcefalia congénita se presenta debido a una deficiencia en el crecimiento cerebral. Puede darse en forma aislada, puede estar acompañada de malformaciones encefálicas o formar parte de cuadros sindrómicos. La microcefalia congénita tiene una amplia variedad de causas que incluye una gran cantidad de enfermedades genéticas (génicas y cromosómicas), así como la exposición materna a factores teratogénicos (alcohol, ácido retinoico, mercurio, infección por rubeola, citomegalovirus, etc.).

Si bien puede haber diferentes criterios, se considera habitualmente como microcefalia el perímetro cefálico menor a -2 desvíos estándar o por debajo del percentil 3 según curvas de referencia específicas, dependiendo de la edad gestacional y del sexo. Para los recién nacidos de término se

sugiere utilizar curvas de crecimiento de la OMS según edad y sexo. En el caso de recién nacidos prematuros se deben utilizar referencias específicas (Fenton, Estudio Intergrowth, etc.).

En septiembre del 2015 las autoridades de salud de Brasil registraron un incremento en las notificaciones de recién nacidos con microcefalia. En octubre de ese año se informó que la prevalencia al nacimiento, según las notificaciones recibidas, había aumentado más de 20 veces en la región del nordeste, comparada con una prevalencia previa de aproximadamente 0,5/10.000 nacidos vivos. En diciembre se identificó ZIKV en líquido amniótico de dos gestantes cuyos fetos presentaban microcefalia y también en muestras de tejidos (incluido cerebro) de un recién nacido con microcefalia que falleció luego de nacer (PAHO, 2015 A).

Más recientemente se describieron dos casos donde se detectaron microcefalia y calcificaciones cerebrales por ecografía prenatal y se confirmó la presencia de ZIKV en líquido amniótico. En uno de los casos se detectó además cataratas en ambos ojos. Los autores reportaron adicionalmente 6 recién nacidos del estado de Paraíba con microcefalia y confirmación de infección por ZIKV, aunque en estos últimos casos no describieron los estudios que confirmaron la infección. Otro caso donde se confirmó la infección por este virus fue en un niño con microcefalia nacido en Hawaii cuya madre había residido en Brasil durante el embarazo. A partir de los casos de microcefalia reportados en Brasil, las autoridades de salud de la Polinesia francesa describieron un aumento de los casos con anomalías cerebrales; de 1 caso reportado en promedio anualmente, a 17 en los años 2013 a 2014, coincidiendo con la epidemia en la región (ECDC; 2016). Más recientemente se ha publicado un trabajo en Brasil en el cual se evaluaron 4783 denuncias de casos sospechosos de microcefalia, notificados entre mediados de 2015 y el 30 de enero de 2016. De estos casos hubo información adecuada en 1103 pacientes (clínica, laboratorio y neuroimágenes), por lo cual se confirmó microcefalia en 404 (36,2%). Finalmente, en este último grupo se detectó infección por ZIKV en 17 niños con microcefalia (Gomez Victoria et al., 2016). Cabe considerar que en una proporción de

pacientes podría no haberse detectado la infección dado que los estudios se realizaron en los niños.

5. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ARGENTINA

Hasta la semana epidemiológica 8, y de acuerdo a la información suministrada por el Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de Salud de la Nación de febrero 2016, en el país se confirmaron 13 casos importados de infección por ZIKV distribuidos en CABA, Buenos Aires, Córdoba, Mendoza y Corrientes, todos con antecedentes de viajes a países con circulación reconocida de ZIKV. En el transcurso del 2016, fueron notificados otros 266 casos estudiados para Zika en el marco de la vigilancia integrada de arbovirus.

Por otro lado, en el INEVH-ANLIS se logró el primer aislamiento de una cepa de ZIKV a partir de una muestra de suero del período agudo de un viajero con diagnóstico clínico de ZIKV, procedente de Venezuela. La cepa de ZIKV aislada permitirá al INEVH producir los controles positivos para las técnicas moleculares, así como también producir los reactivos necesarios para la detección de anticuerpos IgM e IgG neutralizantes y su posterior transferencia a los laboratorios integrantes de la red de Dengue. La vigilancia deberá adecuarse al escenario epidemiológico. En el contexto actual, sin circulación viral autóctona por transmisión vectorial, el énfasis está puesto en la detección de casos importados para realizar acciones de control que tiendan a disminuir el riesgo de transmisión y en la posible detección precoz de brotes. Para ello, además de la vigilancia de casos de Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI), se recomienda alertar ante aumento inusual de casos de fiebre o exantema.

6. REDES IMPLICADAS EN LA EVALUACIÓN DE LA SITUACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y MICROCEFALIA

6.1. RED NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS (RENAC)

La RENAC es un sistema permanente de vigilancia de anomalías congénitas mayores al nacimiento que incluye recién nacidos vivos y fetos muertos

de más de 500 gramos. Fue creada en noviembre de 2009 como un sistema oficial de vigilancia de anomalías congénitas de Argentina; depende del CENAGEM y es un componente del Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas del Ministerio de Salud. Hasta diciembre de 2014 ha examinado más de 1.000.000 de nacimientos y más de 16.000 recién nacidos con anomalías mayores. Reúne actualmente 200 maternidades del país y utiliza un sistema de foros web, a través del cual fluye la información y se capacitan a los RRHH. La RENAC produjo diferentes publicaciones científicas y anualmente elabora reportes periódicos, que se comunican a los hospitales participantes y a las autoridades de salud. Según datos de la RENAC (Reporte RENAC 2015) la prevalencia de microcefalia congénita fue de 1,7 por 10.000 nacimientos en el año 2014.

6.2. REDES DE LABORATORIOS DE REFERENCIA DE ANLIS:

6.2.1. LA RED NACIONAL DE ENFERMEDADES VIRALES EN LA EMBARAZADA Y EL RECIÉN NACIDO

Esta red está conformada principalmente por laboratorios provinciales (Formosa, Chaco, Mendoza, San Juan, San Luis, Catamarca, Córdoba, Tucumán, Entre Ríos, Santa Fe, Neuquén y Río Negro). El objetivo de la misma es que las embarazadas y recién nacidos de nuestro país puedan acceder a un diagnóstico de las infecciones virales, de excelencia y en forma equitativa. Las acciones de la red están orientadas a la capacitación y actualización de recursos humanos, la implementación de técnicas de laboratorio normatizadas, la utilización de criterios de interpretación de diagnósticos consensuados y la divulgación y actualización de normas, protocolos operativos, nuevas metodologías diagnósticas en forma continua. Funciona desde el año 2000 y está coordinada desde el Servicio de Virosis Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual. INEI-ANLIS.

6.2.2. RED NACIONAL DE LABORATORIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DENGUE Y OTROS ARBOVIRUS

En la Argentina se ha reconocido la presencia de arbovirus pertenecientes a diversas familias virales y varios de ellos han sido asociados con enfermedad humana. Los virus de la familia Flaviviridae han sido ampliamente estudiados en Argentina. Dentro de esta familia viral se encuentra el virus dengue (DENV) que ha constituido la arbovirosis de mayor importancia en el país desde 1997. Se ha documentado en el pasado la ocurrencia de ciclos selváticos y urbanos del virus de la Fiebre Amarilla (YFV) con un evento de reemergencia de Fiebre Amarilla Selvática en el noreste del país en el período 2007-2009, luego de 40 años sin registro de casos. También se ha reconocido actividad de otros flavivirus: Encefalitis de San Luis (SLEV), Ilheus y Bussuquara, sin que representaran un problema reconocido para la Salud Pública. La emergencia del Virus de la Encefalitis de St. Louis (SLEV) en el 2005, produciendo casos humanos de encefalitis y un brote epidémico en la provincia de Córdoba, constituyó un cambio importante para la epidemiología de este agente en la Argentina. Durante el año 2006, se aisló virus West Nile a partir de equinos muertos con un cuadro de encefalitis en la zona central de Argentina. Evidencias serológicas en equinos y aves residentes indicarían su circulación en nuestro país al menos desde el año 2005, si bien hasta el momento no se ha registrado un importante impacto en Salud Pública. La compleja situación de Argentina con incremento de la circulación de varios miembros de esta familia determinó el fortalecimiento de la vigilancia laboratorial, la necesidad de abordar la problemática de los flavivirus en su conjunto y el crecimiento de la red de laboratorios a nivel nacional.

La red de laboratorios surgió en el año 1995, con el INEVH-ANLIS actuando como Centro Nacional de Referencia. Paulatinamente se han incorporado laboratorios provinciales y se han transferido diversas metodologías que se utilizan activamente en el diagnóstico de dengue, Chikungunya, ZIKV y otros arbovirus de casos notificados de síndrome febril en el Sistema Nacional de Vigilancia. Actualmente la red está integrada por 65 labo-

ratorios, listados en ANEXO VI presentes en 17 provincias argentinas y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), con capacidad de detectar arbovirus por métodos comerciales e “in house”, tanto directos como indirectos. El INEVH-ANLIS elabora directrices y procedimientos estandarizados, realiza el control de calidad y confirmación, produce y evalúa reactivos de diagnóstico en su rol de referencia laboratorial.

7. PROTOCOLOS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE VIRUS ZIKA EN ARGENTINA

7.1. OBJETIVOS

- Monitorear la situación epidemiológica de las embarazadas que presenten sintomatología compatibles con infección por ZIKV o que vivan o hayan estado en lugares donde se ha detectado la transmisión de dicho virus.
- Llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de recién nacidos y fetos muertos con microcefalia ocurridos en la red de maternidades de la RENAC y realizar una descripción detallada de los casos.
- Informar a las autoridades sanitarias para implementar las medidas de prevención y cuidado necesarias.
- Informar y asesorar a los profesionales de hospitales, sanatorios y centro de atención.

A- PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA EN EMBARAZADAS

Definición de caso

Caso sospechoso: Toda embarazada que resida y/o haya permanecido en zonas con circulación de ZIKV (con nexo epidemiológico)¹, y/o que presenten o hayan presentado:

- Exantema
- Fiebre
- Ecografía con feto con microcefalia y o otras anomalías neurológicas
- Mialgias o cefalea o conjuntivitis no purulenta o exantema, con diagnóstico de dengue negativo.

Caso probable: caso sospechoso con detección de anticuerpos IgM contra ZIKV en suero

Caso confirmado: caso sospechoso y/o probable con un resultado detectable por RT-PCR para ZIKV y/o anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos y prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT90) para ZIKV a títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces mayores que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus.

¹ Las áreas con circulación autóctona de virus ZIKV deben actualizarse en forma dinámica y se difunden semanalmente en los siguientes sitios:

MSAL-Boletín Integrado de Vigilancia:

<http://www.msal.gob.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>

OPS-OMS:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=es

**ALGORITMO DE LABORATORIO PARA CASOS DE EMBARAZADA
CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR ZIKV**

Casos sospechosos: Toda embarazada que resida y/o haya permanecido en zonas de circulación de virus Zika (con nexo epidemiológico), y/o presenten o hayan presentado:

Exantema

Fiebre

Ecografía de feto con microcefalia y/o otras anomalías neurológicas

Mialgias o cefalea o conjuntivitis no purulenta o exantema, con diagnóstico negativo para dengue

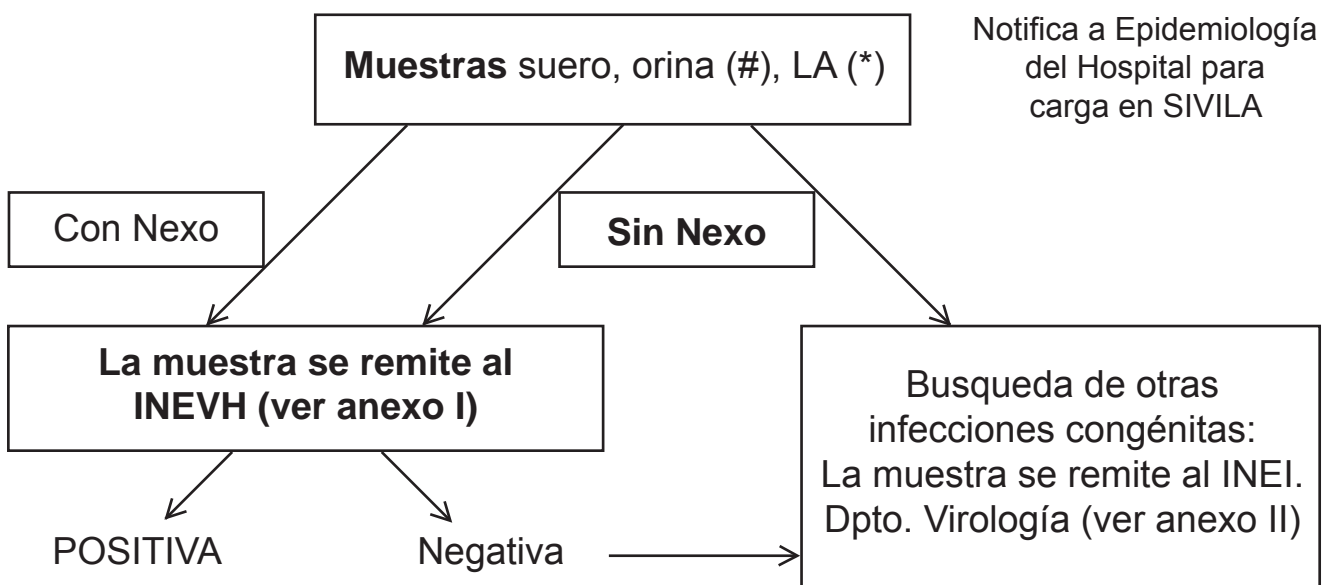
Las áreas con circulación autóctona de virus Zika deben actualizarse en forma dinámica y se difunden semanalmente en los siguientes sitios:

MSAL-Boletín Integrado de Vigilancia

<http://www.msal.gov.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>

OPS-OMS

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=es



(#) Obtenido asépticamente del día y refrigerado

(*) A solicitud del médico tratante

Formulario de denuncia:

VER ANEXO IV

B-PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE EMBARAZADA CON INFECCIÓN CON VIRUS ZIKA Y/O MICROCEFALIA FETAL

Definiciones de caso

Caso sospechoso: casos en los que la confirmación del caso por laboratorio no es concluyente, resulta dudosa su interpretación, o persiste una firme sospecha clínica

Caso probable: embarazada con diagnóstico confirmado por laboratorio de infección con virus ZIKV, o microcefalia del feto.

Caso confirmado: feto con microcefalia congénita en el que se haya detectado el virus ZIKA por RT-PCR.

Realizar una amniocentesis para detectar la presencia del virus ZIKV en el líquido amniótico. Este procedimiento es invasivo, se debe realizar a partir de las 15 semanas de gestación. En los casos negativos se deberán estudiar también infecciones congénitas por otros virus como CMV, Parvovirus B19, Herpes y por Toxoplasmosis

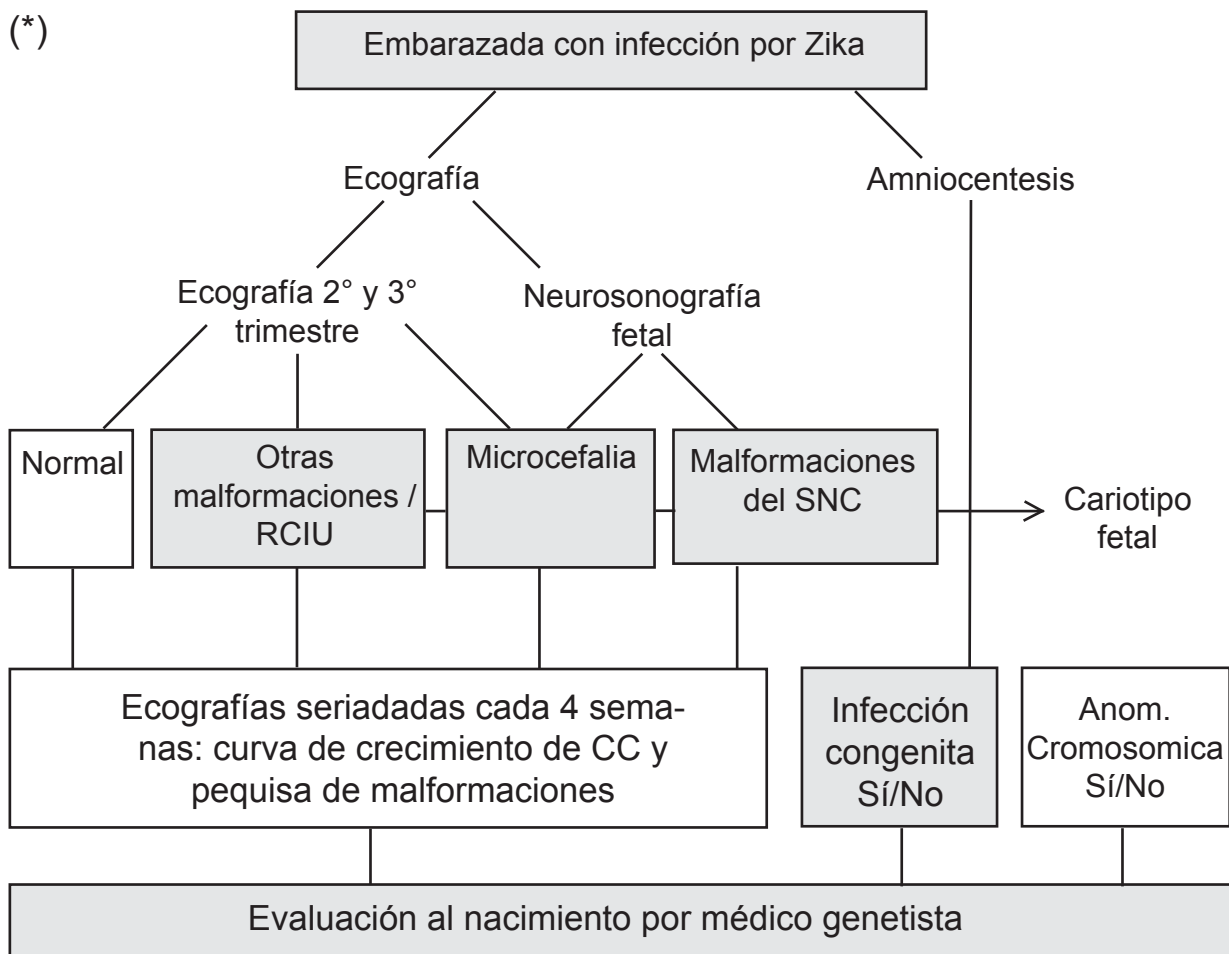
Realizar una ecografía detallada para el diagnóstico de microcefalia y evaluación de toda la anatomía fetal. El diagnóstico de microcefalia fetal se puede realizar a partir de las 15 semanas de gestación cuando la medida de la circunferencia cefálica (CC) se encuentre en -2DS, o por debajo, para la edad gestacional según la tabla de Hadlock. Es relevante el cálculo adecuado de la edad gestacional por una ecografía precoz del primer trimestre.

Realizar una “Neurosonografía fetal” para la evaluación de las estructuras intracraneanas del feto. Esta es una ecografía especializada que deberá hacerse en un centro de referencia siguiendo los lineamientos de la ISUOG (Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Ginecología y Obstetricia) de 2007.

Ante el hallazgo de microcefalia, de malformaciones del SNC, o malformaciones mayores en otros segmentos fetales, se deberá agregar el estudio del cariotipo fetal, ya sea citogenético y/o molecular, utilizando la misma muestra de líquido amniótico y con el objetivo de diagnosticar anomalías cromosómicas.

En todos los casos, se deberán realizar ecografías seriadas cada 4 semanas para elaborar una curva de crecimiento de la CC (circunferencia cefálica) y la aparición y/o evolución de eventuales malformaciones fetales. Todos los embarazos en seguimiento deberán ser evaluados al nacimiento por un médico genetista para descartar diagnósticos de infecciones, síndromes génicos, cromosómicos y teratogénicos.

A continuación, el esquema de seguimiento de la embarazada con infección con ZIKV y/o microcefalia fetal:



(*): Ambos algoritmos, son adaptaciones parciales del algoritmo sugerido por OMS: Guía de la WHO Pregnancy management in the context of Zika virus del 02/03/16. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf

Formulario de denuncia:

VER ANEXO IV

C-PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MICROCEFALIA EN RECIÉN NACIDOS VINCULADO A VIRUS ZIKA

El presente protocolo se restringe a la vigilancia de microcefalia congénita en recién nacidos y fetos muertos.

Definiciones de caso

Definición de microcefalia congénita: perímetro cefálico al nacimiento menor a - 2 desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo, según las curvas de la OMS. El perímetro debe tomarse teniendo en cuenta la circunferencia occipitofrontal y preferentemente a las 48 hs del nacimiento (para evitar efecto del modelaje cefálico).

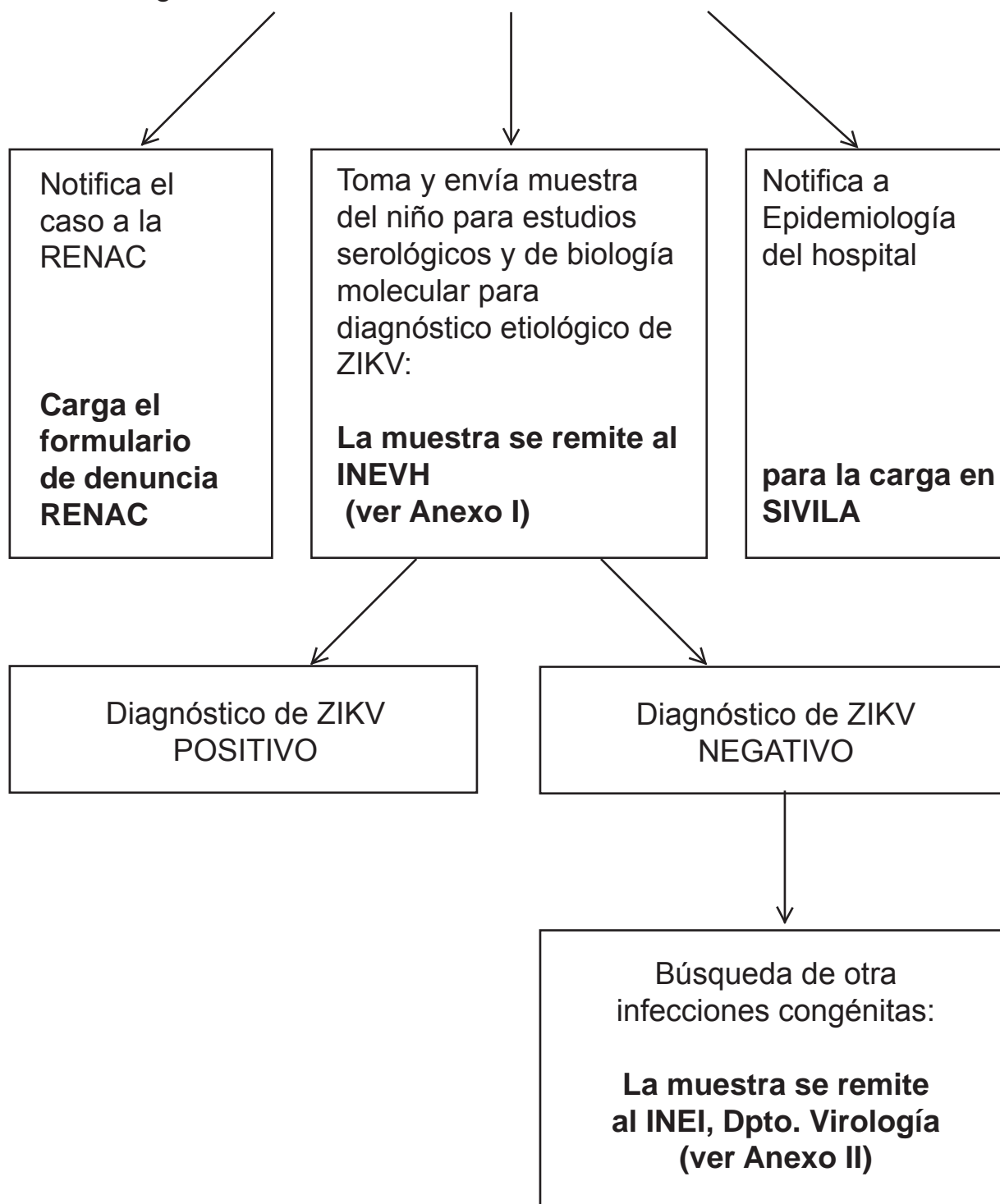
Caso sospechoso: niño con microcefalia congénita.

Caso probable: niño con microcefalia congénita en que se hayan detectado anticuerpos contra virus ZIKV, en una muestra del niño o de la madre.

Caso confirmado: niño con microcefalia congénita en que se haya detectado el virus ZIKV por RT-PCR, en una muestra del niño o que presente IgM positiva y elevación en más de 4 veces de los títulos del test de neutralización por reducción de placa.

Denuncia de caso sospechoso

El profesional (pediatra o neonatólogo) ante un recién nacido con microcefalia congénita



Formulario de denuncia:

VER ANEXO IV

Consentimiento informado:

VER ANEXO V

Firmado por la madre, donde se aclare que las muestras se utilizarán para estudiar la etiología de la microcefalia (factores genéticos, infecciosos, etc).

Atención oportuna del niño con microcefalia congénita

Como ya se mencionó, la etiología de la microcefalia congénita es muy heterogénea ya que incluye: enfermedades genéticas, infecciosas o exposición prenatal a otros agentes teratogénicos (ej.: consumo de alcohol), etc. Teniendo en cuenta estos aspectos y frente al contexto actual de estado de alerta en relación a ZIKV, la RENAC desarrolla un protocolo especial y recomienda a su red de neonatólogos y pediatras, como primeros pasos para el diagnóstico y atención oportuna de los afectados, las siguientes acciones:

- Denuncia de los casos sospechosos según los pasos señalados en 3.1.
- Anamnesis materna y examen físico completo del recién nacido.
- Neuroimagen, fondo de ojo, otoemisiones.
- Búsqueda de malformaciones internas en otros órganos.
- Interconsulta con especialista en neurología.
- Interconsulta con especialista en genética y eventual realización de estudios de diagnóstico genético específicos (cariotipo, estudios de genética molecular, etc.).

- Seguimiento del caso (mínimo 6 meses).

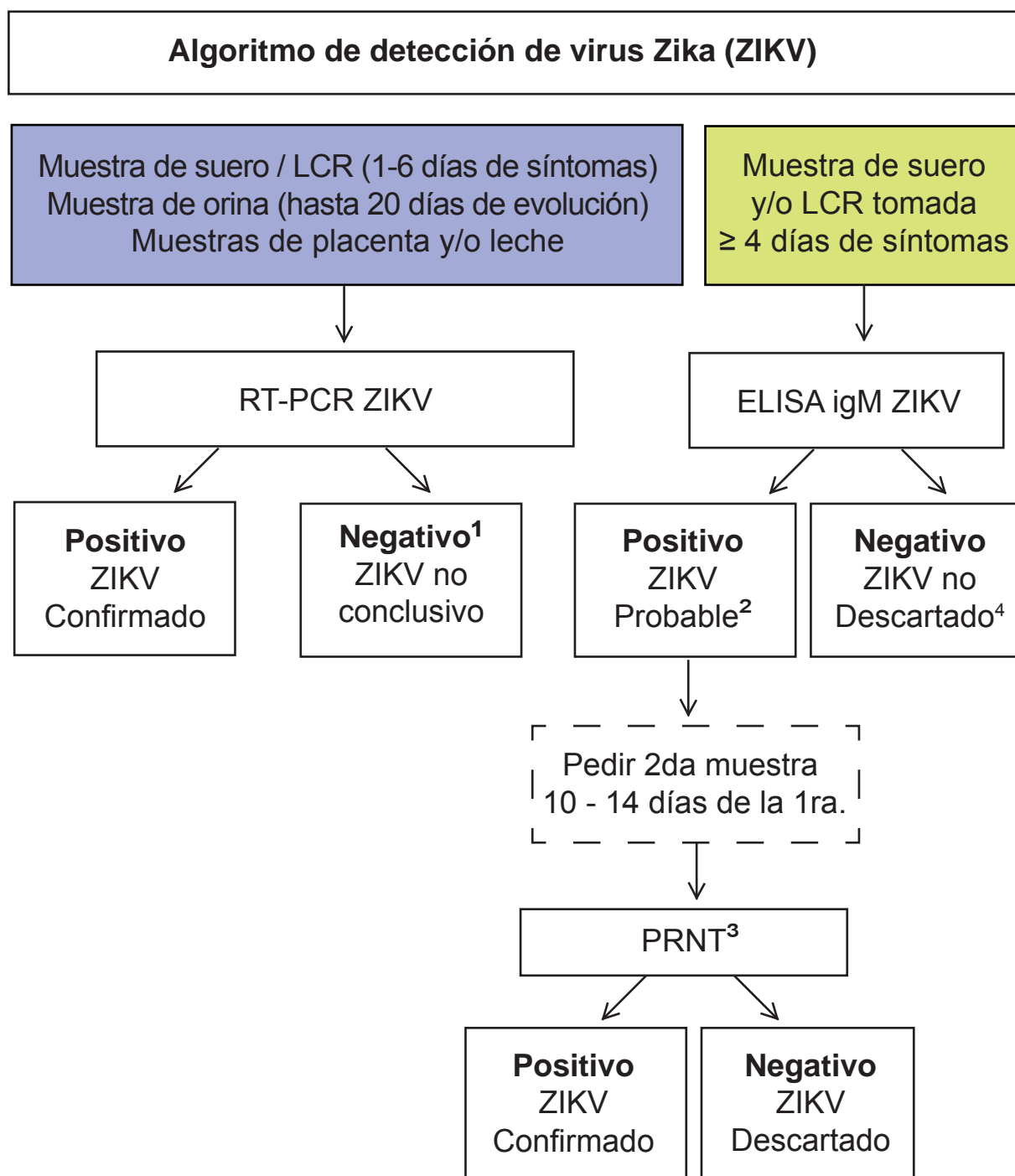
La Vigilancia por laboratorio para los tres protocolos propuestos se realiza según ANEXO I, ANEXO II y ANEXO III

8. ANEXOS

ANEXO I: Vigilancia por laboratorio

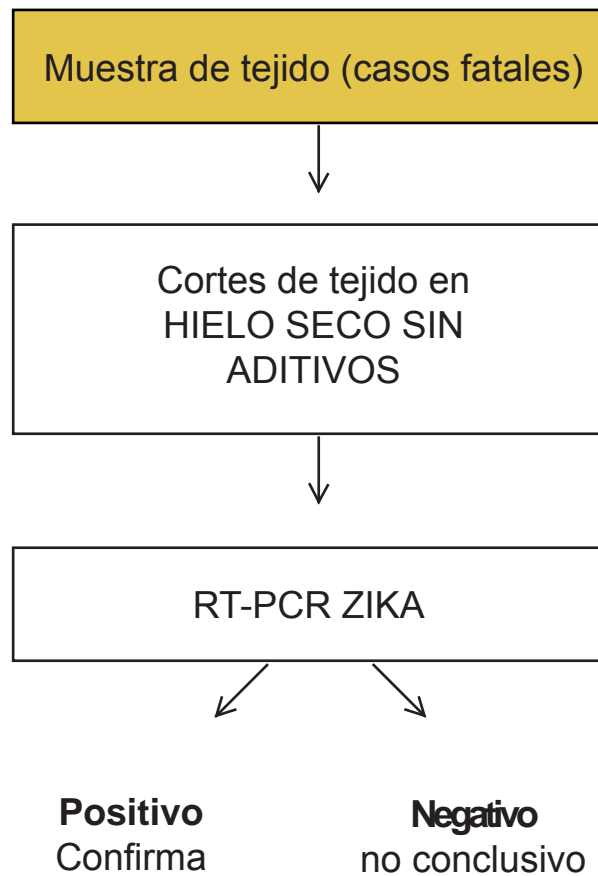
Estudios en muestras agudas: RT-PCR en tiempo real para ZIKV. Debido a que la viremia disminuye con el tiempo, un resultado negativo en suero no excluye la infección por ZIKV y se deben realizar estudios serológicos. Estudios en muestras de suero ≥ 4 días de evolución: Los anticuerpos IgM para ZIKV pueden ser detectados por ELISA ≥ 4 días del inicio de síntomas. Dado que existen evidencias de una fuerte reacción cruzada entre diferentes flavivirus, especialmente entre ZIKV y DENV, un resultado positivo IgM para ZIKV deberá ser procesado por Neutralización (PRNT) para DENV y ZIKV, e incluir otros flavivirus que pudieran circular en la región (Fiebre Amarilla, Encefalitis de San Luis, West Nile, etc.).

En relación a la respuesta inmune se pueden distinguir dos patrones de respuesta sérica a la infección aguda por ZIKV: primaria y secundaria. La respuesta primaria se detecta en individuos que no son inmunes a los flavivirus, mientras que la respuesta secundaria se observa en individuos con infección por ZIKV que han tenido una infección previa por otro flavivirus o inclusive, vacunación para un flavivirus (por ej: Fiebre Amarilla, Encefalitis Japonesa, etc.). Los patrones de respuesta inmune secundaria dificultan la identificación del serotipo infectante por serología por la exacerbación de los cruces serológicos. Este conocimiento requiere ser ampliado en el caso de infecciones congénitas y perinatales, evaluando posibilidad de persistencia de la infección viral en diferentes muestras y situaciones, como así, las características particulares que pudiera tener la respuesta inmune.



(¹) Los estudios negativos en muestras agudas no descartan la etiología, son resultados no conclusivos. (²) Existen evidencias de una fuerte reacción cruzada entre DENV-ZIKV en pruebas de ELISA IgM; un resultado positivo deberá ser procesado por Neutralización (PRNT) para ZIKV y DENV, e incluir otros flavivirus que pudieran circular en la región. (³) PRNT: El test de neutralización debe incluir otros flavivirus que podrían circular en la región (Zika, Fiebre Amarilla, Encefalitis de San Luis, West Nile, etc.) (⁴) ZIKV caso descartado con 5 días de evolución.

Positivo ZIKV confirmado y/o negativo ZIKV no conclusivo, son criterios de ingreso para protocolo de vigilancia epidemiológica de embarazada con infección con virus Zika.



3ANEXO II: Procedimientos de laboratorio para llevar a cabo el diagnóstico de ZIKV.

El diagnóstico etiológico se llevará a cabo en el Centro Nacional de Referencia para diagnóstico de Dengue y otros arbovirus, INEVH -ANLIS, los procedimientos de laboratorio para la toma de muestras son los siguientes:

1-Toma de muestras

a) Toma de muestras para estudio **molecular y/o serológico** en recién nacido con microcefalia y madre con hijo con microcefalia

CASO SOSPECHOSO	EMBARAZADA CON EPIDEMIOLOGÍA	MADRE CON HIJO CON MICROCEFALIA	RECIÉN NACIDO CON MICROCEFALIA
Procedimiento	2 toma de muestras (el laboratorio informará si se requiere el estudio de otras muestras para seguimiento del caso)		
Muestra	1° muestra: suero, orina	1° muestra: suero, orina, leche.	Sangre de cordón (suero); LCR, suero, orina, placenta
	2° muestra: suero	2° muestra: suero	
Momento de la toma de muestra		1° toma de muestras: momento de la confirmación de la microcefalia 2° toma de muestra: 10-15 días después de la primera toma de muestra	1° toma de muestra: -Momento del nacimiento: sangre de cordón (suero) y placenta. -hasta 10 días del nacimiento: suero, LCR, orina. 2° toma de muestra: suero obtenido a 10-15 días semanas después de la primera toma de muestra

b) Muestras para diagnóstico molecular (Real time RT-PCR ZIKV) y virológico (Aislamiento viral) en **aborto sospechoso** de microcefalia
Vísceras: 1 cm³ de cerebro, hígado, corazón, pulmón, riñón y bazo, conservadas en freezer inmediatamente y sin aditivos.

2-Instrucciones para conservación y envío de las muestras al INEVH

Requerimientos según el tipo de muestra:

1. Suero y/ o Sangre de cordón (obtener el suero): Enviar no menos de 1 ml de suero, obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril.
2. Líquido cefalorraquídeo (LCR): Enviar no menos de 1 ml de LCR, acompañado de una muestra de suero obtenida en el mismo momento.
3. Orina: muestra obtenida en condiciones de esterilidad (2-5 ml).
4. Muestras de Tejidos: (muestras de vísceras y/o placenta, fragmentos de 1 cm³) y leche materna (2-5ml).

Condiciones de envío para las muestras de **suero, LCR y orina**: Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4°C. En todos los casos utilizar tubos plásticos, resistentes a bajas temperaturas y con tapa a rosca. En caso de que el envío deba ser demorado, conservarlas a -20° C y enviarlas posteriormente refrigeradas.

Condiciones de envío para **tejidos y leche materna**: Utilizar tubos plásticos estériles resistentes a bajas temperaturas con tapa a rosca. Colocar los fragmentos de vísceras en tubos estériles separados, sin aditivos, rotular con tipo de muestra, fecha de muestra y datos del paciente. Mantener en Freezer de -20°C, -70 °C hasta el envío al laboratorio

En todos los casos evitar ciclos de congelado - descongelado

Condiciones para remitir las muestras:

- Las muestras deben ser rotuladas con los siguiente datos:

Apellido y Nombres, Tipo de muestra y Fecha de obtención

- Acompañar las muestras con la ficha de denuncia y cargar en el sistema SIVILA,

- Las muestras serán enviadas dentro de envases de seguridad biológica, consignando UN 3373 y enviando información del remitente para su devolución

- El destinatario para enviar es el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio I. Maiztegui”, INEVH, ANLIS. Monteagudo 2510 (2700) Pergamino, Pcia. Buenos Aires

ANEXO III: Procedimientos de laboratorio para llevar a cabo el diagnóstico de otros agentes etiológicos en casos de ZIKV negativos con microcefalia.

El diagnóstico etiológico se llevará a cabo en el Servicio de Virosis Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual, Departamento de Virología con la colaboración del Laboratorio de Toxoplasmosis del Departamento de Parasitología del INEI-ANLIS, los procedimientos de laboratorio para la toma de muestras son los siguientes:

1-Toma de muestras

a) Toma de muestras para estudio **molecular y/o serológico** en recién nacido con microcefalia y madre con hijo con microcefalia

CASO SOSPECHOSO	Madre con hijo con microcefalia	Recién nacido con microcefalia
Determinaciones:	Citomegalovirus, Herpesvirus, Toxoplasmosis, Rubeola. Varicela Zoster	
Muestra	Muestra: suero madre Suero y orina Bebé	Muestra: Orina , LCR (*), Suero, Tarjeta del FEI , sangre entera con EDTA, placenta

(*) En caso que el médico tratante lo considere

b) Muestras para diagnóstico de toxoplasmosis en **aborto sospechoso** de microcefalia

Víceras: 1 cm³ de cerebro, hígado, corazón, pulmón, riñón y bazo, conservadas en freezer inmediatamente y sin aditivos.

El laboratorio informará si se requiere el estudio de otras muestras para seguimiento del caso.

2-Instrucciones para conservación y envío de las muestras al INEI

Las muestras que se envíen al INEI deben pertenecer a una de las alícuotas realizadas al ingreso de las muestras y conservadas según requerimientos al INEVH, las cuales fueron conservadas del siguiente modo:

Requerimientos según el tipo de muestra:

1. Suero: Enviar no menos de 400 µl de suero, obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril, conservado a +4 °C durante 5 días, freezar a -20°C superado ese tiempo.
2. Líquido cefalorraquídeo (LCR): Enviar no menos de 300 µl de LCR obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril, conservado a -20°C.
3. Orina: muestra obtenida en condiciones de esterilidad (1 ml), obtenidos en un tubo sin aditivos y en forma estéril, conservado a conservado a -20°C.
4. Tarjeta del FEI una vez seca la sangre, conservar en un sobre al abrigo de la luz y la humedad.
5. Muestras de Tejidos: (muestras de vísceras y/o placenta, fragmentos de 1 cm 3).

Condiciones de envío: enviar una alícuota inicial de **suero, LCR, sangre, orina. La Tarjeta del FEI se envía completa.**

Condiciones de envío **para tejidos:** Utilizar tubos plásticos estériles resistentes a bajas temperaturas con tapa a rosca. Colocar los fragmentos de vísceras en tubos estériles separados, sin aditivos, rotular con tipo de muestra, fecha de muestra y datos del paciente. Mantener en Freezer de -20°C.

Condiciones para remitir las muestras:

- Las muestras deben ser rotuladas con los siguiente datos:
Apellido y Nombres, Tipo de muestra y Fecha de obtención.
- Acompañar las muestras con copia de la ficha de denuncia.
- Las muestras serán enviadas dentro de envases de seguridad biológica, consignando UN 3373 y enviando información del remitente para su devolución.
- El destinatario para enviar es el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas INEI-ANLIS, Departamento de Virología, Servicio de Virosis Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual.
Av. Vélez Sarsfield 563 CP 1281. CABA. TE/FAX : (011) 4301-7428

ANEXO IV: Planilla de denuncia – Notificación

ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA FICHA DE NOTIFICACIÓN, INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y SOLICITUD DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Definición de caso sospechoso: Toda paciente embarazada que presente o haya presentado fiebre y alguno de los siguientes antecedentes. Madre de niño con hidrocefalia.

ESTABLECIMIENTO NOTIFICADOR	
Estaba. Notificador:	Fecha de Notificación
Provincia:	Te/Fax del Estab:
Localidad:	Mail del Estab:
DATOS DEL MEDICO	
Apellido:	Nombre:
TE:	Correo electrónico
IDENTIFICACION DEL PACIENTE	
Apellido:	Nombre:
Fecha de nacimiento:	DNI:
Prov. De Residencia habitual:	Dirección:
Localidad:	Te:
Realizó algún viaje o paseo en el último mes:	Dónde: Cuánto tiempo estuvo:
ANTECEDENTES CLINICOS MATERNOS	
Fecha de Inicio de los síntomas:	Fecha de la consulta:
FUM:	Semanas de Gestación
Gesta:	Fecha probable de parto:
Patología de base:	Hijos con patologías:
Diagnóstico presuntivo:	Abortos espontáneos:
Otros:	

DATOS CLINICOS MATERNOS (completar)
FIEBRE:°C Duración: EXANTEMA TIPO Y DISTRIBUCIÓN: Duración: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> MIALGIAS DOLORES ARTICULARES: </div> <div style="display: flex; justify-content: center;"> CONJUNTIVITIS NO PURULENTA </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> LESIONES HERPETICAS ADENOPATIAS HEPATOMEGALIA </div> OTRAS:.....
ESTUDIOS MATERNOS
Ecografía fetal: NO SI Fecha:/...../..... Resultado: RCIU , Microcefalia , Hidrocefalia , calcificaciones periventriculares , polihidramnios, hidropesía fetal, Otros: Ecocardiograma fetal: NO SI Fecha:/...../..... Resultado..... Estudios Genéticos: NO SI Fecha:/...../..... Resultados:..... Estudios Microbiológicos maternos (IgM): Fecha:/...../..... Zika: Dengue Chikungunya..... Rubéola: CMV: HIV: VZV: HSV: Toxo: Sífilis: Sarampión..... Listeria..... Estreptococo Otros:
RECIEN NACIDO
Fecha de nacimiento (día/mes/año): Tipo de documento de identidad: Número de documento de identidad:

DATOS CLINICOS MATERNOS (completar)	
Nombre de la Institución de nacimiento:	
Provincia de la Institución de nacimiento:	
Historia clínica (HC) número:	
Peso al nacer (en gramos):	
Sexo del RN (femenino/ masculino/ indeterminado):	
Edad gestacional del RN (en semanas):	
Perímetro cefálico (en cm), edad de la medición:	
Si se ha realizado alguna neuroimagen (ecografía; TAC, RMN), escriba resultado:	
¿Tuvo diagnóstico prenatal de anomalías congénitas? ¿Cuáles?:	
¿Presenta anomalías congénitas? (Si/ No). Describa las otras anomalías congénitas:	
¿Presentó otras manifestaciones? (rash, hepatomegalia, esplenomegalia)	
¿Recibió transfusiones?	
EPIDEMIOLOGIA	
Antecedentes de viaje e itinerario:	Lugar:
Duración:	
Contacto con enfermos con exantema: NO SI	Lugar:.....
Fecha:...../...../.....	
Recibió transfusiones: NO SI	Fecha:...../...../.....
Recibió Inmunoglobulinas: NO SI	Fecha:...../...../.....
Vacunas en el último año : NO SI	Cuales?
Fecha:...../...../.....	
Inmunosuprimido: No SI	Causa:
Alcohol: NO SI	Drogas SI NO Cual?.....
Ingesta de medicamentos: NO SI Cual?.....	
MUESTRAS DE LABORATORIO	
Indicar las muestras enviadas:	Fecha de toma:
Estudios Solicitados: Zika <input type="checkbox"/>	Otros agentes etiológicos <input type="checkbox"/>
CONSENTIMIENTO INFORMADO	
SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Firma y sello Médico Responsable

ANEXO V

Se enviará el protocolo, junto a los documentos que se enumeran debajo, a la consideración del Comité de Ética de Investigación que las autoridades decidan:

- Hoja de información para el paciente
- Consentimiento informado
- Formulario de revocación para consentimiento informado
- Formulario de asentimiento informado

ANEXO VI: Laboratorios integrantes de la Red Nacional de Laboratorios para diagnóstico de Dengue y otros Arbovirus, Marzo de 2016.

PROVINCIA	LOCALIDAD	DIRECCION
BUENOS AIRES	PERGAMINO CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA	Instituto Nacional de Enfermedades Vira- les Humanas “Dr. J. I. Maiztegui”, Montea- gudo 2510
	BAHIA BLANCA *	Hospital Penna, Av. Lainez 2401
	SAN MARTIN *	Hospital Eva Peron, Av 101 Doctor Ricardo Balbín 3200
	AZUL	SERVICIOS DE ZO- ONOSIS RURALES, España 770
	EL PALOMAR (Pdo. Morón)	Htal. ALEJANDRO POSADAS, MARCONI E ILLIA
	GONZALEZ CATAN	Htal. AGUDOS SIM- PLEMENTE EVITA, Km. 32 Ruta 3
	ISIDRO CASANOVA	Htal. PAROISSIEN, Ruta Nac. N° 3 -Km 21-San Justo
	JUNIN	Htal. Interzonal Gral. de Agudos de Junin “A Piñero”, Lavalle 1084, Junin
	LA PLATA	Htal. SAN JUAN DE DIOS, Laboratorio de Virología, Calle 70 y 27
	LA PLATA	H.I.G.A. SAN MARTIN, Calle 1 y 70 (CP 1900)

BUENOS AIRES	AVELLANEDA	Zoonosis Urbanas- Ministerio de Salud de Pcia. de Buenos Aires – Italia 324- Avellaneda
	GRAL RODRIGUEZ	HIGRA Vicente LOpez y Planes. L.N. Alem y 25 de Mayo 1748 - General Rodríguez
	LA PLATA	Htal. I. DE AGUDOS ESP.PEDIATRIA Sup: Sor Ma. LUDOVICA, Calle 14 N° 1631(e 65 y 66)
	LA PLATA	Htal: ROSSI, laboratorio de Virología, Calle 37 N° 183 (E 116 y 117) – 2° piso
	MAR DEL PLATA	Htal. MATERNO INFANTIL “DON VICTORIO TETAMANTI”, Castelli 2450
	RANELAGH (Pdo.: BERAZATEGUI)	Htal. Z. G. A. EVITA PUEBLO, CALLE 136 entre 28 y 30
	MALVINAS ARGENTINAS	Hospital de Trauma y Emergencia "Dr. Federico Abete" Miraflores 123 - Pablo Nogués
	AVELLANEDA	Hospital FIORITO Belgrano 851 (esquina Italia) CP 1870
	SAN FERNANDO	Htal PETRONA V. DE CORDERO, Belgrano 1955

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES		Htal de NIÑOS Ricardo Gutierrez , Gallo 1330
		Hospital Penna, Calle Pedro Chutro N° 3380, Parque Patricios
		Htal. Tornú, Calle Combatientes de Mal- vinas 3002, Villa Ortuzar
		Htal GARRAHAM, Combate de los Pozos 1881
		Hospital Piñero, Cri- sostomo Alvarez 2602
		Htal. F. J. MUÑIZ, Uspallata 2272
CATAMARCA	RECREO	Htal. Zonal Recreo Area Programática N° 8, Dpto La Paz,Avda. Roja s/n
	SAN FERNANDO DEL VALLE DE CATAMAR- CA	Lab. del Ministerio de Salud de Catamarca, Chacabuco 169
CHACO	RESISTENCIA	Lab. Central de Salud Pública Dra. F. Luna de Bolsi, Av. V. Sars- field 98
	LAS BREÑAS	Htal. 9 DE JULIO, Ca- ller Mercante y Arbol Blanco
	ROQUE SÁENZ PEÑA	Htal. RAMON CARRI- LLO, 4 DE JUNIO, Malvinas Argentinas 1350
	RESISTENCIA	Hospital Perrando, Avda. 9 de Julio 1100

CÓRDOBA	CÓRDOBA	Lab. Central División Virología M Salud Pcia. de Cba., T. C. de Allende 421
CORRIENTES	CORRIENTES	Lab. Central de Salud Pública, Plácido Martínez 1044
	MERCEDES	Hospital "Las Mercedes", Av. Valentín Virasoro s/n
ENTRE RIOS	PARANÁ	Laboratorio Provincial de Epidemiología, Santa Fe 250
FORMOSA	FORMOSA	Htal DE ALTA COMPLEJIDAD, Avdas. DE LAS AMERICAS y PANTELEON GOMEZ
	INGENIERO JUAREZ	HOSPITAL INGENIERO JUAREZ
	CLORINDA	Htal. Provincial de Clorinda, Av. Gral. San Martín y Los Andes
JUJUY	S. SALVADOR de JUJUY	Lab Central de Salud Pública, Alberdi 219
	LIBERTADOR Gral. SAN MARTIN (LEDESMA)	Htal. OSCAR ARIAS, Avda. Keiner 89
	S. PEDRO de JUJUY	HOSPITAL PATERSON, Avda. Siria s/n
LA PAMPA	SANTA ROSA	Laboratorio Central de Epidemiología, M. T, de Alvear 204 (esq 25 de Mayo)

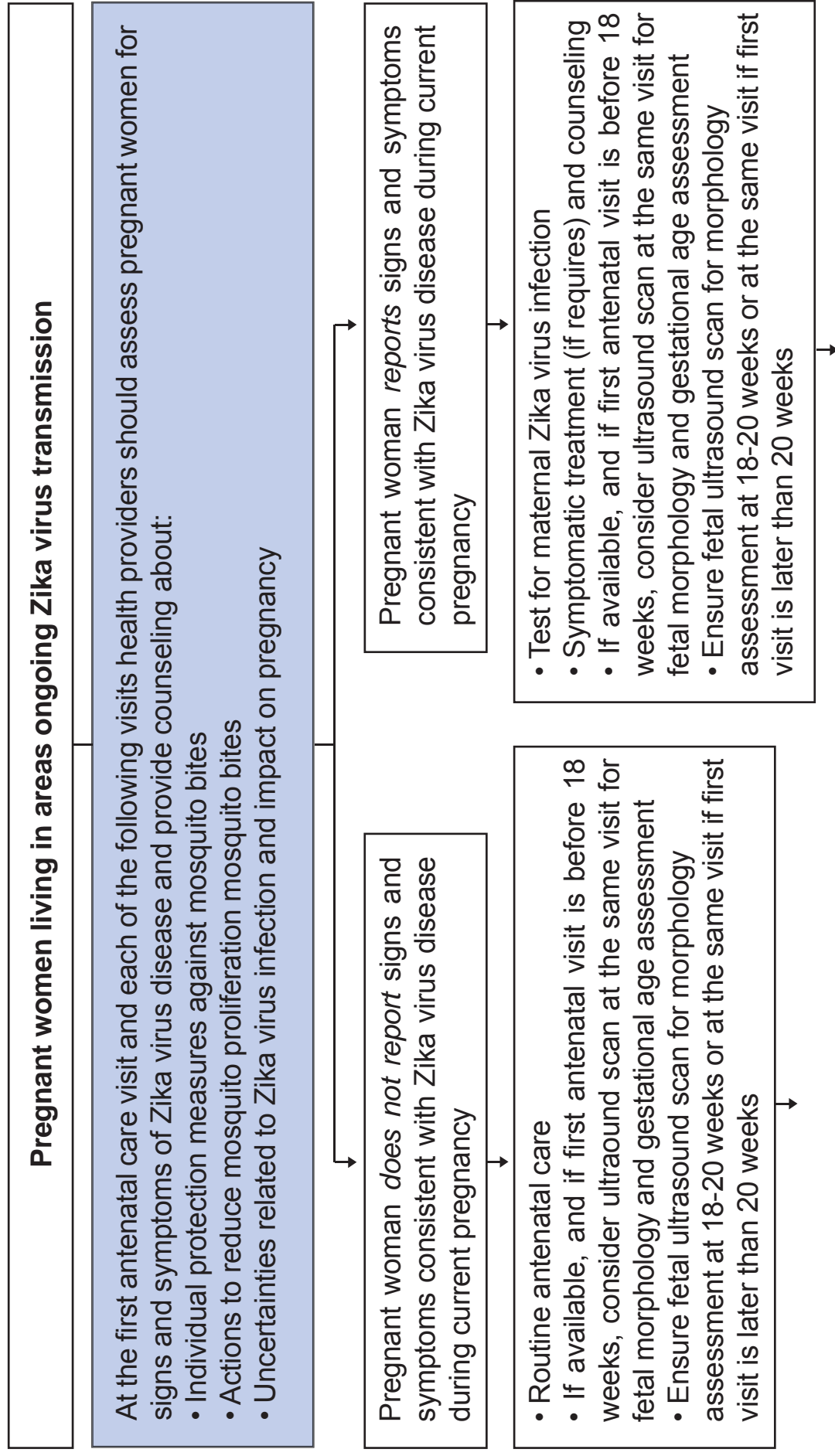
LA RIOJA	LA RIOJA	Hospital de la Madre y el Niño, Avda 1° de Marzo s/n 5300
MENDOZA	MENDOZA	Hospital Central de Mendoza, Salta y Alem
	MENDOZA	Laboratorio Central
	MENDOZA	HOSPITAL NOTTI , Bandera de los Andes 2603, Guaymallén
MISIONES	PUERTO IGUAZU	Hospital SAMIC, Avda. Victoria Aguirre 119
	POSADAS	Htal Público Provincial de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro", Avda. Moreno 110
	OBERÁ	Htal SAMIC de OBERA, Pinzen y Federación
	ELDORADO	SAMIC Htal. Público de Autogestión, Dr. Prieto s/n Dm 10
	POSADAS	FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, QUÍMICAS Y NATURALES
SALTA	SALTA	Htal. "Sr. Del Milagro", Servicio Dengue, Avda. Sarmiento 557
	TARTAGAL	Htal. "J. D. Perón", J. B. Alberdi y Tucumán
	ORAN	Htal. "San Vte. De Paúl", Gral. Pizarro s/n
	EMBARCACION	Htal San Roque, Avda. Entre Ríos s/n

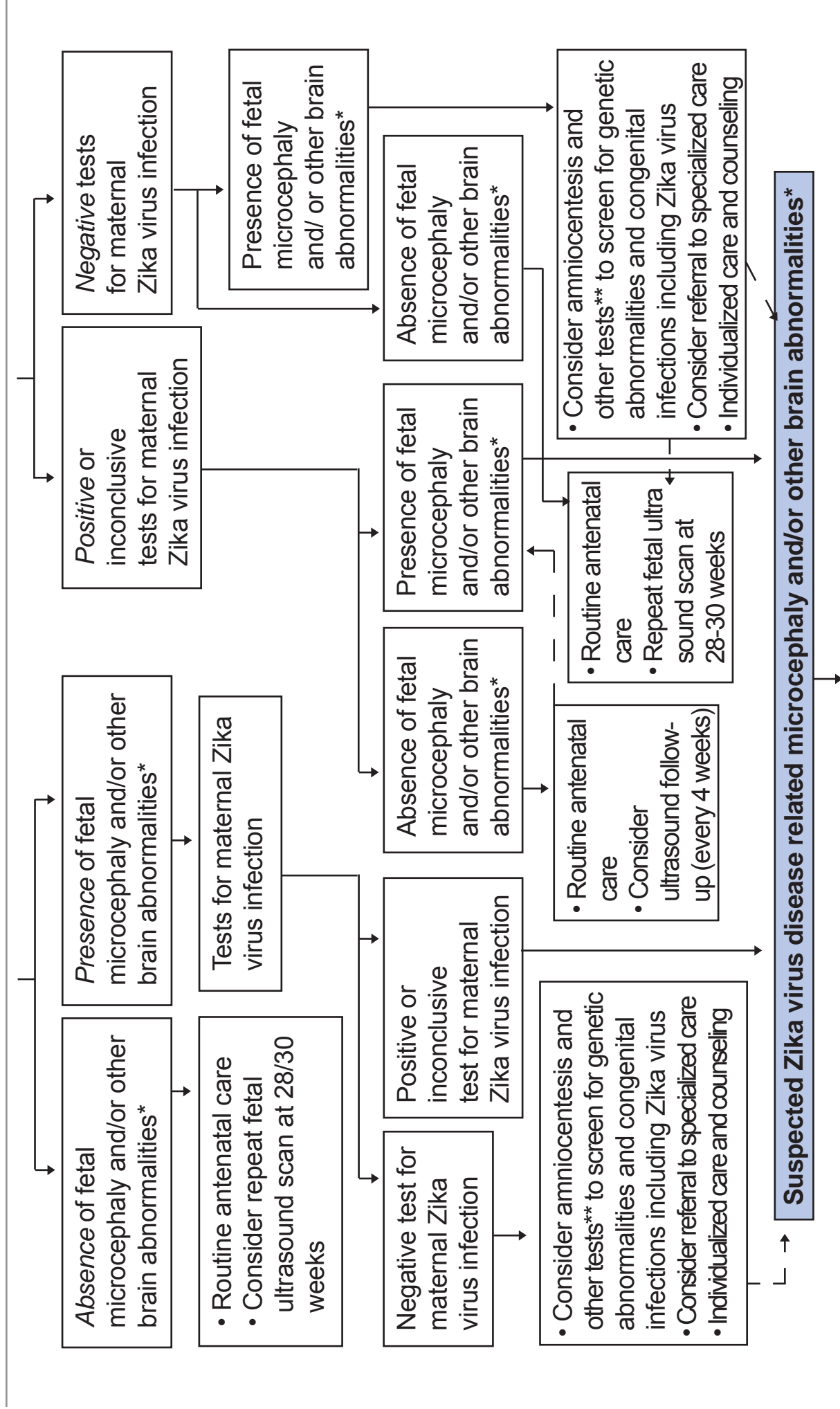
SAN JUAN	SAN JUAN	Htal" Dr. Guillermo Rawson", Servicio Lab. Central, Sector Virología, Avda Rawson y Córdoba
SAN LUIS	SAN LUIS	Laboratorio de Salud Pública, Junín y Falucho, San Luis
	SAN LUIS	Hospital San Luis
	VILLA MERCEDES	Hospital J D Perón
SANTA FE	RECONQUISTA	Hospital de Reconquista, Hipólito Yrigoyen 1540
	TOSTADO	Hospital de Tostado, San Martín 1350
	SANTA FE	Laboratorio Central – Mrio. De Salud
	ROSARIO	Laboratorio CEMAR, San Luis 2020, Rosario
	ROMANG	Hospital de Romang
SANTIAGO DEL ESTERO	SANTIAGO DEL ESTERO	Htal Regional Dr. Ramón Carrillo, Lab. de Screening Neonatal, Avda. Belgrano 2273 (entre Lamadrid y Posadas)
TUCUMAN	S. M. de TUCUMAN	Htal. Avellaneda, Lab. de Virología, Catamarca 2000

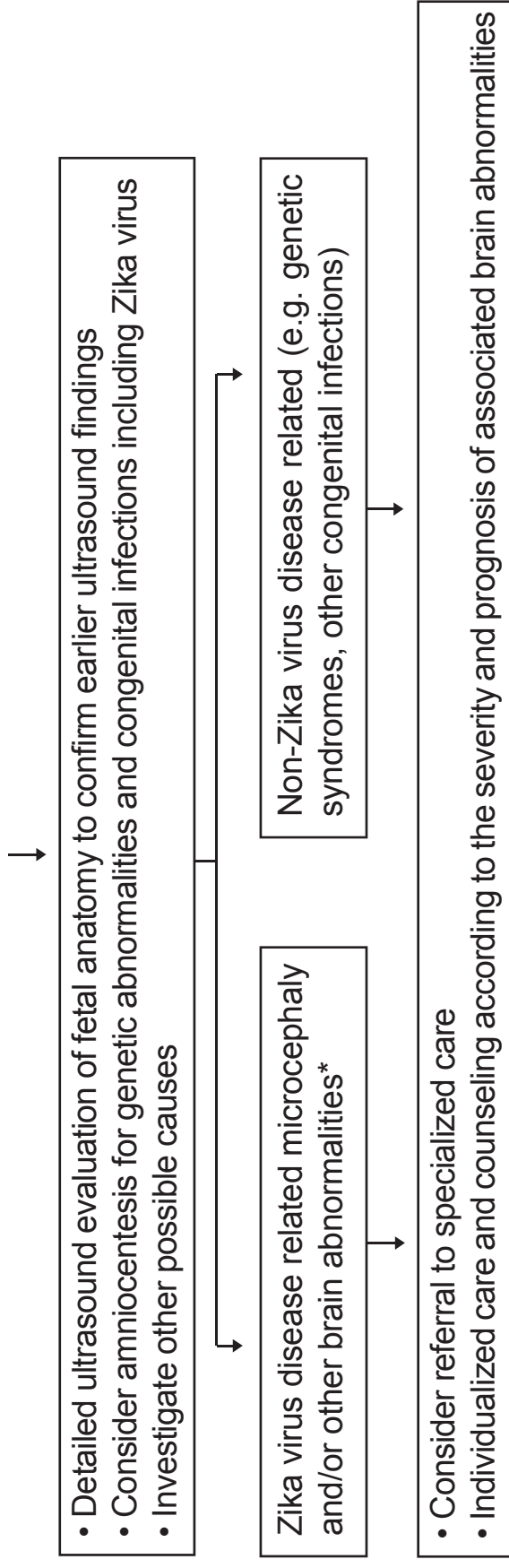
* Laboratorio en proceso de incorporación a la red

ANEXO VII

Pregnancy management in the context of Zika virus **Annex 1: Decision-chart for the care of pregnant women living in areas with ongoing Zika virus transmission.**







* Includes ventriculomegaly, calcifications, abnormal sulcation and gyration, brain atrophy, callosal dysgenesis, failure to visualize different portions of the brain, cerebellar abnormalities, microphthalmia, eye calcifications, or arthrogyposis.

**Syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex infections.

ANEXO VIII:

Medidas de Prevención

Las acciones de control deben abordarse en dos grandes momentos, período de riesgo (cálidos) y el período invernal. Se deben integrar acciones de promoción de la salud con recomendaciones a la comunidad, control de vector, y vigilancia de febriles y cuidado de personas afectadas.

La medida de prevención más eficaz es evitar la cría y las picaduras de mosquitos debido a la posibilidad de exposición a Zika, Dengue y Virus Chikungunya.

Prevención ambiental:

Con el fin de disminuir el riesgo de ocurrencia de casos humanos debe llevarse a cabo acciones antivectoriales tanto sobre la población de estadios larvales, como de adultos. Dado que los vectores de Zika son dípteros cuyo ciclo biológico natural ocupa ambientes acuáticos, el manejo ambiental debe llevarse a cabo reduciendo estos sitios de cría más el uso de larvicidas. Este accionar disminuirá la densidad poblacional de larvas del medio ambiente y se calcula su efecto de impacto en un 70% y un 80 % para disminuir la población de los futuros adultos. Complementariamente, con el fin de realizar una disminución de la futura generación de larvas, se debe actuar sobre la población de los adultos, con el uso adecuado de adulticidas, acción cuyo efecto de impacto es de aproximadamente 30 % o 20 %. En este sentido, se recomienda invertir esfuerzos en la no formación de sitios de cría de larvas y no solo atacar el estadio adulto. Para desarrollar la estrategia de control integrada y de mayor impacto, también debe tenerse en cuenta que los adulticidas son insecticidas genéricos, actuando indistintamente sobre la entomofauna, repercutiendo en este sentido sobre los competidores naturales y sobre los controladores biológicos naturales de estos vectores. El uso indiscriminado de insecticidas genera

resistencia, por lo cual la aplicación de los mismos debe ser planificada para generar fuerte impactos sobre la población objetivo.

En ambientes cerrados, se recomienda la aplicación o reparación de telas mosquitera fina. Así mismo recomendar el uso de repelentes ambientales como pastillas termo-vaporables, espirales o aire acondicionado si está disponible.

Prevención personal:

La prevención hacia el ser humano, debe resaltar los hábitos diurnos de *Ae. aegypti* en este sentido, la prevención debe llevarse a cabo durante el día. Así mismo recomendar el uso de ropa holgada y clara. Camisas de manga larga y pantalón largo. Deben utilizarse repelentes que contengan DEET (N.N-dietil-m-toluamida) ya que son los más eficaces, con efecto residual y de larga duración. Aplicar cada 4 - 5 hs. En caso de transpirar mucho o bañarse, repetir aplicación.

9. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Barros F. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? The Lancet on line. 06 February 2016 Disponible en: <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/S0140673616002737.pdf>
- Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. ZIKV virus, French Polynesia, South Pacific. 2013. Emerg Infect Dis. Forthcoming 2014.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. ZIKV virus. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg 1952; 46: 509–20.1
- Diez, Fernando, Víctor J. Breser, Estela M. Quirán y Gustavo C. Rossi NIVELES DE INFESTACIÓN Y NUEVOS REGISTROS DE AEDES AEGYPTI (DIPTERA: CULICIDAE) EN LA PROVINCIA DE LA PAMPA, ARGENTINA. INFESTATION LEVELS AND NEW RECORDS OF AEDES AEGYPTI (DIPTERA: CULICIDAE) IN LA PAMPA PROVINCE, ARGENTINA. Rev. Chilena Ent. 2014, 39: 67-72.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. ZIKV virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009;360(24):2536-43.
- ECDC, 2015 (22-28 November 2015) COMMUNICABLE DISEASE THREATS REPORT Week 48. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/communicable-disease-threats-report-28-nov-2015.pdf>
- ECDC; 2016 (21/01/2016) European Centre for Disease Prevention and Control. ZIKV virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update) 21 January 2016. Stockholm. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-ZIKV-virus-first-update-jan-2016.pdf>

- Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. ZIKV virus genome from the Americas. *Lancet*. 2016 Jan 7.
- Guía de la WHO Pregnancy management in the context of Zika virus del 02/03/16. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf
- Grech, M., A. Visintín, M. Laurito, E. Estallo, P. Lorenzo, I. Roccia, M. Korin, F. Goya, F. Ludueña-Almeida y W. Almirón, 2012. New records of mosquito species (Diptera: Culicidae) from Neuquén and La Rioja provinces, Argentina. *Revista de Saúde Pública*, 46: 387-389
- Gomes Victora C, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A,
- Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili J, Liascovich Ry Grupo de Trabajo RENAC. Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):484-494.
- Guía de la WHO Pregnancy management in the context of Zika virus. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf
- Hawaii Department of health. Hawaii Department of health receives confirmation of ZIKV infection in baby born with microcephaly (News Release). Honolulu, 2016.
- Hayes EB. ZIKV virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1347-50.
- Hennessey M, Fischer M, Staples JE. ZIKV virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2016;65(3).
- Kirya BG. A yellow fever epizootic in ZIKV Forest, Uganda, during 1972: Part 1: Virus isolation and sentinel monkeys. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1977;71(3):254-60.

- Melo OAS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. ZIKV virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47(1):6-7.
- Ministerio de Salud. Alerta epidemiológico (04/12/2015) Circulación de virus ZIKV en la región e incremento de casos de microcefalia. Semana Epidemiológica:48 Dirección de Epidemiología, Área de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/alertas-2015/alerta-ZIKV-dic-4-12-2015.pdf>
- Micieli MV, García JJ, Achinelly MF, Martí GA. Population dynamics of the immature stages of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), vector of dengue: a longitudinal study (1996-2000)]. *Rev Biol Trop.* 2006 Sep;54(3):979-83.
- Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for ZIKV virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14)
- Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of ZIKV virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb;21(2):359-61.
- PAHO 2015 A(17/11/2015). Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en.
- PAHO 2015 B (01/12/2015). Pan American Health Organization. Neurological syndrome, congenital malformations, and ZIKV virus infection. Implications for public health in the Americas—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.

- Porcasi, X. (2012). y cols. An operative dengue risk stratification system in Argentina based on geospatial technology. *Geospatial Health* 6(3): 31-42.
- Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. ISUOG. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2010)
- RENAC, Reporte 2015. Análisis epidemiológico sobre las anomalías congénitas en recién nacidos registradas durante 2014 en la República Argentina.
- Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. ISUOG. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109–116

Consultas:

Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC)

Centro Nacional de Genética Médica

“Dr. Eduardo E. Castilla” (CENAGEM) ANLIS.

Av. Gral Las Heras 2670 3er. piso. Ciudad de Buenos Aires.

Tel: 0800-4442111 y 011-48090799

E- mail: saludfetal@renac.com.ar

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas

“Dr. Julio I. Maiztegui” (INEVH) ANLIS.

Monteagudo 2510 - (2700).

Pergamino, provincia de Buenos Aires.

Tel: (02477) 433044- 429712 /13/14- 425700-423587(int.212-217).

Fax: (02477) 433045

Tel/fax directo Epidemiología: (02477) 424494.

E- mail: epidemioinevh@anlis.gov.ar