



MANEJO DE ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS

Elaborado por:
Grupo de especialistas del
Departamento de Medicina Preventiva



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

**GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA
BASADA EN EVIDENCIA
(GPC-BE) No. 88
“MANEJO DEL ZIKA
EN MUJERES EMBARAZADAS”**

**INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD
COMISIÓN CENTRAL DE ELABORACIÓN GPC-BE**

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica
Basadas en Evidencia (GPC-BE)
GPC-BE 88 “Manejo de Zika en mujeres Embarazadas”
Edición 2017; págs. 70
Reproducido con autorización de OMS.
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud - IGSS
Providencia No. 13190 de fecha 04 de Diciembre 2017

Revisión, diseño y diagramación: Comisión
Central de Elaboración de

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia; Subgerencia de Prestaciones
en Salud.

Derechos reservados-IGSS-2017

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier
medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro,
a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.

Autorización OMS

Permissions [<mailto:permissions@who.int>]

08 de mayo de 2017 3:27 a. m.

Asunto: 225819 Permission request for WHO copyrighted material Thank you for
your request for permission to reproduce attached WHO copyrighted material.

On behalf of the World Health Organization, we are pleased to authorize your request to
reproduce and host the PDF of WHO materials as detailed in the form below in:

**Atención en el embarazo en el contexto del brote de virus de Zika Orientación
provisional actualizada 13 de mayo de 2016 [WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1](#)**

<http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/pregnancy-management/es/>

WHO Reference Number WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1 (SPANISH VERSION)

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204617/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_spa.pdf



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

GERENCIA

Doctor Vidal Heriberto Herrera Herrera
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

AGRADECIMIENTOS

OMS/WHO

Ms Dolores Campanario

Permission Team

World Health Organization Press - (Permissions
Management, Licensing and Reprint Rights)

Tel: +41 22 7912483 campanariod@who.int

Grupo de Desarrollo:

Dr. Msc. Jorge David Alvarado Andrade

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Epidemiólogo

Sección de Epidemiología

Departamento de Medicina Preventiva

Dra. Mónica Rodríguez

Especialista en Pediatría

Sección Materno Infantil

Departamento de Medicina Preventiva

COMISIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA

Msc. Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales

Jefe del Departamento de Medicina Preventiva
Departamento de Medicina Preventiva

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade

Coordinador
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes

Médico Supervisor
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dr. Leiser Marco Tulio Mazariegos Contreras

Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. Valeria Rodríguez Cárcamo

Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. María Eugenia Cabrera Escobar

Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía, tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

PRÓLOGO

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL IGSS

¿En qué consiste la Medicina Basada en Evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

El Nivel de Evidencia Clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.

(Tabla No. 1)

Tabla No. 1 Niveles de Evidencia:

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los Grados de Recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **Nivel de Evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla No. 2)

Tabla No.2 Significado de los Grados de Recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1a

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia**^{1a} (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **Grado de Recomendación**

A

de buena práctica clínica, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticos farmacológicos y otras.

La **GUÍA DE BOLSILLO** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Cómo se hace el diagnóstico, 3. Terapéutica y 4. Recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

En el formato de Guías de Bolsillo desarrolladas en el IGSS, los diversos temas se editan, imprimen y socializan en un ejemplar de pequeño tamaño, con la idea de tenerlo a mano y revisar los temas incluidos en poco tiempo de lectura, para ayudar en la resolución rápida de los problemas que se presentan durante la práctica diaria.

Las Guías de Práctica Clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión Central Para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, siendo así mismo aplicable, práctica y de fácil estudio.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo esta Guía, con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble Institución.

Comisión Central para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGÍA

Definición de preguntas Estrategia
de búsqueda Población diana
Usuarios

4. CONTENIDO

5. ANEXOS

6. GLOSARIO

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUIA DE PRACTICA CLINICA BASADA EN EVIDENCIA SOBRE MANEJO DEL ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS

1. INTRODUCCIÓN:

El virus del Zika toma especial relevancia ante el potencial de causar daños al neonato cuando la enfermedad se adquiere durante el embarazo.

Según la OMS se ha reportado durante el 2017 un ligero incremento en el reporte de casos de Zika en la región centroamericana donde se han registrado un promedio de 180 casos sospechosos y confirmados en ese período.

Según reportes internacionales, puede decirse que en 26 países y diversas regiones de América, han notificado casos confirmados de síndrome congénito asociados a la infección por el virus del Zika, lo cual tiene trascendencia causando especial preocupación en los sistemas de salud, servidores sanitarios y especialmente entre las pacientes embarazadas.

Se conoce que en países como Ecuador y Barbados se confirmaron por primera vez casos de síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika.

Recientemente (2017) Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, los Estados Unidos de América, Granada, Guadalupe, Guatemala, Martinica, México y Puerto Rico, han ofrecido datos actualizados en el número de casos de síndrome congénito asociado con la infección por el virus Zika. (Página web de la OPS/OMS de los Casos Acumulados de Zika).

El IGSS ha considerado de importancia dar a conocer la información actualizada sobre esta enfermedad, considerando la importancia de su manejo, en virtud de la cantidad importante de pacientes embarazadas que se atienden diariamente en todas sus unidades médicas.

Por tal razón se han hecho los trámites pertinentes para socializar en el formato de Guía de Práctica Clínica Basada en Evidencia, la información contenida en la presente Guía.

De acuerdo a la comunicación vía correo electrónico signada por Ms. Dolores Campanario, Permission Team (campanario@who.int) la OMS (WHO), ha permitido la transcripción íntegra del documento **“Atención del embarazo en el contexto del brote de virus Zika, orientación provisional actualizada 13 de mayo del 2016”, WHO/ZIKV/16.2 Rev.**

El IGSS, por medio de la Comisión Central de Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia, agradece este alto privilegio al convertirse en facilitadores de la comunicación al personal médico y público usuario en cuanto a información reciente acerca de esta patología, aprovechando la alta calidad científica de la OMS.

2. OBJETIVOS:

- Definir los conceptos básicos acerca de la patología infecciosa conocida como Zika asociado a mujeres embarazadas.
- Establecer los lineamientos de Diagnóstico y Tratamiento del Zika y el embarazo.
- Definir las posibles complicaciones teratogénicas del Zika en la mujer embarazada.

3. METODOLOGÍA:

Definición de preguntas:

- 1) ¿Cuál es la definición de Zika y embarazo?
- 2) ¿Cuál es la presentación clínica Zika durante el embarazo?
- 3) ¿Cómo se confirma el diagnóstico de los posibles efectos teratogénicos del Zika durante el embarazo?
- 4) ¿Cuál el tratamiento del Zika en la mujer embarazado?
- 5) ¿Cuáles son las medidas preventivas en la transmisión del Zika en la población general?
- 6) ¿Cuáles son las medidas preventivas en la transmisión del Zika en las mujeres embarazadas?

Estrategia de búsqueda:

Consultas en materiales electrónicos.

- Google académico
- Guías de Práctica Clínica
- Revistas médico-científicas

Palabras clave: virus, Zika, embarazo, microcefalia, anomalías, cuadro clínico.

Población Diana:

Mujeres embarazadas entre la población afiliada y derechohabiente del IGSS.

Usuarios de la Guía:

Profesionales médicos generales y especialistas, médicos residentes, personal de enfermería y personal paramédico.

Fecha de la elaboración y revisión:

Fecha de elaboración: 2017.

4. CONTENIDO:

Atención en el embarazo en el contexto del brote de virus Zika

Orientación provisional actualizada 13 de mayo de 2016
WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1



1.1. Información general

El virus de Zika es un Flavivirus que se transmite principalmente a través de la picadura de mosquitos *Aedes* infectados. Este vector transmite también el virus del dengue y el virus Chikungunya y suele encontrarse en las zonas tropicales y subtropicales de África, las Américas, Asia y el Pacífico. Aunque el virus de Zika se detectó por primera vez en el ser humano en 1952, se han documentado pocos brotes anteriores al de 2015. ⁽¹⁾ La infección por este virus en el ser humano puede no causar síntomas, y si los causa, estos suelen ser leves y remitir espontáneamente. A pesar de que las características comunes de la infección en el ser humano no han variado, la posible relación recientemente encontrada con la microcefalia congénita y el síndrome de Guillain-Barré en algunas zonas afectadas ⁽²⁾ ha motivado que se declare el brote actual como emergencia de salud pública de importancia internacional. ^(2,4)

Aunque los síntomas que causa esta infección durante el embarazo, cuando aparecen, suelen ser leves, se ha

producido un aumento inusual de casos de microcefalia congénita y otras complicaciones neurológicas en las zonas donde se han registrado los brotes, ^(2,3) suscitando gran preocupación entre las embarazadas y sus familias, así como entre los profesionales sanitarios y las instancias normativas.⁽⁵⁾

La relación entre la infección por el virus de Zika y las malformaciones fetales sigue siendo objeto de investigación;⁽⁶⁾ no obstante, hay cada vez más pruebas de que el virus puede transmitirse de la madre al feto a lo largo de todo el embarazo.^(7,9) La sospecha de relación causal ha aumentado tras aislarse el virus en laboratorio en tejidos neurológicos de lactantes con microcefalia.⁽⁹⁾ Tampoco se sabe con certeza si esta infección puede causar abortos involuntarios o mortinatos,^(10,11) a pesar de que se ha detectado ARN del virus en productos de la concepción tras el aborto involuntario en mujeres infectadas.⁽¹²⁾ La rápida acumulación de datos probatorios en relación con el brote actual parece reforzar la teoría de que existe un vínculo entre la infección por el virus de Zika y la microcefalia y otras anomalías cerebrales graves.^(13,14)

1.2. Fundamento y objetivos:

El propósito de este documento es actualizar la información y las recomendaciones contenidas en la orientación provisional de la OMS sobre Atención en el embarazo en el contexto del brote de virus de Zika, publicada el 2 de marzo de 2016. La presente actualización, incluye una serie de resúmenes descriptivos de las evidencias científicas que avalan las recomendaciones para la práctica clínica, así como una sección sobre las pruebas prenatales que conviene realizar

en embarazadas con antecedentes de haber viajado a zonas con transmisión activa del virus de Zika y la atención que se les debe dispensar.

La finalidad de las orientaciones es servir de referencia para la elaboración de protocolos clínicos y políticas sanitarias, tanto nacionales Como locales, relacionados con el embarazo en el contexto de la transmisión del virus de Zika.

1.3. Alcance de las orientaciones:

Las orientaciones son pertinentes para atender a las embarazadas que viven en zonas de transmisión del virus de Zika, en particular a aquellas a las que se haya diagnosticado la infección o de las que se sospeche que corren riesgo de contraerla. Asimismo, son aplicables a las embarazadas que, ya sea por Haber viajado a una zona de transmisión activa o por haber mantenido relaciones sexuales sin protección con una persona infectada, puedan haber estado expuestas al virus. No se aplican, en cambio, a las mujeres no embarazadas ni al tratamiento y seguimiento de los recién nacidos.

1.4. Público destinatario:

Los principales destinatarios de esta orientación son los profesionales sanitarios que atienden directamente a las embarazadas: médicos de familia, obstetras, y personal de enfermería y partería. Además, será de utilidad para los responsables de establecer los protocolos y las políticas sanitarias nacionales y locales, así como para los directores de los programas de salud de la madre y el recién nacido, sobre todo en regiones que registren un aumento inusual de

resultados fetales y neonatos adversos presumiblemente relacionados con la infección por el virus de Zika.

2. Metodología

Esta orientación se basa en las recomendaciones actuales de la OMS y de otros organismos internacionales. Su proceso de elaboración ha consistido en: la determinación de las cuestiones prioritarias; una búsqueda rápida de la bibliografía disponible, acompañada de una recuperación de los datos pertinentes; la evaluación y síntesis de las pruebas disponibles; y la formulación de una serie de recomendaciones.

2.2. Recuperación, evaluación y síntesis de datos probatorios:

Sirviéndose de una lista de cuestiones y resultados clave priorizados con arreglo al anterior ejercicio de delimitación, el grupo de orientación de la OMS realizó, junto con los equipos de revisión sistemática, una búsqueda de estudios específicos o revisiones sistemáticas pertinentes, o potencialmente pertinentes, para su labor. Para las cuestiones que no habían sido objeto anteriormente de revisiones sistemáticas, se realizaron unas nuevas. Con el fin de identificar los estudios pertinentes, se efectuaron búsquedas sistemáticas basadas en diversas fuentes electrónicas, como MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, POPLINE, NLM Gateway, y en la Global Health Library (GHL) y las bases de datos regionales de la OMS. Las estrategias de búsqueda utilizadas para identificar los estudios, así como los criterios concretos aplicados para su inclusión o exclusión, se describen en cada una de las revisiones sistemáticas. La

inclusión de los estudios se decidió con independencia de su fecha, ubicación e idioma de redacción.

Las evidencias científicas en que se fundamentan las recomendaciones clínicas han sido sintetizadas a partir de estudios individuales o de revisiones sistemáticas ya existentes o nuevas y por los equipos de revisión sistemática, en colaboración con el grupo de orientación de la OMS. No se ha realizado ninguna clasificación formal de la calidad de las evidencias.

2.3. Formulación de recomendaciones:

El grupo de orientación de la OMS se basó en las pruebas disponibles y la consulta con los expertos para elaborar las recomendaciones clínicas y el algoritmo para la realización de pruebas y la prestación de atención a las embarazadas en el contexto del brote de virus de Zika. La OMS estableció un grupo internacional de expertos, encargado de la redacción de esta orientación (en lo sucesivo, grupo de redacción) y convocó dos consultas técnicas "el 16 de febrero y los días 17, 18 y 19 de marzo de 2016" en las que este órgano examinó y aprobó las recomendaciones basadas en la evidencia sintetizada y el dictamen de los expertos.

Para formular las recomendaciones, el grupo de redacción tuvo en cuenta las pruebas científicas disponibles, la valoración de los efectos deseables e indeseables de las intervenciones, los valores y las preferencias de las personas a las que atañe la orientación, la viabilidad, y las necesidades de movilización de recursos que supondría para los sistemas de salud de diferentes entornos. Antes de su publicación, el proyecto de orientación fue sometido a la revisión de un grupo

de expertos externos para que detectaran posibles errores de contenido y formularan observaciones sobre la claridad de expresión, algunas cuestiones contextuales y las repercusiones que entrañaría su aplicación.

3. Evidencia científica y prácticas recomendadas

Las secciones 3.1 a 3.6 contienen resúmenes de evidencia para una serie de cuestiones clave (en los recuadros azules), seguidos de las correspondientes recomendaciones para la práctica clínica. Las recomendaciones se centran en prácticas relacionadas con la prevención de la infección materna por el virus de Zika; el cuadro clínico y el diagnóstico de la infección por el virus de Zika; pautas generales de atención y tratamiento sintomático; pruebas prenatales, y evaluación y atención de embarazadas con posible exposición al virus.

Resumen de evidencias:

Intervenciones de lucha antivectorial: La interrupción del contacto entre el vector y las personas se ha recomendado ampliamente como la medida más eficaz para prevenir o reducir el riesgo de transmisión de virus portados por vectores. Aunque la revisión sistemática no ha permitido identificar pruebas directas sobre el impacto y la seguridad de las intervenciones de control vectorial contra el virus de Zika, sí existen una serie de pruebas indirectas extraídas de estudios relativos a otras infecciones víricas (como el dengue) que comparten el mismo vector transmisor, es decir el mosquito *Aedes*.

Una revisión sistemática de estudios, tanto aleatorizados como no aleatorizados, en los que se evalúa la eficacia de

diversas intervenciones de lucha antivectorial para reducir la infección de sujetos humanos por el virus del dengue y la densidad de *Aedes aegypti* ha identificado un total de 41 investigaciones pertinentes (de las cuales 19 han proporcionado datos para el metaanálisis).⁽¹⁵⁾ Dentro de esa revisión, no centrada específicamente en las mujeres embarazadas, se examinaron intervenciones tanto individuales como ambientales, ya sea utilizadas de manera independiente o en combinación con otras. Se confirmó que el uso de mamparas o paneles protectores en las viviendas reducía significativamente la incidencia de dengue, en comparación con los hogares desprovistos de ellos (Odds ratio [OR]): 0,22; IC del 95%: 0,05 a 0,93); que las medidas comunitarias de saneamiento del medio, combinadas con el uso de cubiertas para los contenedores de agua, reducían la infección por el virus del dengue (OR: 0,22; IC del 95%: 0,15 a 0,32); y que la fumigación de interiores con insecticidas de acción residual, los repelentes de insectos, los mosquiteros y las redes y trampas antimosquitos apenas repercutían en el riesgo de infección por el virus del dengue, en tanto que el uso de aerosoles insecticidas y espirales contra mosquitos incluso iba asociado a un incremento de ese riesgo. En general, el número de indicios extraídos de ensayos apropiadamente diseñados es demasiado reducido para poder sacar conclusiones acerca de la eficacia específica de las distintas intervenciones de lucha antivectorial para reducir los niveles de infección por el virus del dengue. Existen, no obstante, algunas pruebas que apuntan a que la combinación de varias intervenciones a nivel comunitario (por ejemplo, basadas en la evacuación de desechos, la organización de campañas de limpieza y la creación de grupos de trabajo comunitarios) son eficaces para reducir los marcadores relacionados con la densidad de *Aedes aegypti*.

Eficacia y seguridad de los repelentes de insectos: Según una de las revisiones sistemáticas examinadas, el DEET (N,N-Dietil-3-metilbenzamida), la icaridina y el repelente IR3535 (a base de butilacetilaminopropionato de etilo (EBAAP)) son eficaces para reducir las picaduras de mosquitos, aunque la duración media del periodo de protección total varía según la concentración del agente activo.⁽¹⁶⁾ Los estudios con modelos animales (n = 7) sobre el uso de la deltametrina, la icaridina, el DEET, la permetrina y la citriodora han demostrado la ausencia de efectos secundarios en ratas, ratones y conejos hembras preñadas, así como en sus crías. Cuatro de los estudios, centrados en las mujeres embarazadas, examinaron la práctica de impregnar los mosquiteros con permetrina, como método de prevención contra el paludismo y como tratamiento piojicida y sarnicida; en todos ellos, se concluyó que la citada sustancia se puede utilizar sin peligro durante el periodo de gestación. Un estudio aleatorizado, en doble ciego, sobre los repelentes de insectos utilizados para prevenir el paludismo durante el embarazo (n = 897) reveló que la aplicación diaria de DEET (1,7g/día) durante el segundo y tercer trimestre no tiene efectos adversos en la supervivencia ni tampoco en las tasas de crecimiento y desarrollo al nacer y al año de vida.⁽¹⁷⁾ Aunque la literatura científica sobre la seguridad del uso del repelente IR3535 durante el embarazo es escasa, la OMS lo calificó de seguro en 2006 y, nuevamente, en 2011, basándose en un conjunto de datos inéditos facilitados por el fabricante.

Riesgo de transmisión sexual: En la revisión de la documentación científica pertinente, se identificaron seis informes que demuestran la posibilidad de que el Zika se transmita por vía sexual.^(18,23) En todos ellos, se citan casos de posible transmisión sexual a través de relaciones sin

protección con una pareja masculina con antecedentes de síntomas indicativos de infección por el virus de Zika. Ninguno de los informes examinados ha hallado casos de transmisión sexual de mujer a hombre, ni tampoco de hombres infectados pero asintomáticos a mujeres. En general, la persistencia del virus de Zika en el semen no parece haberse investigado en profundidad en estos informes. No obstante, dos de los estudios detectaron una alta carga viral y comprobaron la replicación de partículas del virus de Zika en muestras de semen transcurridas más de dos semanas después de la aparición de los síntomas, aunque el virus era indetectable por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en muestras de sangre recogidas en el mismo momento.^(21,22) En otro informe, se detectaron mediante RT-PCR partículas de virus de Zika transcurridos, respectivamente, 27 y 62 días tras la aparición de un cuadro febril, lo que sugiere un potencial prolongado de transmisión sexual.⁽²³⁾

3.1.1. Lucha antivectorial y medidas de protección personal:

Es primordial corregir los determinantes sociales de las enfermedades virales que son transmitidas por los mosquitos *Aedes aegypti* a nivel poblacional. Las estrategias concebidas para lograr una reducción considerable de la amenaza potencial de la infección por el virus de Zika deben incluir, por tanto, medidas concertadas para asegurar: el acceso sostenible y equitativo a fuentes de agua salubres y no contaminadas; la aplicación sistemática de las oportunas prácticas de saneamiento e higiene; y una gestión adecuada de los residuos a nivel comunitario.

Las medidas de prevención de infecciones para las gestantes son las mismas que las recomendadas para la población general. Conviene recalcar, no obstante, la importancia de esas medidas en todos los contactos con mujeres embarazadas. Los profesionales sanitarios deben promover entre las embarazadas, sus familiares y la comunidad el seguimiento de las medidas descritas a continuación:

Lucha antivectorial: Se deben aplicar medidas de saneamiento ambiental. Puesto que la lucha contra los mosquitos es la única medida eficaz para detener la transmisión de virus como el Zika, el virus del dengue y el virus Chikungunya, debe hacerse todo lo posible para localizar y destruir posibles focos de cría de mosquitos en los hogares y lugares de trabajo.⁽¹⁾

- Es fundamental recomendar a las mujeres embarazadas y sus familiares, así como a los grupos comunitarios que brindan apoyo en relación con el embarazo, que participen activamente en los esfuerzos de su barrio o vecindad para reducir los focos de cría de vectores, mediante el uso de larvicidas, cuando se considere adecuado.

Medidas de protección personal: Se recomiendan las siguientes Intervenciones para la población general y, especialmente, para las embarazadas:

- Proteger la piel contra la exposición a los mosquitos, con ropa que cubra al máximo el cuerpo (por ejemplo, camisetas de manga larga, pantalones y faldas largas). Según los estudios entomológicos en la materia, es preferible llevar ropa de color claro.

- Usar mosquiteros (tratados con insecticida o no), incluso para dormir durante el día.
- Colocar pantallas/redes/paneles anti mosquito (tratados con insecticida o no) en puertas y ventanas.
- Aplicar repelentes de insectos aprobados por las autoridades sanitarias locales para ser utilizados sin riesgo durante el embarazo (por ejemplo, repelentes que contienen DEET). El producto se deberá aplicar, según sea necesario, en las zonas expuestas del cuerpo, e incluso en la ropa, y deberán realizarse nuevas aplicaciones según lo indique el fabricante en las instrucciones de uso, para así asegurar una protección total.
- Fomentar entre los individuos infectados por el virus de Zika, el virus del dengue y el virus Chikungunya el seguimiento de estas medidas de protección, a fin de evitar la transmisión a personas no infectadas. Estas medidas deben aplicarse, al menos, durante la primera semana siguiente al inicio de los síntomas (fase virémica).
- Para evitar la posible transmisión sexual del virus de Zika, las parejas sexuales de las embarazadas que vivan en zonas donde haya transmisión activa del virus de Zika o regresen de ellas deberán usar, de forma correcta y sistemática, preservativos de látex para sus prácticas sexuales, y ello durante todo el embarazo.⁽²⁾

Para más información sobre la lucha antivectorial, véase:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>

3.2. Diagnóstico:

Resumen de evidencias:

Manifestaciones clínicas: La revisión sistemática de las evidencias sobre las características de la infección por el virus de Zika en las embarazadas, identificó cinco estudios de cohortes y 13 informes de casos. ⁽²⁴⁾ Los citados estudios presentan, no obstante, importantes limitaciones: la determinación de las características clínicas se ha realizado en buena parte de forma retrospectiva, y la confirmación por laboratorio de los casos sospechosos a menudo es incompleta. La revisión ha revelado la ausencia de pruebas que indiquen que las mujeres embarazadas son más vulnerables a las infecciones que las mujeres no embarazadas o la población general.

Las embarazadas con infección confirmada por el virus de Zika generalmente refieren exantemas, fiebre, conjuntivitis y artralgias. Los datos actualmente disponibles no han permitido evaluar la variación de las manifestaciones clínicas de la infección atendiendo a factores tales como la edad gestacional en el momento de la infección, el nivel de viremia, la Coinfección con otros Flavivirus, el número de partos o factores socioeconómicos. Sin embargo, los signos y síntomas clínicos descritos en las embarazadas coinciden con los descritos para la población general (exantemas, fiebre, artritis o artralgias y conjuntivitis). Otros síntomas menos frecuentes incluyen mialgias, cefaleas, dolor retro-orbital, edemas y vómitos. En un estudio de cohortes prospectivo que proporciona una descripción clínica de casos de diferentes tipos de exantemas en mujeres embarazadas, las

manifestaciones clínicas predominantes de la infección materna por el virus de Zika incluían erupciones maculares o maculopapulares descendentes de tipo pruriginoso, artralgias, inyección conjuntival y cefaleas. Solo el 28% de las mujeres presentaban un estado febril, aunque poco intenso y de corta duración. ⁽¹¹⁾ En comparación con las mujeres sin infección por el virus de Zika, los exantemas en las mujeres infectadas tenían más probabilidades de ser de tipo maculopapular, y también eran más frecuentes los casos de inyección conjuntival y linfadenopatía (aislada o generalizada). En ese mismo estudio, los exantemas tenían una persistencia de entre 2 y 14 días (4 días en promedio).

Los síntomas referidos en general son leves y de remisión espontánea. En ninguno de los estudios se describen complicaciones hemorrágicas o casos de muerte materna. Uno de los estudios refiere el caso de una embarazada con síndrome de Guillain-Barré, pero no parece haberse descrito ningún otro caso de morbilidad materna grave. En general, el grueso de estos estudios tiene un carácter sesgado por incluir mayormente mujeres con sospecha de infección por el virus de Zika, lo que impide hacerse una idea clara de la proporción de mujeres infectadas que no presentan síntomas. Según los datos para la población general relativos a un brote de fecha anterior registrado en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia), la infección por el virus de Zika va acompañada de síntomas en aproximadamente uno de cada cinco sujetos infectados. ⁽²⁵⁾

Diagnóstico de laboratorio: Según los estudios disponibles, hay similitud entre el protocolo de laboratorio para la detección viral y la evaluación de los parámetros serológicos de la respuesta inmune. Los informes correspondientes a otros

brotos, tanto anteriores como actuales, muestran que los análisis de laboratorio y la confirmación de casos en sujetos sintomáticos se basan en los resultados de las pruebas realizadas mediante RT-PCR de muestras de sangre entera (o muestras de suero o plasma) durante la fase aguda o en la detección de anticuerpos IgM contra el virus de Zika durante la fase convaleciente.^(25,27) Diversos estudios revelan que la detección del virus mediante RT-PCR en muestras de suero materno solo es posible entre 5 y 7 días después de la aparición de los síntomas. El ARN del virus de Zika también ha sido detectado en la orina, siendo el periodo en que se excreta por esa vía de hasta tres semanas después de la aparición de los síntomas ^(28,29), así como en la saliva, aunque en este último caso con un periodo eliminación del virus aparentemente similar al observado en el suero.⁽³⁰⁾ La técnica RT-PCR se ha utilizado igualmente para la detección del ARN del virus de Zika en muestras de líquido extraídas mediante amniocentesis y en tejidos de muestras de autopsia sometidos a examen histopatológico.^(8,31) Se carece de datos que avalen la precisión diagnóstica de la RT-PCR para la detección de la infección congénita por el virus de Zika en el líquido amniótico; tampoco se sabe con exactitud cuál es el momento óptimo para realizar la amniocentesis.

Algunos países con transmisión activa del virus de Zika han notificado un aumento en la frecuencia de síndromes de tipo neurológico, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno que puede aparecer durante el embarazo. En consecuencia, es importante someter, en el contexto de la transmisión del virus de Zika, a todas las mujeres aquejadas por el síndrome de Guillain-Barré, o cualquier otra complicación neurológica, a las pertinentes pruebas de detección.

3.2.2. Diagnóstico de Laboratorio:

Los pasos recomendados para llegar a un diagnóstico en las embarazadas son los mismos que los recomendados para la población general.³ El diagnóstico exige la detección del virus en el suero materno mediante RT-PCR en los siete días posteriores a la aparición de los síntomas. El virus de Zika también se puede detectar en muestras de orina recogidas durante la fase aguda de la enfermedad, y ello hasta transcurridas tres semanas después de la aparición de los síntomas. El diagnóstico mediante RT-PCR también se puede utilizar para detectar el ARN del virus en la saliva y en el líquido amniótico, aunque no se recomienda utilizar este tipo de muestras como primera opción para las pruebas diagnósticas.

Asimismo, se pueden realizar pruebas serológicas para diagnosticar el virus: a partir del séptimo día tras el inicio de los síntomas, es posible detectar anticuerpos de tipo IgM mediante ensayos de inmunoabsorción enzimática (ELISA) o inmunofluorescencia. Tras la primoinfección por un Flavivirus, hay muy pocas reacciones cruzadas en las pruebas serológicas con otros virus genéticamente relacionados. En cambio, cuando el sujeto ha estado infectado por otros Flavivirus, la probabilidad de que se produzca una reacción cruzada es más alta. Habida cuenta de que una proporción sustancial de la población que vive en zonas con transmisión activa del virus de Zika muy probablemente haya estado expuesta a otros Flavivirus (especialmente al virus del dengue y al de la fiebre amarilla, entre otras vías mediante la vacunación), es posible que se den estas reacciones cruzadas y falsas positivas en las pruebas. Por último, es fundamental comprobar que las pruebas serológicas que se

utilizan para tomar decisiones que afecten al embarazo estén homologadas por una autoridad nacional o internacional competente.

3.3. Atención general y tratamiento sintomático:

Resumen de evidencias:

Opciones de tratamiento: Según los datos extraídos de una de las revisiones sistemáticas, el ciclo natural de la infección por el virus de Zika es todavía un gran desconocido; no es pues de extrañar que existan pocas opciones de tratamiento eficaces. ⁽²⁴⁾ Según la evidencia científica actualmente disponible, la enfermedad suele ser leve y de remisión espontánea en los sujetos que presentan síntomas. En los casos documentados, el tratamiento se ha limitado a los cuidados generales prestados para otras infecciones virales y al manejo de los síntomas concretos observados en los sujetos infectados. Hasta la fecha, no se ha desarrollado ninguna vacuna, agente antiviral o tratamiento específico para la infección por el virus de Zika que contribuya a reducir el impacto clínico o el riesgo de infección fetal. Los tratamientos han venido centrándose, en consecuencia, principalmente en intervenciones que pueden usarse sin peligro en las embarazadas para aliviar síntomas tales como exantemas pruriginosos, fiebre, cefaleas o artralgias.

Eficacia y seguridad de los emolientes tópicos y antihistamínicos: Una revisión sistemática Cochrane de 2016 evalúa las intervenciones farmacológicas utilizadas para el tratamiento del prurito generalizado no debido a enfermedades sistémicas.⁽³²⁾ El estudio, que incluye un examen de todas las pruebas controladas aleatorias

publicadas, inéditas y en curso en las que se evalúan agentes de uso tópico (fenol, mentol y alcanfor; capsaicina, esteroides y anestésicos de uso tópico) y fármacos sistémicos (antihistamínicos, ácido acetilsalicílico, esteroides, antagonistas opiáceos y antidepresivos), no ha podido identificar ningún ensayo que reuniese todos los criterios exigidos. Tampoco se ha identificado ninguna otra revisión sistemática centrada en la evaluación de la seguridad y eficacia de las intervenciones farmacológicas utilizadas para aliviar el prurito durante el embarazo.

En cuanto a la seguridad, diversos estudios sobre el uso de antihistamínicos (antagonistas H1) durante el embarazo muestran que su uso no hace aumentar los resultados fetales adversos, en particular en lo que respecta a la teratogenicidad. Según una de las revisiones sistemáticas de estudios observacionales que evalúan el riesgo de malformaciones graves asociadas a la exposición a antihistamínicos (antagonistas H1) durante el primer trimestre, sobre la base de datos relativos a más de 200 000 embarazos, no se ha observado ningún aumento de la teratogenicidad (OR resumido: 0,76; IC del 95%: 0,60 a 0,94).⁽³³⁾

Una de las revisiones sistemáticas examinadas, que evalúa la relación entre la exposición prenatal a los antihistamínicos y los defectos congénitos, incluye un total de 54 estudios observacionales (31 estudios de cohortes y 23 estudios de control de casos).⁽³⁴⁾ La mayoría de las mujeres sujeto de estudio procedían del Canadá, los países escandinavos y los Estados Unidos de América. Los estudios incluyen antagonistas de los receptores H1 de primera generación (ciclizina o meclizina, doxilamina + piridoxina, hidroxicina,

bromfeniramina, clorfeniramina, difenhidramina, prometazina y triprolidina) y de segunda generación (cetirizina, loratadina, terfenadina y astemizol). Según las conclusiones de la revisión, el uso de antihistamínicos durante el embarazo no presenta, en lo que respecta a los defectos congénitos, mayores problemas de seguridad, aunque uno de los estudios, de amplio alcance y realizado en Suecia en 2002, sugiere que existe una relación entre el uso de loratadina y el riesgo de hipospadias, de modo que habría que realizar una evaluación detallada en otras poblaciones. Los estudios de fecha posterior, sin embargo, no parecen avalar esa relación.

3.3.1. Reposo y uso de medidas de protección personal:

Las embarazadas que presenten síntomas causados por la infección por el virus de Zika deben descansar y aplicar las medidas de protección personal mencionadas en la sección 3.1.1. para reducir la probabilidad de transmitir el virus a otras personas, sobre todo durante la primera semana de la enfermedad (fase virémica).

3.3.2. Fiebre y Cefalea:

La fiebre debe tratarse con medidas físicas que produzcan un efecto de enfriamiento (por ejemplo, paños húmedos, ropa liviana, baños y duchas) y con paracetamol. No se debe administrar ácido acetilsalicílico ni ningún otro antiinflamatorio no esteroide (AINE) hasta que se descarte una posible

Para más información sobre las pruebas de laboratorio para la detección de la infección por el virus de Zika, véase: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/>

infección por el virus del dengue. La cefalea también se debe tratar con paracetamol, a las dosis prescritas para tratar la fiebre.

3.3.3. Prurito:

Aunque no existen evidencias que confirmen o rebatan la seguridad del uso de emolientes tópicos para tratar el prurito durante el embarazo, la experiencia clínica sugiere que no presenta peligro. Pueden aplicarse, por tanto, lociones de calamina o formulaciones acuosas con mentol por vía tópica.

En general, el perfil de seguridad de la mayoría de antihistamínicos utilizados para el tratamiento sistémico del prurito es alto. Con todo, si una embarazada con infección por el virus de Zika pide insistentemente que se le administren antihistamínicos para aliviar la picazón causada por un exantema, se recomienda utilizar como tratamiento de primera línea un antihistamínico oral de primera generación. La loratadina y la cetirizina deberían emplearse como opciones alternativas después del primer trimestre del embarazo.

3.4. Pruebas prenatales de detecciones destinadas a embarazadas con antecedentes de haber viajado a zonas con transmisión activa del virus de Zika:

Resumen de evidencias:

Detección del virus de Zika: pruebas universales frente a pruebas selectivas: Al revisar la literatura científica pertinente, no se han encontrado estudios que comparen , dentro de los

métodos utilizados para detectar el virus de Zika, la eficacia de las pruebas universales frente a la de las pruebas selectivas, ya sea en las embarazadas o en cualquier otro grupo poblacional. Si bien el uso de pruebas de detección universales para toda la población femenina de una región afectada puede ser útil para identificar a embarazadas asintomáticas aunque infectadas que posiblemente presenten un mayor riesgo de malformación fetal, lo cierto es que esta intervención no reúne los criterios clásicos de Wilson y Jungner respaldados por la OMS para un cribado eficaz.⁽³⁵⁾ Dada la considerable falta de evidencias científicas en relación con la evolución de la enfermedad por el virus de Zika y con la eficacia de los tratamientos e intervenciones conexos, debe considerarse que no se cumplen los siguientes elementos de los criterios de Wilson y Jungner para los programas de cribado colectivo: debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad; es necesario conocer debidamente el ciclo natural de la enfermedad, inclusive la evolución desde la fase de latencia hasta la de enfermedad declarada; el costo del programa de localización de casos (incluidos el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales de atención médica (costo eficacia).⁽³⁵⁾ Se ha podido constatar que las demandas de pruebas de detección generadas por los consumidores que no reúnen estos estrictos criterios impulsan la implantación de programas caros y de dudoso valor.

Por otro lado, se desconoce la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas disponibles para identificar la infección en poblaciones aparentemente sanas, sobre todo en las zonas afectadas donde abundan las reacciones cruzadas el

virus de Zika y otros Flavivirus. Escasean asimismo los datos sobre el nivel de riesgo (o incidencia) de la infección por el virus de Zika en embarazadas asintomáticas que residen en zonas infectadas o en sujetos potencialmente expuestos al virus a través de los viajes o el contacto sexual. ⁽²⁴⁾

Esto hace que sea difícil estimar los valores predictivos positivos y negativos para cualquier prueba de detección. Según estimaciones basadas en la modelización de datos correspondientes a un brote anterior, el porcentaje de madres infectadas que dieron a luz a hijos con microcefalia se situaba en un 0,95%,⁽³⁶⁾ lo que sugiere que la proporción de falsos positivos puede ser muy elevada. Un estudio de cohortes realizado en el Brasil durante el brote actual, reveló que 72 (el 82%) de un total de 88 embarazadas que habían acudido a un dispensario de salud con exantemas dieron positivo en las pruebas de detección del virus de Zika realizadas mediante RT-PCR,⁽¹¹⁾ lo que sugiere que la aparición de esta afección puede ser un elemento clave para identificar a las mujeres que presentan un mayor riesgo de infección durante un brote y que, por tanto, deben ser sometidas a pruebas diagnósticas complementarias para la confirmación de casos.

Exploración sistemática mediante ecografía en la primera etapa del embarazo: Los datos probatorios sobre la utilidad de las ecografías fetales de rutina en la primera etapa del embarazo con fines de diagnóstico de posibles malformaciones han sido extraídos de una revisión Cochrane.⁽³⁷⁾ En la citada revisión se compara el uso sistemático y el uso selectivo de ecografías en embarazos de menos de 24 semanas con fines de detección de malformaciones en el feto y embarazos múltiples, y la incidencia de resultados fetales adversos. Hay pruebas que

demuestran que la realización sistemática de ecografías mejora la detección de anomalías fetales importantes antes de la semana 24 de gestación (riesgo relativo [RR]: 3,46; IC del 95%: 1,67 a 7,14). El uso sistemático de ecografías en la primera etapa del embarazo ayuda también a calcular mejor la edad gestacional y ha sido asociado a una reducción en la incidencia de la inducción del trabajo de parto en embarazos posmaduros (RR: 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83). Por otro lado, según algunos datos científicos de baja calidad, esta práctica no influye en el riesgo de muerte perinatal (RR: 0,89; IC del 95%: 0,70 a 1,12). No se detectaron diferencias entre los grupos en lo que respecta al sangrado vaginal, aunque se constató que la pérdida de líquido amniótico era más frecuente tras realizarse una amniocentesis (RR: 3,90; IC del 95%: 1,95 a 7,80). En comparación con la amniocentesis practicada en la primera etapa del embarazo, la realizada en el segundo trimestre es más segura y técnicamente menos exigente. La tasa total de pérdida gestacional tras una amniocentesis en la primera etapa del embarazo fue considerablemente más elevada (RR: 1,29; IC del 95%: 1,03 a 1,61), y el número de anomalías congénitas también fue mucho mayor.

3.4.1. Pruebas de detección del virus Zika y exploraciones mediante ecografía:

Se recomienda realizar pruebas de detección del virus de Zika a las embarazadas que presentan síntomas o signos indicativos de la infección. La OMS en estos momentos no recomienda someter a estas pruebas a todas las embarazadas que vivan en zonas de transmisión activa del virus o que hayan viajado a las mismas. Sin embargo, siempre

que sea posible, los profesionales sanitarios deberían considerar ofrecer la posibilidad de realizar una ecografía en el primer trimestre a todas las embarazadas que acudan a una consulta prenatal, a fin de datar con exactitud el embarazo y realizar un estudio general de la morfología fetal.

En el **anexo 1** se presenta un algoritmo para la prestación de atención a embarazadas que viven en zonas con transmisión activa del virus de Zika. Se debe aconsejar a todas las embarazadas que acudan a las consultas prenatales programadas de acuerdo con los protocolos vigentes en su país y que sigan las recomendaciones de los profesionales sanitarios que las atienden. En todas las consultas se les deberá preguntar si, desde la consulta anterior, han observado síntomas o signos de infección por el virus de Zika. Si se trata de su primera consulta prenatal, conviene preguntarles si han observado alguno de esos síntomas desde el comienzo del embarazo actual. Si observan alguno de esos síntomas en el intervalo entre dos citas prenatales programadas, deberán acudir de inmediato a consulta para realizar las pruebas diagnósticas pertinentes y recibir tratamiento. Se les deberá informar en todas las consultas prenatales de las medidas estándar que deben tomarse en su entorno y para su protección personal, según lo descrito en la sección 3.1.1.

Con independencia de si han presentado o no anteriormente síntomas indicativos de infección por el virus de Zika, se deberá pedir a todas las mujeres que vivan en zonas de transmisión activa que se sometan a una ecografía para detectar posibles anomalías fetales entre las semanas 18 y 20 de gestación, o tan pronto como sea posible si acuden por primera vez a consulta después de la semana 20. Es preciso

estudiar con especial atención el sistema nervioso central del feto para detectar cualquier anomalía, ya sea microcefalia u otros defectos estructurales intracraneales.

Las mujeres con antecedentes de síntomas que den negativo en las pruebas de detección de la infección por el virus de Zika y cuyas ecografías no muestren anomalías cerebrales o de otro tipo en el feto, deberán seguir recibiendo atención prenatal de rutina. Se recomienda realizar una segunda ecografía fetal para detectar posibles microcefalias u otras anomalías cerebrales al final del segundo trimestre o a principios del tercero (preferiblemente entre las semanas 28 y 30 de gestación), cuando son mucho más fáciles de identificar. Esta recomendación se debe a que puede ocurrir que la madre esté infectada y el feto consiguientemente afectado, a pesar de haber dado negativo en la prueba de detección inicial y aunque no se hayan encontrado anomalías en la ecografía de rutina.

En el **anexo 2** se presenta un algoritmo para la realización de pruebas de detección y la prestación de atención a embarazadas que, aún no residiendo en zonas con transmisión activa del virus de Zika, han viajado a zonas con transmisión estando embarazadas. Los proveedores de salud deberán evaluar detenidamente los antecedentes de viaje de las embarazadas con arreglo a las actualizaciones más

recientes publicadas por la OMS.⁽⁴⁾ Las recomendaciones en cuanto a las pruebas, la evaluación y la atención de carácter prenatal para este grupo son esencialmente similares a las aplicables a las mujeres que viven en zonas con transmisión activa del virus de Zika.

3.4.2. Amniocentesis:

La amniocentesis es un procedimiento invasivo que debe reservarse para intervenciones y entornos de atención obstétrica especializada. Cuando sea viable, y tras haber analizado en profundidad los posibles riesgos para la embarazada, se puede considerar la posibilidad de realizar una amniocentesis si la gestante ha dado negativo en la prueba de detección del virus pero se han observado mediante ecografía anomalías cerebrales en el feto, con la finalidad de detectar posibles anomalías genéticas o infecciones congénitas como el virus de Zika. Cabe señalar que actualmente se sigue desconociendo la precisión diagnóstica de la RT-PCR para la detección de la infección congénita por el virus de Zika en el líquido amniótico; tampoco se sabe hasta qué punto las pruebas positivas son un factor predictivo de malformación fetal. En los casos en que esté indicada, esta intervención deberá realizarse después de la semana 15 de gestación y únicamente si los riesgos y beneficios de la prueba han sido debidamente explicados a la gestante y son aceptables para ella.

⁴ Los informes sobre la situación del virus de Zika están disponibles en: <http://www.who.int/Emergencias/Zika-virus/Situation-Report/es/>

3.5. Evaluación prenatal de anomalías fetales cerebrales y de otro tipo relacionadas con el virus e Zika:

Resumen de evidencias:

Anomalías fetales presumiblemente asociadas a la infección por el virus de Zika: En una revisión sistemática que evalúa el espectro de las anomalías fetales presumiblemente asociadas a la infección por el virus de Zika se han identificado cinco estudios de cohortes y 13 informes de casos, que revelan que las ecografías fetales arrojan un amplio espectro de resultados anómalos,⁽²⁴⁾ siendo los más frecuentes las microcefalias, las calcificaciones intracraneales y las lesiones y calcificaciones oculares. Las demás anomalías incluyen: ventriculomegalia, formación anormal de surcos y circunvoluciones cerebrales, malformaciones del desarrollo cortical (lisencefalia), atrofia cerebral, disgenesia del cuerpo caloso, no visualización de diferentes porciones del cerebro, anomalías cerebelosas, por ejemplo, atrofia, hipoplasia del tronco encefálico, microftalmia y artrogriposis. Se han notificado asimismo casos de retardo del crecimiento intrauterino, evidencias de insuficiencia placentaria, y muerte fetal intrauterina.

Precisión diagnóstica de la ecografía fetal para la detección de la microcefalia: Se han extraído evidencias de una revisión sistemática que examina la precisión diagnóstica de las mediciones **de las dimensiones del feto en comparación con las mediciones de referencia realizadas al nacer** para el diagnóstico prenatal de la microcefalia.⁽³⁹⁾ La revisión se centró, entre otros sujetos, en embarazadas que se habían sometido a exploraciones prenatales de detección de microcefalia mediante ecografía y para las cuales esa

malformación se confirmó durante el periodo postnatal (el objetivo era realizar un análisis de subgrupo con gestantes infectadas por el virus de Zika). La revisión encontró nueve estudios realizados en entornos hospitalarios de los Estados Unidos de América ⁽⁵⁾, el Canadá ⁽¹⁾, Francia ⁽¹⁾ e Israel ⁽²⁾ en los que se utiliza un solo parámetro, o una combinación de parámetros, como prueba de índice para el diagnóstico de la microcefalia, entre otros: la circunferencia abdominal, el diámetro biparietal, la longitud del fémur, el perímetro cefálico (PC) y el diámetro occipitofrontal (DOF). Los estudios en general evalúan la precisión de las pruebas de índice utilizando diferentes valores de umbral (1, 2, 3, 4 o 5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad gestacional o del percentil 5).

En dos de los estudios (con un total de 45 fetos), en los que se utiliza el DOF como prueba de índice, el metaanálisis de los resultados arroja, para valores de umbral de 3, 4 y 5 DE por debajo de la media, una sensibilidad del 76%, 58% y 58% y una especificidad del 84%, 97% y 97%, respectivamente. En ambos estudios se utiliza también el perímetro cefálico (PC) como prueba de índice: para los mismos umbrales de 3, 4 y 5 DE por debajo de la media, el metaanálisis de los resultados revela una sensibilidad del 84%, 68% y 58% y una especificidad del 70%, 91% y 97%, respectivamente. Se ha podido comprobar, utilizando resultados modelizados correspondientes a 95 casos de microcefalia, detectados entre un total 10 000 embarazadas infectadas, ⁽³⁶⁾ que los valores predictivos positivos son extremadamente bajos, mientras que los valores predictivos negativos son muy elevados para los umbrales de 3, 4 y 5 DE por debajo de la media, y ello tanto para el parámetro DOF como para el parámetro PC. Ambos parámetros de índice muestran, en

relación con la precisión diagnóstica, OR estadísticamente significativos, que aumentan considerablemente conforme suben los valores de las desviaciones estándar por debajo de la media.

Según las conclusiones de la revisión, la ecografía fetal parece ser más eficaz para definir con precisión la ausencia de microcefalia que su presencia. En comparación con los otros parámetros descritos, el DOF y el PC presentan valores de especificidad y sensibilidad más constantes en el conjunto de los estudios; el grado de consistencia también parece mayor en los valores de umbral más bajos que en los más elevados.

3.5.1. Espectro de anomalías detectadas mediante ecografía:

En el contexto de la transmisión del virus de Zika, las ecografías deben centrarse en la detección de anomalías fetales cerebrales o de otra índole —como la microcefalia, la ventriculomegalia, las calcificaciones intracraneales, la formación anormal de surcos y circunvoluciones cerebrales, la atrofia cerebral, la disgenesia del cuerpo calloso, la microftalmia y las calcificaciones oculares— observadas en gestantes infectadas.⁽⁸⁾ Los resultados ecográficos que apunten a anomalías en el líquido amniótico, retardo del crecimiento intrauterino o muerte fetal en gestantes que hayan presentado anteriormente síntomas indicativos de infección por el virus de Zika deben hacer sospechar una infección fetal.

A pesar de que todavía no se ha definido por completo el cuadro de anomalías congénitas que puede causar la

infección por el virus de Zika en el feto, los conocimientos actuales sobre otras infecciones congénitas (por ejemplo, sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola o herpes) llevan a pensar que el espectro de la enfermedad en los fetos infectados puede ser mucho más amplio: desde la ausencia completa de síntomas, al compromiso grave del cerebro y de otros órganos o, incluso, la muerte fetal intrauterina. Por tanto, la observación de los primeros signos sutiles de anomalías fetales en el cerebro, sumados a un resultado positivo o dudoso en una prueba de detección del virus de Zika, pueden facilitar el diagnóstico y la posibilidad de prestar la atención adecuada. Aunque la ausencia de anomalías en un examen anatómico del feto es susceptible de proporcionar cierta tranquilidad a las gestantes con riesgo de infección fetal, esta prueba no puede considerarse predictiva de resultados normales, por lo que se recomienda complementarla con una reevaluación ecográfica.

3.5.2. Diagnóstico prenatal de la microcefalia:

Los fetos que sufren microcefalia tienen una cabeza de un tamaño significativamente inferior a lo esperable a tenor de su edad gestacional y su sexo, probablemente debido al desarrollo anómalo del cerebro. La microcefalia no es una enfermedad en sí misma sino el signo de una enfermedad. Los profesionales sanitarios y las embarazadas deben saber que el diagnóstico de la microcefalia mediante ecografía prenatal dista mucho de ser automático y que la mayoría de los casos que se diagnostican en el momento del parto o incluso más tarde no se pudieron diagnosticar durante la gestación.⁽⁴⁰⁾ La microcefalia forma parte de las enfermedades congénitas raras, y la posibilidad de falsos positivos en las pruebas de diagnóstico es elevada, en

particular si se utilizan valores de umbral poco prudentes. Aunque no se ha establecido un único valor de corte, en el diagnóstico de la microcefalia fetal se suelen tomar como referencia determinados valores del perímetro cefálico por debajo de la media de la población de referencia; cuanto menor es este perímetro, más probable es el diagnóstico. (41,42)

Se debe sospechar microcefalia si el valor del perímetro cefálico del feto se sitúa dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la edad gestacional; no obstante, en ausencia de anomalías cerebrales graves, en la mayoría de los casos el desarrollo neurológico suele ser normal después del parto. Si el perímetro cefálico se encuentra más tres de desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional, la relación entre la microcefalia y el desarrollo neurológico anormal es más probable. Un valor de perímetro cefálico de cinco desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional, indica que el tamaño de la cavidad intracraneal es muy reducido; en esos casos, se puede prever razonablemente un diagnóstico ecográfico de microcefalia (es decir, el diagnóstico es casi "automático").⁽⁴³⁾ Esta prueba cuantitativa la puede efectuar un ecografista con una experiencia elemental en biometría fetal, si bien la detección de las anomalías cerebrales asociadas puede requerir unos conocimientos más amplios. Puesto que los valores observados se comparan con el valor promedio para la edad gestacional, es fundamental datar con exactitud el embarazo y utilizar como referencia la curva adecuada de crecimiento fetal a fin de no cometer errores diagnósticos.

3.5.3. Definición de caso para anomalías fetales cerebrales y de otro tipo relacionadas con el virus Zika:

Para facilitar la clasificación de anomalías fetales cerebrales y de otro tipo en el contexto actual de transmisión activa del virus de Zika, el grupo de redacción de la orientación de la OMS ha adoptado la siguiente definición de caso para las anomalías fetales cerebrales y de otro tipo relacionadas con el virus de Zika:

- Anomalías fetales cerebrales o de otro tipo que, atendiendo a sus características moleculares o epidemiológicas, guardan relación con la infección pruebas de virus de Zika (realizadas ya sea con muestras de suero materno o con muestras obtenidas mediante amniocentesis) dan positivo, es muy probable que las anomalías guarden relación con el virus de Zika.

Cuanto menor es el perímetro cefálico, mayor es la probabilidad de que el feto sufra otras anomalías cerebrales, con el consiguiente empeoramiento de las expectativas de pronóstico. En estos casos, debe prestarse a la madre y a su pareja, si la madre así lo desea un asesoramiento y una atención individualizados. En función de la gravedad de las anomalías cerebrales del feto, y del grado de certeza y el pronóstico, se puede ofrecer desde una asistencia prenatal especializada, acompañada de sucesivas ecografías para seguir de cerca la evolución de las anomalías, hasta, una orientación sobre las posibles opciones en relación con el manejo del embarazo. Es importante proporcionar a la embarazada afectada información precisa y basada en datos científicos sobre el pronóstico de las anomalías detectadas. Deberá facilitársele además y, si lo desea, también a su

pareja un asesoramiento imparcial, de manera que, en consulta con su médico, pueda adoptar con pleno conocimiento una decisión sobre qué medidas tomar en relación con su embarazo.

Las mujeres que decidan llevar a término su embarazo deberán recibir la atención y el apoyo adecuado para controlar el estrés y la ansiedad y para crear un entorno idóneo para el parto. ⁽⁵⁾ Asimismo, es conveniente hablar con los padres acerca del cuidado y el tratamiento que se prestarán al bebé poco después de su nacimiento, en consulta con un pediatra o un neurólogo infantil cuando sea posible.

En cuanto a la interrupción del embarazo, se debe facilitar a las mujeres que decidan optar por esta vía información precisa acerca de las opciones previstas en la legislación, ¹³ también en relación con la reducción de daños, si la atención que desean recibir no está fácilmente disponible.

Todas las mujeres merecen un trato digno y respetuoso, con independencia de las decisiones que tomen en relación con su embarazo.

4. Prioridades de investigación:

El grupo de redacción de la orientación ha detectado importantes lagunas de conocimiento que deben abordarse mediante una investigación primaria. Dada la escasez de pruebas directas para la mayoría de las cuestiones prioritarias, el grupo ha concluido que es posible que las investigaciones que se realicen en adelante influyan en las recomendaciones por él formuladas. Se han identificado como prioridades urgentes las siguientes cuestiones:

- ¿Cuál es el ciclo natural de la infección materna y fetal por el virus de Zika? ¿Hay alguna diferencia en la susceptibilidad y evolución de la enfermedad durante el embarazo?
- ¿Qué tasa de transmisión vertical presenta el virus de Zika entre las embarazadas infectadas?
- ¿Cuál es el riesgo absoluto de infección/efectos en el feto (es decir, anomalías cerebrales y de otra índole), por edad gestacional en el momento de la infección? ¿Cómo se manifiestan los síntomas o la viremia, y otros posibles cofactores, en la madre, y con qué gravedad? ¿Cuál es su evolución y su progresión intrauterina (incluido el riesgo de aborto y muerte prenatal)?
- ¿Qué complicaciones maternas, fetales y neonatales lleva asociadas la infección por el virus de Zika y cuál es el pronóstico de las mismas?
- ¿Cómo influyen las coinfecciones por el virus de Zika con otros Flavivirus en la evolución de la enfermedad y los subsiguientes resultados en la salud de la madre, el feto y el recién nacido?
- ¿Qué intervenciones son eficaces para prevenir o reducir en las mujeres infectadas la transmisión del virus de Zika al hijo durante el embarazo, el parto, el parto y el puerperio?
- ¿Qué grado de eficacia y seguridad presentan las medidas preventivas contra el virus de Zika destinadas a las embarazadas, tanto a nivel individual como poblacional?
- ¿Cómo perciben las mujeres en edad reproductiva y sus parejas, por un lado, y los profesionales sanitarios, por otro, el riesgo de embarazo, las consiguientes decisiones de atención médica y las elecciones de

comportamiento en el contexto del virus de Zika y las anomalías fetales conexas?

5. Actualizaciones de la orientación:

Estas recomendaciones, elaboradas con arreglo a un procedimiento de emergencia de la OMS, son válidas hasta diciembre de 2016. No obstante, de conformidad con el procedimiento de elaboración de directrices de la Organización, el documento se someterá a revisión constante y se actualizará de inmediato en caso de identificarse nuevas pruebas científicas que exijan un cambio de política o práctica clínica.

El Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la OMS en Ginebra se encargará de revisar la orientación en el momento indicado, así como de actualizarla según proceda.

La OMS acogerá con agrado cualesquiera preguntas y sugerencias sobre el contenido de esta orientación, que pueden enviarse a la dirección: mpa-info@who.int.

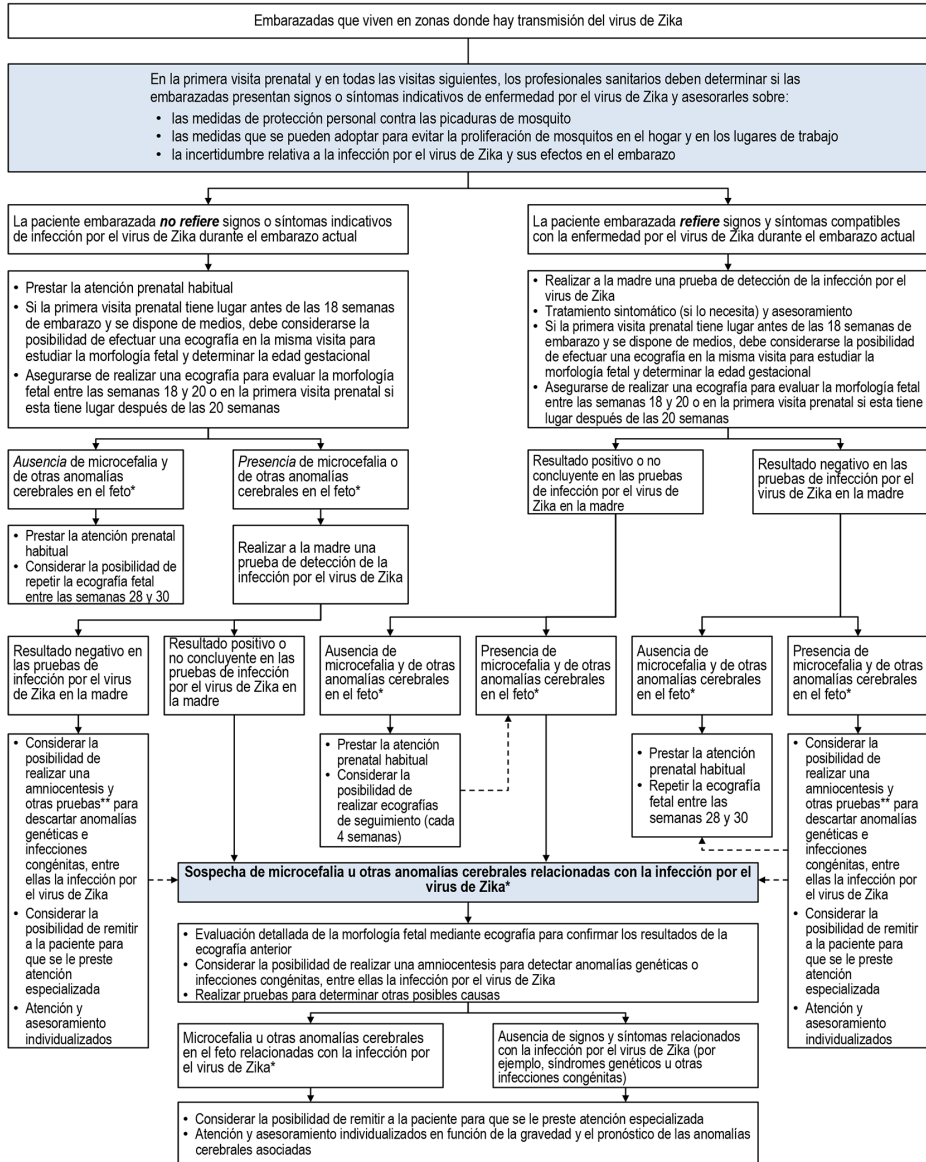
6. Nota de agradecimiento:

La elaboración de esta orientación ha sido coordinada por el Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la OMS, en Ginebra. La OMS desea expresar su reconocimiento a las numerosas personas que han colaborado en ese proceso, en particular a los miembros del grupo de redacción de la orientación, los equipos de revisión sistemática y el grupo de revisión externa. (Anexo 3). Nuestro agradecimiento también a José Guilherme Cecatti, quien

presidió el subgrupo de atención del embarazo durante la reunión convocada por la OMS del 17 al 19 de marzo de 2016 sobre el manejo de las complicaciones de la infección por el virus de Zika. Susan Norris, Mauricio Bellerferri y Nathan Ford (secretaría del Comité de Examen de Directrices de la OMS) analizaron el documento de orientación final y formularon observaciones sobre el mismo. Qiu Yi Khut (Departamento de Enfermedades Epidémicas y Pandémicas de la OMS) ha sido la encargada de editar la orientación antes de su publicación.

5. ANEXOS:

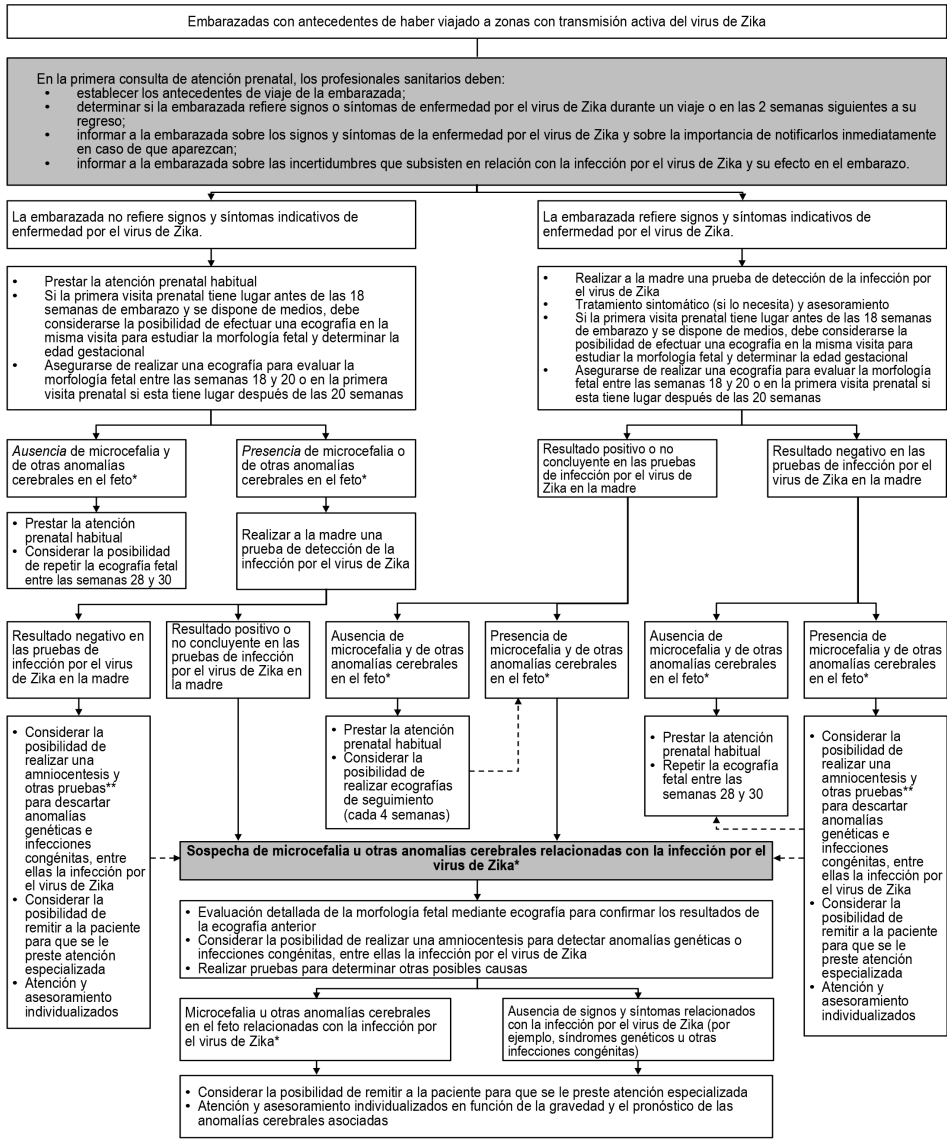
Anexo 1: Algoritmo para la prestación de atención a embarazadas que viven en zonas con transmisión activa del virus de Zika



* Ventriculomegalia, calcificaciones, anomalías en los surcos y circunvoluciones, atrofia cerebral, disgenesia del cuerpo calloso, diferenciación imperfecta de las distintas partes del cerebro, anomalías cerebelosas, microftalmia, calcificaciones oculares y artrogriposis.

** Sífilis, toxoplasmosis, rubéola, infección por citomegalovirus y herpes simple.

Anexo 2: Algoritmo para la prestación de atención a embarazadas con antecedentes de haber viajado a zonas con transmisión activa del virus de Zika



* Ventriculomegalia, calcificaciones, anomalías en los surcos y circunvoluciones, atrofia cerebral, disgenesia del cuerpo calloso, diferenciación imperfecta de las distintas partes del cerebro, anomalías cerebelosas, microftalmia, calcificaciones oculares y atropogiposis.

** Sífilis, toxoplasmosis, rubéola, infección por citomegalovirus y herpes simple.

Anexo 3: Expertos externos y funcionarios de la OMS que han participado en la elaboración de esta orientación:

Grupo de redacción de la orientación: Reem Abu-Rustum (Centro de Atención Fetal Avanzada, Trípoli, Líbano), Melania Amorim (Instituto Paraibano de Investigación Profesor Joaquim Amorim Neto, Brasil), Jose Guilherme Cecatti (Universidad de Campinas, Campinas, Brasil), Michelle Griffin (Servicio Nacional de Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras del Organismo Sanitario de Inglaterra (Public Health England), Reino Unido), Isabelle Leparç-Goffart (Institut de Recherche Biomedicale des Armées, Francia), Pisake Lumbiganon (Universidad de Khon Kaen, Khon Kaen, Tailandia), Gustavo Malinger (Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel), Raquel de Almeida Marques (Associação Artemis, Brasil), Adriana Melo (Instituto Paraibano de Investigación), Professor Joaquim Amorim Neto, Brasil), Cinta Moraleda (ISGlobal, Managua, Nicaragua), Rintaro Mori (Centro Nacional de Salud y Desarrollo Infantil, Tokyo, Japón), Ganeshwaran Mochida (Hospital Infantil de Boston, Boston, Estados Unidos de América, Ashraf Nabhan (Universidad Ain Shams, Egipto), Alfred Osoi (Universidad de Nairobi, Nairobi, Kenia), Lawrence Platt (Escuela de Medicina David Geffen, Los Ángeles, Estados Unidos de América) y Fernando Bellissimo-Rodrigues (Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil).

Equipos de revisión sistemática: Vicky Nogueira Pileggi, Giordana Campos Braga, Fernando Bellissimo-Rodrigues (Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil); Veronika Tirado (Instituto Karolinska, Suecia); Olukunmi Balogun

Ezinne C. Chibueze, Amarjagal Dagvadorj, Chiemi Kataoka, Naho Morisaki, Chie Nagata, Horita Nobuyuki, Erika Ota, Alex JQ Parsons, Miwako Segawa, Katharina da Silva Lopes, Toshiyuki Swa y Yo Takemoto (Centro Nacional de Salud y Desarrollo Infantil, Tokyo, Japón).

Grupo de revisión externa: Justus Hofmeyr G. (Universidad de Witwatersrand, East London, Sudáfrica), Zahida Qureshi (Universidad de Nairobi, Kenia), Bukola Fawole (Facultad de Medicina, Ibadan, Nigeria) Guillermo Carroli (Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario, Argentina) y Alan Tita (Universidad de Alabama, Birmingham, Estados Unidos de América).

Grupo de orientación de la OMS: Se encargaron del proceso orientativo para la elaboración de la presente orientación: A. Metin Gülmezoglu, Olufemi Oladapo, Clara Menéndez, João Paulo Souza (Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza), Bremen De Mucio, Rodolfo Gómez y Suzanne Serruya (Centro Latinoamericano de Perinatología [CLAP/OPS]).

Anexo 4: Declaración de intereses-resumen:

Todos los miembros del grupo de redacción y expertos externos colaboradores cumplieron el formulario normalizado de la OMS para la declaración de intereses antes de participar en la consulta técnica y demás actividades relacionadas con la elaboración de la presente orientación. La información contenida en sus declaraciones de intereses se examinó caso por caso, de conformidad con las directrices de la OMS en la materia. Los participantes en la consulta técnica también presentaron sus respectivas declaraciones de intereses antes de la reunión, no detectándose ningún conflicto importante.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Paixao ES, Barreto M, M Teixeira da Gloria, da Conceicao NCM, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2016; 106(4): 606-12.
2. Schuler-L Faccini, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Microcephaly at birth - the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. doi: 10.1002/uog.15801. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 59-62.
3. Organización Mundial de la Salud, Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus de Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. 1 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/media/centre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/> (consultado el 18 de febrero de 2016).
4. Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ* 2016; 352: i657.
5. Ministério da Saúde (Brazil). Microcefalia - Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico 2015. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude/divulga-boletim-epidemiologico> (consultado el 18 de febrero de 2016).
6. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016. doi: 10.1016/j.micinf.2015.12.010.
7. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia. Diciembre de 2013 y febrero de 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(13).
8. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 6-7.
9. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
10. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(8): 211-4.

11. 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. Doi: 10.1056/NEJMoa1602412.
12. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses - Brasil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(6): 159-60.
13. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* 2016; 374(16): 1506-9.
14. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMSr1604338.
15. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is Dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(3): e0004551.
16. Pileggi VN, Campos-Braga G, Bellissimo-Rodrigues F, Souza JP. Mosquito repellents and other protection measures for prevention of Dengue, Chikungunya and Zika virus disease. Documento inédito, 2016.
17. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, et al. Safety of the insect repellent N, N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(4): 285-9.
18. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non- vector-borne transmission of Zika virus, Colorado (Estados Unidos de América). *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5): 880-2.
19. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florencia (Italia), 2014. *Euro Surveill* 2016; 21(8).
20. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(8): 215-6.
21. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16(4): 405.
22. 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.

23. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(5): 940EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen.
24. Chibueze EC, Tirado V, Swa T, da Silva Lopes K, Yo T, Balogun O, et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Documento inédito* 2016.
25. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2536-43.
26. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8): 1232-9.
27. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brasil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(4): e0004636.
28. 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.
29. Campos R, Cirne-Santos C, Meira GL, Santos LL, de Meneses MD, Friedrich J, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. *J Clin Virol* 2016; 77: 69-70.
30. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao- Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68: 53-5.
31. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. doi: doi: 10.1016/S1473- 3099(16)00095-5.
32. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, Lumbiganon P. Pharmacological interventions for generalized itching (not caused by systemic disease or skin lesions) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD011351.
33. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14(3): 119-24.
34. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(12): 1667-98.
35. Wilson JM, Jungner YG. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Cuadernos de salud pública N° 34; Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1968.

36. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016. doi: doi:10.1016/S0140- 6736(16)00651-6.
37. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD007058.
38. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003252.
39. Chibueze EC, Parsons AJ, da Silva Lopes K, Nagata C, Nobuyuki H, Swa T, et al. Accuracy of ultrasound scanning relative to reference tests for prenatal diagnosis of microcephaly in the context of Zika virus infection: a systematic review of diagnostic test accuracy. Documento inédito, 2016.
40. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Microcephaly at birth - the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. doi: 10.1002/uog.15801.
41. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(5): 512-7.
42. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; 8(1): 11-6.
43. Pilu G, Malinger G. Microcephaly. <http://www.visuog.com/Page/view.jsp?id=6499122244886988132> (consultado el 19 de febrero de 2016).
44. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2007; 150(2): 157-61.
45. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008; 115(7): 823-9.
46. Malinger G, Werner H, Rodríguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizyrycki S, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; 31(9): 881-6.
47. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138(3): 325-31.
48. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; 31(4): 360-6

© Organización Mundial de la Salud 2016

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir publicaciones de la OMS, sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales, deben dirigirse a Ediciones de la OMS por medio del sitio web de la Organización (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas, de puntos o trazos, en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo. La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula. La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org