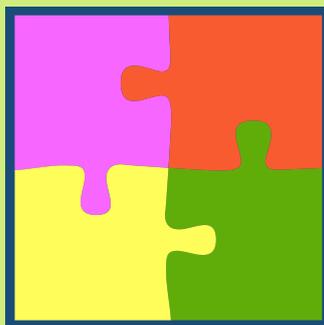


; i ðU`XY`a UbY^c`WAb]Wø  
.....XY`Ug`YbZYfa YXUXYg`  
.....hfUbga ]h]XUg`dcf`j YWVcfYg`



PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN, VIGILANCIA Y  
CONTROL DE LAS ENFERMEDADES  
TRANSMITIDAS POR VECTORES



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD



## En la elaboración de esta Guía han participado:

### Coordinación

Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón, M<sup>a</sup> José Sierra Moros<sup>1</sup>, Gabriela Saravia Campelli, Esteban Aznar Cano, Mari Cruz Calvo Reyes, Fernando Simón Soria<sup>2</sup>. *Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad.*

### Grupos de trabajo

Mari Paz Sánchez Seco<sup>1</sup>, Anabel Negredo Antón<sup>1</sup> y Ana Vázquez González<sup>2</sup>. *Laboratorio de Arbovirus del Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.*

Javier Arranz Izquierdo. *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.*

Fernando Pérez Escanilla. *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.*

Juan Carlos Figueira Iglesias. *Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias*

Catía Cillóniz. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.*

Álex Muñoz Serrano. *Sociedad Española de Medicina Interna.*

José Antonio Pérez Molina, Juan Carlos Galán Montemayor y Miguel J. Martínez. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*

Tomás García Lozano. *Asociación Española de Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio.*

Francesca Norman. *Sociedad Española Medicina Tropical y Salud Internacional.*

José Pablo Martínez Barbero. *Sociedad Española de Radiología Médica.*

Laura Santos Larrégola. *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria.*

M<sup>a</sup> José Muñoz Vilches. *Sociedad Española de Pediatría.*

Pedro Zapater Hernández. *Sociedad Española de Farmacología Clínica.*

Sara Gayoso Martín. *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.*

María de la Calle Miranda. *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.*

Helena Moza Moríñigo. *Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria.*

Montserrat García Gómez y Jesús Oliva Domínguez. *Subdirección de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad.*

### Revisión final del documento y maquetación

Laura Leal Morales, Tayeb Bennouna Dalero<sup>3</sup>, Esther García Expósito<sup>3</sup>, Juan Antonio del Castillo Polo<sup>3</sup>. *Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad.*

<sup>1</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC).

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

<sup>3</sup> Médico Residente



## CONTENIDO

1.	Dengue .....	5
1.1.	Transmisión del virus del dengue.....	5
1.2.	Sospecha clínico-epidemiológica de dengue y contribución a la salud pública desde la consulta médica .....	6
1.3.	Clínica del dengue .....	7
1.4.	Diagnóstico del dengue.....	10
1.4.1.	Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores .....	10
1.4.2.	Diagnóstico de laboratorio del dengue .....	11
1.5.	Manejo ambulatorio del paciente con dengue.....	13
1.5.1.	Pruebas complementarias.....	13
1.5.2.	Tratamiento.....	13
1.5.3.	Seguimiento.....	13
1.6.	Manejo hospitalario del paciente con dengue .....	14
1.6.1.	Exploraciones complementarias.....	14
1.6.2.	Tratamiento.....	15
1.6.3.	Criterios de alta hospitalaria .....	18
1.7.	Manejo del dengue en embarazadas y recién nacidos .....	18
2.	Chikungunya .....	20
2.1.	Transmisión del virus de chikungunya .....	20
2.2.	Sospecha clínico-epidemiológica de chikungunya y contribución a la salud pública desde la consulta médica.....	21
2.3.	Clínica del chikungunya .....	21
2.4.	Diagnóstico del chikungunya.....	22
2.4.1.	Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores .....	22
2.4.2.	Diagnóstico de laboratorio de chikungunya.....	22
2.5.	Manejo ambulatorio del paciente con chikungunya .....	23
2.5.1.	Pruebas complementarias.....	23
2.5.2.	Tratamiento.....	24
2.5.3.	Seguimiento.....	24
2.5.4.	Criterios de derivación urgente al hospital de referencia.....	24
2.6.	Manejo hospitalario del paciente con chikungunya .....	25
2.6.1.	Exploraciones complementarias.....	25
2.6.2.	Tratamiento.....	26



2.6.3.	Criterios de ingreso en UCI .....	26
2.6.4.	Criterios de alta .....	26
2.6.5.	Seguimiento al alta.....	26
2.7.	Manejo del chikungunya en embarazadas .....	27
3.	Zika.....	28
3.1.	Transmisión del virus del Zika .....	28
3.2.	Sospecha clínico-epidemiológica de zika y contribución a la salud pública desde la consulta médica .....	29
3.3.	Clínica del zika .....	29
3.4.	Diagnóstico del zika.....	29
3.4.1.	Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores .....	29
3.4.2.	Diagnóstico de laboratorio del zika .....	30
3.5.	Manejo ambulatorio del paciente con zika.....	30
3.5.1.	Pruebas complementarias.....	30
3.5.2.	Tratamiento.....	30
3.5.3.	Seguimiento.....	31
3.5.4.	Criterios de derivación urgente al hospital de referencia.....	31
3.6.	Manejo hospitalario del paciente con zika .....	31
3.6.1.	Exploraciones complementarias.....	31
3.6.2.	Tratamiento.....	32
3.6.3.	Criterios de ingreso en UCI .....	32
3.6.4.	Criterios de alta .....	32
3.6.5.	Seguimiento al alta.....	33
3.7.	Manejo del zika en embarazadas.....	33
3.7.1.	Sospecha .....	33
3.7.2.	Clínica .....	33
3.7.3.	Diagnóstico.....	35
3.7.4.	Pruebas complementarias.....	35
3.7.5.	Tratamiento y manejo clínico.....	36
3.7.6.	Seguimiento al alta.....	36
4.	Fiebre del Nilo Occidental .....	37
4.1.	Transmisión del virus de la fiebre del Nilo Occidental .....	37
4.2.	Sospecha clínico-epidemiológica de fiebre del Nilo Occidental y contribución a la salud pública desde la consulta médica .....	38
4.3.	Clínica de la fiebre del Nilo Occidental.....	39
4.4.	Diagnóstico de la fiebre del Nilo Occidental .....	40



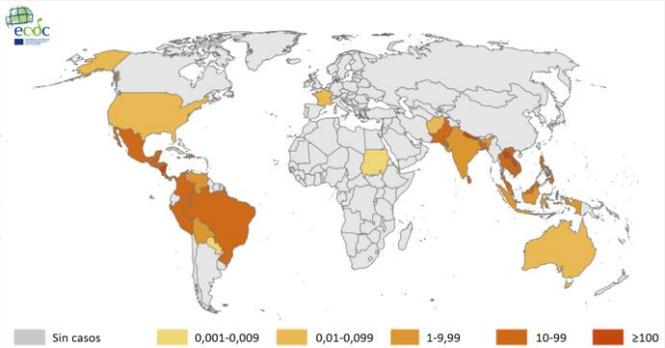
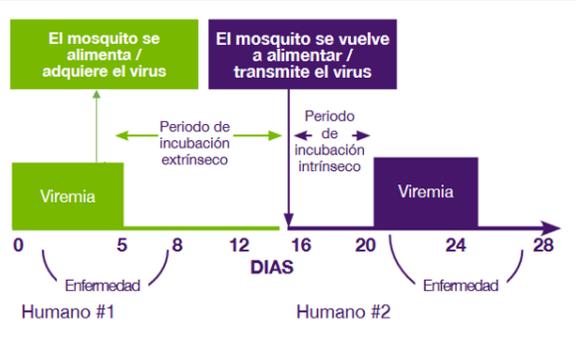
4.4.1.	Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores .....	40
4.4.2.	Diagnóstico de laboratorio de la fiebre del Nilo Occidental.....	40
4.5.	Manejo ambulatorio del paciente con fiebre del Nilo Occidental .....	41
4.5.1.	Pruebas complementarias.....	41
4.5.2.	Tratamiento.....	42
4.5.3.	Criterios de derivación al hospital de referencia .....	42
4.6.	Manejo hospitalario del paciente con fiebre del Nilo Occidental .....	42
4.6.1.	Exploraciones complementarias.....	42
4.6.2.	Tratamiento.....	43
4.6.3.	Criterios de ingreso en UCI .....	43
4.6.4.	Criterios de alta .....	44
4.6.5.	Recomendaciones al alta.....	44
4.7.	Manejo de la fiebre del Nilo Occidental en embarazadas .....	44
5.	Usutu.....	45
5.1.	Transmisión del virus Usutu.....	45
5.2.	Sospecha clínico-epidemiológica del usutu y contribución a la salud pública desde la consulta médica.....	46
5.3.	Clínica de usutu .....	46
5.4.	Diagnóstico del usutu .....	46
5.4.1.	Diagnóstico sindrómico.....	46
5.4.2.	Diagnóstico de laboratorio .....	46
5.5.	Manejo ambulatorio del paciente con usutu .....	46
5.5.1.	Tratamiento.....	46
5.5.2.	Seguimiento al alta.....	47
5.5.3.	Criterios de derivación al hospital de referencia .....	47
5.6.	Manejo hospitalario del paciente con usutu .....	47
5.6.1.	Exploraciones complementarias.....	47
5.6.2.	Tratamiento.....	47
5.6.3.	Criterios de ingreso en UCI .....	47
5.6.4.	Criterios alta.....	48
5.7.	Manejo del usutu en embarazadas .....	48
6.	Recomendaciones para la protección de los profesionales asistenciales.....	48
7.	Instrucciones para el transporte de muestras biológicas a otro centro diferente al lugar de la toma de muestra.....	49
8.	Referencias bibliográficas.....	51



## MANEJO DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR AEDES

### 1. Dengue

#### 1.1. Transmisión del virus del dengue

ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN	VIRUS, CICLO	TRANSMISIÓN
<p><b>Dengue (VDEN)</b></p>	<p>En 2022 es endémica en más de 100 países, y afecta a los cinco continentes, no sólo en climas tropicales como hasta la primera mitad del siglo XX, sino también en regiones con climas templados, sobre todo en zonas urbanas y semiurbanas. Su incidencia se ha multiplicado enormemente en las últimas décadas.</p>  <p><i>Incidencia de dengue por 100.000 habitantes, 2022. Fuente: ECDC<sup>3</sup></i></p> <p>Además, en las últimas décadas ha tenido lugar un gran aumento en la co-circulación de todos los serotipos en la mayoría de las regiones donde la enfermedad es endémica, sobre todo en América y Asia.</p> <p>Se trata de una enfermedad principalmente importada en España, y es de declaración obligatoria. Desde 2016 a 2021 la evolución de notificaciones ha sido variable, con un promedio de 204 casos anuales.</p>	<p>Los virus del dengue son virus ARN de la familia <i>Flaviviridae</i>, género <i>Flavivirus</i>. Existen cuatro serotipos (VDEN 1 a 4) que se transmiten a los humanos.</p> <p>El virus se perpetúa en un <b>ciclo humano-mosquito-humano</b> en centros urbanos, mientras que en la selva el mono actúa como reservorio. Cuando el mosquito hembra pica a un individuo virémico, el virus penetra en su intestino y comienza el denominado <b>período de incubación extrínseco</b>, que en promedio dura 8-10 días, aunque puede variar según la temperatura (16). Este período finaliza cuando el virus alcanza las glándulas salivales del mosquito y se vuelve infectivo. Si el mosquito transmite el virus al picar a un humano susceptible, comienza el <b>período de incubación intrínseco</b>, que dura de 4 a 7 días (rango de 3 a 14) y finaliza cuando se inician los primeros síntomas.</p>	<p>La transmisión se da principalmente mediante la picadura de mosquitos <i>Aedes</i> infectados, principalmente <i>Ae. aegypti</i> y <i>Ae. Albopictus</i>. Existen otras vías menos frecuentes de transmisión: transfusión, trasplante, pinchazo o contacto de mucosas con material infectado y vía vertical. La transmisión sexual también es posible.</p> <p>La persona infectada puede transmitir el virus al vector mientras dura la viremia, que suele comenzar poco antes del inicio de la fiebre y dura entre 4 y 7 días, máximo 12.</p>  <p><i>Dinámica de la transmisión de enfermedades víricas transmitidas por Aedes (esquema tipo-aproximado para dengue, chikungunya, Zika y fiebre amarilla). Fuente: Modificado de OPS<sup>1</sup> y CDC<sup>2</sup> (1)</i></p>

<sup>1</sup>OPS: Organización Panamericana de la Salud; <sup>2</sup>CDC: Center for Disease Control; <sup>3</sup>ECDC: European Centre for Disease Control



## 1.2. Sospecha clínico-epidemiológica de dengue y contribución a la salud pública desde la consulta médica

El profesional sanitario orienta, habitualmente, su sospecha diagnóstica en función de la epidemiología de su entorno y, en base a ello, prescribe los tratamientos y cuidados que sean más adecuados para la salud del paciente. Otra dimensión del acto médico, más allá de la salud individual, es la contribución a la salud de la colectividad. Esta faceta cobra especial importancia en los escenarios en los que *Ae. albopictus* está presente, pero no es portador de virus de enfermedades humanas, tal y como ocurre en gran parte de la geografía española en los periodos más calurosos del año. En estos escenarios, aconsejar a los pacientes con dengue, chikungunya o zika importado que se protejan frente a picaduras de mosquito en España, resulta imprescindible para evitar la introducción de estos virus en los mosquitos locales. Esta actuación, por tanto, es fundamental para prevenir la aparición de casos autóctonos secundarios, como ya ha ocurrido en nuestro país y en los países vecinos. Además, los profesionales sanitarios que diagnostiquen un caso en zonas donde haya mosquitos vectores establecidos (escenario 2), deberán comunicarse de forma urgente con los profesionales de Salud Pública de su comunidad autónoma, en el caso de Atención Primaria, y con el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de su centro, en el caso de Atención Hospitalaria, para que puedan iniciar las diligencias pertinentes. Desde Salud Pública, se realizarán las actuaciones necesarias alrededor del caso en periodo virémico, para actuar sobre los mosquitos potencialmente infectados, así como las comunicaciones pertinentes a las unidades de seguridad transfusional para realizar controles en las donaciones de sangre o sus componentes, y el trasplante de órganos, tejidos y células. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del caso y la actuación sobre los vectores es determinante para lograr que la actuación sea eficaz. Es por ello que el sistema sanitario, como puerta de entrada para la detección de los casos, es fundamental en la activación de las actuaciones comunitarias que tienen gran repercusión en la salud pública (tabla 1). Además, en todos los escenarios de deben recomendar a los casos asociados a viajes, precauciones para la transmisión de la infección por vía sexual (dengue y zika).

**Tabla 1.** Actividades de los profesionales sanitarios en relación a la sospecha diagnóstica y a la salud de la colectividad en función de los escenarios de riesgo de enfermedades transmitidas por *Aedes*.

Escenarios		Sospecha diagnóstica	Salud de la colectividad
0	<i>Aedes albopictus</i> no establecido	Sospechar una enfermedad transmitida por <i>Aedes</i> en personas con síntomas compatibles procedentes de: <ul style="list-style-type: none"><li>- Zonas endémicas (otros países): casos importados.</li><li>- Otros lugares de España con <i>Ae. albopictus</i> establecido: casos autóctonos.</li></ul>	En caso de positividad a alguna de las enfermedades transmitidas por <i>Aedes</i> , comunicar a Salud Pública* de forma: <ul style="list-style-type: none"><li>- No urgente, si es un caso importado.</li><li>- Urgente (24h), si es un caso autóctono.</li></ul>
1	Detección reciente y puntual de <i>Ae. albopictus</i>		



2a	<i>Ae. albopictus</i> establecido sin casos autóctonos	Sospechar una enfermedad transmitida por <i>Aedes</i> en personas con síntomas compatibles procedentes de: <ul style="list-style-type: none"><li>- Zonas endémicas (otros países): casos importados.</li><li>- Sin historia de viajes o viajes a otros lugares de España con <i>Ae. albopictus</i> establecido: casos autóctonos.</li></ul>	En caso de positividad a alguna de las enfermedades transmitidas por <i>Aedes</i> , comunicar a Salud Pública* de forma: <ul style="list-style-type: none"><li>- Urgente (24h) tanto si es importado o autóctono.</li></ul> <u>Recomendar al paciente durante el periodo de viremia (7 días después del inicio de síntomas) medidas de protección para evitar picaduras de los mosquitos locales.</u>
2b	Detección de un caso autóctono		
2c	Transmisión epidémica / endémica	Mismas actuaciones que escenario 2a y 2b y, además: Incluir en el diagnóstico diferencial de todo caso con síntomas compatibles con o sin historia de viajes.	Mismas actuaciones que en el escenario 2a y 2b y, además: En función de la situación epidemiológica se valorarán otras medidas de salud pública.

\*Desde Atención Primaria, a Salud Pública de la Comunidad Autónoma; desde Atención Hospitalaria, al Servicio de Medicina Preventiva de ese centro.

### 1.3. Clínica del dengue

El periodo de incubación del virus del dengue (VDEN) varía entre 3 y 14 días, aunque los síntomas típicamente aparecen de 4 a 7 días tras la picadura de un mosquito infectado. Aproximadamente un 25% de los casos de dengue cursan con síntomas, más frecuentemente en los adultos.

Se reconocen tres fases clínicas del dengue: la fase febril, la fase crítica y la fase de recuperación. La fase crítica no está presente en todas las infecciones.

#### *Fase febril. Dengue no grave*

Tiene una duración aproximada de 3 a 7 días. La fiebre de inicio brusco está presente en casi todos los casos, típicamente  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , acompañada de otros síntomas frecuentes como la cefalea, el dolor retro-ocular, las mialgias y las artralgias. Algunos pacientes presentan un exantema macular transitorio que aparece de 2 a 5 días tras el inicio de la fiebre. En una minoría de casos la fiebre tiene carácter bifásico (la fiebre remite, para reaparecer 1-2 días más tarde, durando otras 24-48 horas más). Pueden añadirse síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea) o respiratorios (tos, congestión nasal).

En la exploración se puede objetivar además del exantema, inyección conjuntival, adenopatías, petequias, bradicardia relativa, hematomas o signos de sangrado. El test del torniquete suele producir petequias de 1 a 2 minutos tras su realización (Cuadro 1).



**Cuadro 1.** Test del torniquete.

Se trata de una prueba útil para la detección de infección por dengue, sirve de ayuda al diagnóstico cuando no se dispone de serologías o PCR-RT.

1. Toma de presión arterial del paciente.
2. Volver a insuflar el manguito hasta una presión intermedia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD). Ejemplo: si la presión arterial es de 120/80 la presión que se debe usar es de 100.
3. Mantener el manguito durante 5 minutos.
4. Retirar el manguito.
5. Valoración: Marcar una zona de 2,5cm x 2,5cm en la flexura del codo y contar el número de petequias en la misma. Si aparecen más de 20 petequias la prueba es positiva (el CDC habla de 10, se correlaciona un mayor número de petequias con mayor probabilidad de enfermedad).

La sensibilidad de la prueba fue del 33,5–34%; su especificidad del 84–91%. Los valores predictivos positivos y negativos del 85–90% y 32,5–34%, respectivamente. La Prueba puede ser negativa en pacientes obesos o con enfermedad avanzada (shock).

*Fase crítica. Signos de alarma. Dengue grave*

Tiene una duración aproximada de 1-2 días. Con la defervescencia de la fiebre, algunas personas desarrollan un aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias, shock y fallo orgánico.

Existen signos de alarma (Figura 1) que pueden aparecer antes de la fase crítica, aunque no todos los pacientes con estos signos desarrollarán posteriormente un dengue grave. El dolor abdominal y la letargia son los síntomas más asociados a manifestaciones graves en pediatría. Los menores de dos años se consideran grupo de riesgo. Los factores de riesgo para desarrollar dengue grave se resumen en el cuadro 2.

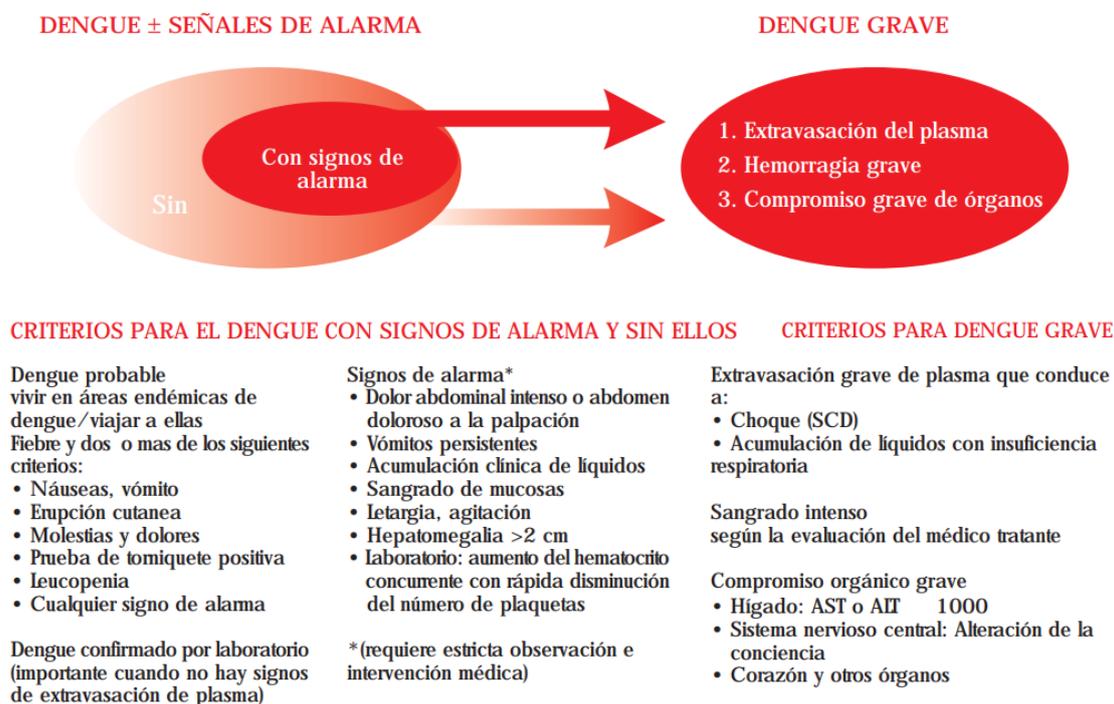
La gran mayoría de infecciones que progresan a la fase crítica son debidas a segundas infecciones por VDEN con un serotipo diferente al causante de la primoinfección y ocurren más de 18 meses después de la primera infección. Esto parece estar mediado por un fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos.

*Fase de recuperación*

En esta fase se resuelven el aumento de la permeabilidad vascular y los fenómenos hemorrágicos. Puede aparecer un exantema pruriginoso confluyente con pequeños “islotas” de piel intacta. Esta fase suele durar de 2 a 4 días, aunque en adultos la astenia puede persistir durante días e incluso semanas.



Figura 1. Criterios para dengue con signos de alarma y dengue grave.



<sup>1</sup> Con respecto a la trombopenia, la guía de la Organización Panamericana de la Salud del 2022 incluye las siguientes apreciaciones: el panel consideró que la trombopenia no es un signo de alarma (no es consecuencia de la extravasación que puede ocurrir en los casos con dengue), y, por lo tanto, no es útil para orientar al profesional médico en el manejo de líquidos parenterales en estos casos. También consideró que, a pesar de que el aumento progresivo del hematocrito es consecuencia de la extravasación, los profesionales médicos deben valorar los signos clínicos de alarma de forma temprana para no retrasar la reanimación con líquidos parenterales a la espera de los resultados de laboratorio.

Fuente: OMS, Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control, 2009.

### Complicaciones

Las complicaciones neurológicas pueden aparecer en cualquier estadio de gravedad de la enfermedad. Estas se clasifican en función de la clínica predominante, pudiendo afectar al sistema nervioso central (SNC) y ocular (encefalopatía, encefalitis, ictus asociado a dengue, alteraciones visuales y dolor ocular), afectación neuromuscular (parálisis hipokalémica, miositis, rabdomiólisis y mialgias) y síndromes neurológicos inmunomediados que aparecen tras la fase aguda (mononeuropatías, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y encefalomielitis aguda diseminada). También puede existir afectación de sistema cardiovascular (miocarditis, arritmias). El aumento de la permeabilidad vascular es variable y no siempre se asocia con shock o fallo orgánico.

Cuadro 2. Factores de riesgo de dengue grave.

- Episodio de dengue previo
- Embarazo
- Edades extremas de la vida
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial



- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedades hemolíticas crónicas
- Condiciones sociales desfavorables

## 1.4. Diagnóstico del dengue

### 1.4.1. Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores

Los antecedentes epidemiológicos, como viajes a zona endémica, presencia de brotes activos o antecedentes de infecciones pasadas por arbovirus, así como el tiempo desde la supuesta exposición y las manifestaciones clínicas, son útiles para sospechar un tipo de arbovirosis concreta (Tabla 2).

Sin embargo, estas características no son suficientemente específicas para garantizar un diagnóstico empírico correcto en muchos casos. Dado que la infección por dengue es la que, en su fase aguda, puede evolucionar de forma más grave, es aconsejable descartarla inicialmente.

No debe olvidarse que otras enfermedades febriles son, si cabe, más frecuentes o potencialmente graves (Tabla 3), como la malaria, fiebre tifoidea, leptospirosis, rickettsiosis o la primoinfección por VIH.

Tabla 2. Características clínicas de las Enfermedades Transmitidas por Vectores.

	Dengue	Chikungunya	Zika	FNO
Periodo de incubación; días (rango)	4-7 (3-14)	3-7 (1-14)	3-12 (2-14)	2-14
Viremia; días	1-5	1-7	1-6	*
Clínica; %	25-60	75-80	20-25	20
Fiebre	+++	+++	++	++
Exantema	++	++	+++	+
Conjuntivitis	-	+	+++	-
Artralgias	+	+++	++	+
Artritis inflamatoria	-	+++		-
Mialgias	++	+		+
Cefalea	++	++		++
Hemorragias	++	-		-
Shock	+	-		-
Meningitis/encefalitis	+	+		++

\* La viremia suele ser previa a la aparición de los síntomas, dura pocos días y es de baja intensidad.



**Tabla 3.** Otras enfermedades febriles a incluir en el diagnóstico diferencial de las arbovirosis

<b>Enfermedades de transmisión vectorial</b>	Malaria
<b>Enfermedad tipo influenza</b>	Gripe, COVID-19, sarampión, mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), seroconversión por VIH
<b>Enfermedad por erupción cutánea</b>	Sarampión, rubeola, infección meningocócica, escarlatina, rickettsiosis, erlichiosis
<b>Enfermedad diarreica</b>	Rotavirus, enterovirus
<b>Enfermedad con manifestaciones neurológicas</b>	Meningitis bacteriana, encefalitis (HSV, transmitida por garrapatas, encefalitis japonesa),
<b>Enfermedad hemorrágica</b>	Fiebre de Lassa, Filovirus (Ebola, Marburg), fiebre de Crimea - Congo
<b>Otras infecciones</b>	Leptospirosis, fiebre tifoidea, hepatitis viral, fiebre amarilla, leishmaniosis visceral, sepsis grave

#### 1.4.2. Diagnóstico de laboratorio del dengue

##### *Pruebas diagnósticas y su utilidad*

El diagnóstico de certeza de infección por VDEN se realizará fundamentalmente mediante métodos directos (rt-PCR y Ag NS1). Sin embargo, ante casos de diagnóstico directos negativos y alta sospecha clínica, es recomendable disponer de muestras de suero desde los primeros momentos. El diagnóstico serológico se basará en la conversión de IgM a IgG o en el aumento de los títulos de inmunoglobulinas específicas, por lo menos cuatro veces, en las dos semanas posteriores al inicio de los síntomas. Por otra parte, la detección de IgG desde los primeros días de los síntomas puede ser indicativo de infección secundaria y conocer el cociente IgG/IgM podría ser de gran utilidad. El mayor nivel de evidencia de las pruebas serológicas se obtendría con la detección de los anticuerpos neutralizantes que ofrecen mayor especificidad en infecciones primarias (no así en infecciones secundarias debido a que el título más alto es contra el virus de la primoinfección, no frente al más reciente).

##### *Tipos de muestras*

La muestra más adecuada para la detección del virus es sangre total, suero o plasma (plasma con EDTA, no se debe usar plasma con heparina). En casos de encefalitis por VDEN, se recomienda obtener muestra del líquido cefalorraquídeo. Aunque la carga vírica en orina puede ser inferior a suero y plasma, su sensibilidad es también muy elevada y frecuentemente la excreción viral es más prolongada en el tiempo, siendo las pruebas de rtPCR positivas aun con resultados negativos en muestras de suero/plasma.



Figura 2. Pruebas indicadas según el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.

Días desde el inicio de los síntomas	1	2	3	4	5	6	7	8 a 15	>15	
Pruebas diagnósticas indicadas (muestras biológicas)	RT-PCR (suero/plasma/sangre total)									
	Antígeno NS1 (suero/plasma)									
								IgM (suero)		
								IgG (suero)		

Fuente: Martínez Yodi et al

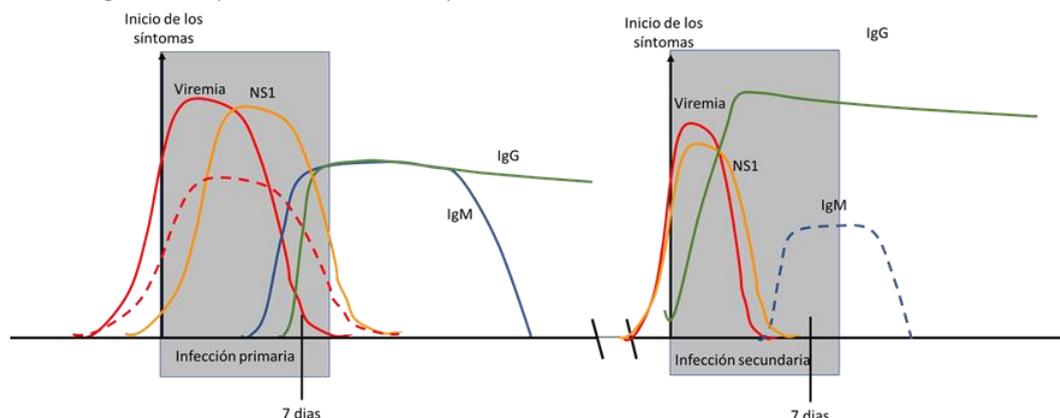
Tabla 4. Pruebas diagnósticas recomendadas por niveles asistenciales

Nivel asistencial	Pruebas diagnósticas
Atención primaria	Ag NS1, IgM (existen pruebas rápidas de detección simultánea).
Atención especializada	Ag NS1, rt-PCR, serología completa, pruebas bioquímicas* (en algunos centros, capacidad de diferenciar serotipos y carga viral).
Centros de referencia	Cultivo, neutralización, secuenciación genómica.

\*Transaminasas, plaquetas, hematocrito

### Dinámica de los marcadores biológicos de la infección e interpretación de las pruebas diagnósticas

Figura 3. Patrón de aparición y extinción de marcadores biológicos para el diagnóstico de infección secundaria por virus del dengue en comparación con infección primaria.



	Infección aguda	Fase crítica	Convalecencia	Infección pasada	Reinfección aguda	Reinfección: fase crítica y convalecencias
rt-PCR	++	-	-	-	++	±
Ag NS-1	+	±	-	-	±	±
IgM	±	++	±	-	±	±
IgG	-	+	++	++	+	++

Gráfica: línea roja continua representa la carga viral en pacientes sintomáticos; línea roja discontinua, la carga viral en pacientes asintomáticos; la línea amarilla, los niveles de antígeno NS1, la línea verde, los niveles de IgG, la línea azul continua, los niveles de IgM; y la línea azul discontinua, la producción de IgM en infecciones secundarias, que puede incluso no ser detectada.

Fuente: Gráfica CDC; tabla elaboración propia.



## 1.5. Manejo ambulatorio del paciente con dengue

Los pacientes tributarios de tratamiento y seguimiento ambulatorio son aquellas personas con dengue probable/confirmado SIN signos de alarma (cuadro 2) o factores de riesgo (cuadro 3).

### 1.5.1. Pruebas complementarias

El Test del torniquete (Cuadro 1) puede ser de ayuda al diagnóstico en AP, cuando la sospecha de dengue sea elevada y el acceso a pruebas de confirmación limitado. El resto de pruebas complementarias irán dirigidas a la detección precoz de signos de alarma o de dengue grave.

#### *Laboratorio*

Para valorar la posible existencia de signos de alarma, se solicitará hemograma completo, valorándose el incremento brusco del hematocrito con rápida disminución de recuento de plaquetas y de leucocitos y proteinograma, con especial atención en el déficit de albúmina.

#### *Pruebas de imagen*

- Ecografía, de utilidad en caso de sospecha de afectación abdominal o shock hipovolémico. Puede presentar hepato-esplenomegalia, ascitis, adenomegalias mesentéricas o detección de derrame pleural.
- Radiografía de tórax, permite valorar la presencia o no de derrame pleural.

### 1.5.2. Tratamiento

El tratamiento estará dirigido al control de síntomas:

- Paracetamol (10mg/Kg/dosis) cada 6-8 horas, sin sobrepasar 3g/día en adultos. En pediatría, deben guardarse precauciones para no llegar a una dosis tóxica.
- Como segunda opción de antitérmico: metamizol 500mg/8h. En pediatría, 15-20mg/kg/dosis, máximo 500mg/d.
- Deberían evitarse los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno y la aspirina. Estos medicamentos antiinflamatorios pueden tener un efecto antiagregante, pudiendo empeorar el pronóstico en caso de desarrollo de enfermedad hemorrágica.
- Descanso en cama
- Ingesta de líquidos:
  - Se recomienda la toma frecuente de pequeñas cantidades de líquido, preferiblemente con sales de rehidratación oral.
  - Una correcta hidratación debe corresponderse con diuresis cada 4-6 horas.

### 1.5.3. Seguimiento

Los pacientes vigilarán a diario los signos de alarma, la temperatura y el balance hídrico. De presentarse signos de alarma acudirán de forma inmediata a la consulta de los servicios sanitarios. Si presenta criterios de dengue grave (ver figura 1) se derivará de forma urgente al



hospital. Es recomendable, en los casos en los que la clínica dura más de 3 días realizar seguimiento analítico que incluya recuento de leucocitos, plaquetas y hematocrito

Para proteger la salud de la colectividad, si lugar donde se ha diagnosticado un caso con viremia está en Escenario 2 (*Ae. albopictus* establecido), se recomendará al paciente protegerse frente a picaduras (cuadro 3) y se avisará de forma urgente a Salud Pública para la realización de actividades de control vectorial peridomiciliarias (Tabla 1).

**Cuadro 3.** Recomendaciones de protección individual frente a picaduras de mosquitos

Mosquiteras impregnadas (cama y/o ventanas)  
Uso de repelentes cutáneos y piretroides eléctricos ambientales  
Uso de aire acondicionado  
Ropa clara de manga larga

## 1.6. Manejo hospitalario del paciente con dengue

En el nivel hospitalario, serán atendidos los casos con dengue o con sospecha de dengue que presenten signos de alarma, criterios de gravedad (ver figura 1) y/o factores de riesgo (ver cuadro 2).

### 1.6.1. Exploraciones complementarias

Además de una historia clínica detallada que incluya datos epidemiológicos y comorbilidades y una exploración física completa que incluya una valoración del estado mental (escala de coma de Glasgow, confusión, letargia, agresividad, convulsiones, fotofobia o rigidez de nuca), del estado de hidratación y de la situación hemodinámica del paciente, deberán realizarse las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea que incluya:
  - Hemograma: para el control del hematocrito, cifras de hemoglobina y recuento plaquetario.
  - Bioquímica sérica: pruebas de función hepática, renal y de otros órganos potencialmente afectados. Albúmina para evaluar la extravasación plasmática.
  - Coagulación sanguínea.
  - En función de la situación del paciente: gasometría, lactato, etc.
- Mientras se confirma el diagnóstico de dengue se valorarán otras pruebas microbiológicas como: hemocultivos, prueba rápida de malaria, frotis y gota gruesa, otros cultivos bacterianos y suero/plasma de archivo para completar estudios microbiológicos posteriores, si fueran necesarios.
- Pruebas de imagen (según la situación del paciente): radiografía de tórax, ecografía abdominal, ecografía cardíaca, TAC craneal y resonancia magnética craneal y medular.



- Ecografía abdominal: en caso de sospecha de afectación abdominal o shock hipovolémico. Puede observarse hepatoesplenomegalia, ascitis o adenomegalias mesentéricas.
- TC craneal (contexto urgencias): si existe sospecha de encefalitis, debe realizarse previo a punción lumbar. En ocasiones se pueden detectar lesiones hipodensas confluentes por edema en sustancia blanca, así como lesiones hemorrágicas.
- Resonancia magnética (RM) craneal y medular: pueden observarse diferentes patrones en función del tipo de afectación:
  - Meningoencefalitis por dengue: puede requerir RM craneal y/o medular con y sin contraste intravenoso. La neuroimagen puede ser normal en la mayoría de los casos. No obstante, se pueden detectar lesiones inespecíficas y mal definidas hiperintensas en T2/Flair en los ganglios basales y tálamo, que posteriormente se extienden a sustancia blanca supratentorial e hipocampos, y que pueden presentar restricción de la difusión, focos de hemorragia (parenquimatosos o subaracnoideos) o asociarse a captaciones meníngeas. La sustancia negra también puede afectarse, provocando parkinsonismo. La necrosis cortical laminar con hiperintensidad en T1 se considera una consecuencia de la encefalitis por dengue.
  - Vasculitis y hemorragias: pueden aparecer lesiones isquémicas en territorios atípicos con restricción de la difusión con captación de contraste o estenosis segmentaria en técnicas angiográficas, así como hemorragias de predominio en ganglios basales.
  - Patología desmielinizante autoinmune inmunomediada por dengue: encefalomielitis diseminada aguda, neuromielitis óptica, neuritis óptica, mielitis o Síndrome de Guillain-Barré. Se recomienda administrar contraste intravenoso pues la RM medular estructural suele ser normal y, en cambio, se puede apreciar captación superficial en cono medular y raíces.

### 1.6.2. Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico frente al dengue. Por lo tanto, el tratamiento es de soporte.

#### *Dengue con signos de alarma*

- Balance hídrico (vómitos, diarrea, orina) y ritmo de diuresis: se alentará la ingesta de líquidos y, si esta no es posible, se iniciará fluidoterapia con soluciones isotónicas: suero salino al 0,9% o Ringer lactato (con o sin glucosa). Es aconsejable obtener el valor del hematocrito de referencia antes de administrar la fluidoterapia.
- Fluidoterapia: se recomienda iniciar con 5-7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego reducir a 3-5 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas y luego reducir a 2-3 ml/kg por hora (o



menos) de acuerdo con la respuesta clínica. En este punto, se deberá evaluar nuevamente el estado clínico y repetir el hematocrito:

- Si el hematocrito permanece igual o el aumento es mínimo, continuar con 2-3 ml/kg por hora por otras 2 a 4 horas.
- Si los signos vitales empeoran y el hematocrito se eleva rápidamente, aumentar la tasa a 5-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas.
- Se reducirá la infusión de líquidos intravenosos gradualmente cuando la extravasación de plasma disminuya hacia el fin de la fase crítica (esto estaría indicado por la producción adecuada de orina, la ingesta de líquidos y la disminución del hematocrito por debajo del valor de línea basal en un paciente estable).
- Se recomienda realizar controles periódicos de: signos vitales y perfusión periférica (cada 1 a 4 horas hasta que el paciente salga de la fase crítica), producción de orina (cada 4 a 6 horas), hematocrito (antes y después del reemplazo de líquidos, luego cada 6 a 12 horas), glucemia y otras funciones de órganos (pruebas de función renal y hepáticas, perfil de coagulación, según esté indicado).
- Es muy importante identificar los pacientes con shock compensado y los signos precoces que indican el inicio de la descompensación como son la disminución de la presión arterial diferencial, con incremento progresivo de la TA diastólica (TAD), relleno capilar lento (> 2 segundos) y la taquicardia en ausencia de fiebre.
- Las complicaciones hemorrágicas pueden llegar a ser graves hasta el punto de justificar una transfusión sanguínea. Se debe sospechar ante un paciente con hipotensión arterial y un hematocrito sin elevación o en descenso en las seriaciones.

#### *Dengue con criterios de gravedad*

Todos los pacientes con dengue grave, ya sea con shock compensado (Cuadro 4) o descompensado (Cuadro 5) deben estar ingresados en un hospital y, a menudo, en una unidad de cuidados intensivos (Cuadro 6). También es importante tener en cuenta las medidas que no están recomendadas (Cuadro 7).

El uso adecuado de la fluidoterapia es esencial en la recuperación del paciente, y a menudo, el único tratamiento necesario. Siempre debe determinarse la cifra de hematocrito antes y después de la infusión de la sueroterapia. Las pérdidas de plasma deben ser repuestas con soluciones isotónicas de cristaloideas en una cantidad suficiente para mantener un volumen circulatorio efectivo (generalmente durante 24-48 horas). En los casos de shock hipotensivo, se prefiere el uso de soluciones coloidales. Para los pacientes obesos, la infusión de líquidos se debe calcular sobre la base de su peso ideal. Las complicaciones hemorrágicas se tratarán mediante la administración de 5-10 ml/kg de concentrados de hematíes o 10-20 ml/kg de sangre completa fresca. La lesión renal aguda, la parada cardiorrespiratoria previa al ingreso en UCI y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado son factores predictivos independientes de mortalidad hospitalaria.



**Cuadro 4.** Tratamiento del shock compensado.

- Comenzar la resucitación con líquidos intravenosos con soluciones isotónicas de cristaloides a 5-10 ml/kg/hora durante una hora.
- Si el paciente mejora: los líquidos intravenosos se deben reducir gradualmente a 5-7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego a 3-5 ml/kg por hora en 2 a 4 horas, luego a 2-3 ml/kg por hora en 2 a 4 horas y luego reducir más dependiendo del estado hemodinámico.
- Si el paciente sigue inestable: revisar el valor del hematocrito después del primer bolo:
  - Si el hematocrito aumenta o todavía está elevado (>50%), repetir un segundo bolo de solución de cristaloides a 10-20 ml/kg por hora durante una hora.
  - Si hay mejoría después del segundo bolo, reducir la tasa a 7-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas y continuar reduciendo según se indicó arriba.
  - Si el hematocrito disminuye, indica sangrado y la necesidad de realizar prueba de compatibilidad sanguínea y transfundir sangre lo más pronto posible.

**Cuadro 5.** Tratamiento del shock con hipotensión.

- Iniciar la reanimación con líquidos intravenosos con solución de cristaloides o coloides a 20 ml/kg como un bolo en 15 minutos.
- Si el paciente mejora: administrar una solución de cristaloides/coloides de 10 ml/kg por hora en 1 hora, luego reducir gradualmente como se indicó anteriormente.
- Si el paciente sigue inestable: revisar el valor del hematocrito realizado antes del primer bolo:
  - Si el valor del hematocrito era bajo (<40% en niños y mujeres adultas, <45% en hombres adultos) indica sangrado y la necesidad de realizar una prueba de compatibilidad sanguínea y transfundir sangre.
  - Si el valor del hematocrito estaba elevado en comparación con el valor de la línea basal, cambiar a coloides intravenosos a 10-20 ml/kg como un segundo bolo en 30 minutos a 1 hora; volver a evaluar después del segundo bolo.
  - Si el paciente está mejorando, reducir la tasa a 7-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego volver a los cristaloides intravenosos y reducir las tasas según se indicó anteriormente.
- Si la condición todavía es inestable, repetir el hematocrito después del segundo bolo. Si el valor del hematocrito disminuye, esto indica sangrado (véase más atrás). Si el valor del hematocrito aumenta o permanece alto (>50%), continuar con la infusión de coloides a 10-20 ml/kg como un tercer bolo en 1 hora, luego reducir a 7-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego volver a cambiar a solución de cristaloides y reducir la tasa según indicado anteriormente.

**Cuadro 6.** Criterios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos de dengue.

Se valorará ingreso en UCI en todo caso de dengue con una o más de las siguientes manifestaciones:

- Shock o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. El shock se evidencia ante la presencia de: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso  $\leq 20$  mmHg; hipotensión en fase tardía.
- Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central, etc.).
- Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT  $\geq 1000$  UI), del SNC (alteración de conciencia), incremento del hematocrito al menos en un 20%, plaquetopenia  $< 50.000$ /ml, del corazón (miocarditis) u otros órganos.



**Cuadro 7.** Medidas no recomendadas en el tratamiento del dengue.

- Corticoides: no se han mostrado eficaces en el tratamiento del dengue y pueden ser causa de reacciones adversas graves.
- Aspirina y otros AINES, por el riesgo de sangrado.
- Transfusión profiláctica de plaquetas. Los pacientes con trombopenia grave no son infrecuentes. Se les debe recomendar reposo en cama y evitar traumatismos por el riesgo de sangrado. La transfusión de plaquetas en sujetos hemodinámicamente estables y sin signos de sangrado no está indicada por varias razones (el riesgo de sangrado no se correlaciona con el recuento plaquetario, el periodo de trombocitopenia no se acorta, pueden dar lugar a sobrecarga de fluidos).

### 1.6.3. Criterios de alta hospitalaria

El paciente debe presentar una estabilización de todos los siguientes parámetros clínicos y analíticos. Debe de haberse producido una remisión progresiva de la sintomatología general, ausencia de fiebre en las 24-48 horas previas, signos vitales estables, diuresis normal o aumentada y buena tolerancia oral. Así mismo, debe de haberse normalizado la función renal y hepática, presentar una tendencia creciente del número de plaquetas y mantener un hematocrito estable en ausencia de fluidos intravenosos.

### 1.7. Manejo del dengue en embarazadas y recién nacidos

Las complicaciones obstétricas tras la infección por dengue son la preeclampsia con evolución a eclampsia y la hemorragia durante el embarazo o el parto, lo que puede aumentar la morbimortalidad materna y la finalización prematura del embarazo. El postparto es un momento de mayores complicaciones hemorrágicas en estas pacientes, por lo que se debe hacer un seguimiento estrecho. La infección durante el embarazo se asocia con un aumento de abortos en el primer trimestre, muertes fetales, partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso. Hasta el momento, no se han descrito anomalías morfológicas en los fetos de madres infectadas por dengue en el transcurso del embarazo. Los síntomas en el recién nacido han sido descritos desde las 9 h postparto hasta los 12 días de vida, siendo la fiebre, el exantema y la hepatomegalia lo más frecuentemente descrito en el dengue congénito. Se describen desde formas leves a graves con importante compromiso sistémico. En la Tabla 5 se describen las complicaciones que pueden presentar las mujeres embarazadas y los neonatos con dengue y otras arbovirosis.

Se considera gestante de riesgo y con criterios de estudio de dengue (independientemente de si existe o no sintomatología):

- Toda gestante que haya viajado durante el embarazo a una zona endémica.
- Toda mujer que haya viajado en las 8 semanas previas al embarazo a zona endémica.



Se desaconseja el viaje a zonas endémicas de dengue durante el embarazo (en las que además hay riesgo de transmisión de virus Zika). Si se realiza el viaje deben evitarse las picaduras de mosquitos mediante mosquiteras y repelentes aptos para su uso en el embarazo que contengan DEET, picaridina o IR3535 (anexo 2 del Plan)

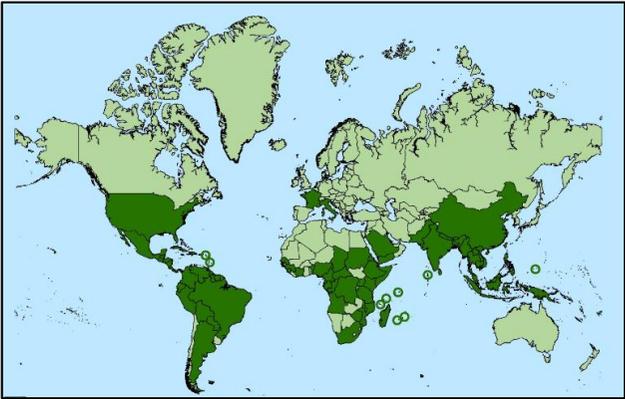
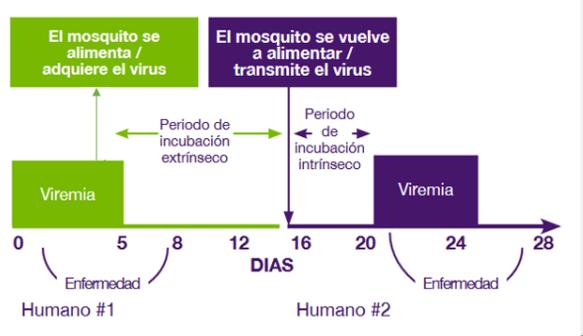
Tabla 5. Comparación de las características principales entre las diferentes infecciones por arbovirus en el embarazo.

	Dengue	Chikungunya	Zika	Fiebre del Nilo occidental
<b>Complicaciones maternas</b>	Hemorragia Preeclampsia En cuadros graves: mortalidad	Asintomática (mayoría) Fiebre, dolor óseo, exantema, cefalea, artralgia	Asintomática (mayoría) Fiebre, exantema, conjuntivitis, cefalea, artralgia	Asintomática (mayoría) Fiebre, cefalea, náusea, parálisis facial, meningitis
<b>Complicaciones fetales y neonatales</b>	Prematuridad Bajo peso Aborto Muerte fetal (Raramente malformaciones fetales no claramente relacionadas)	Encefalitis neonatal Coriorretinitis (Raras malformaciones fetales no claramente relacionadas)	Transmisión materno fetal 20-30% Anomalías fetales graves 5-14%: ventriculomegalia, microcefalia (4-6%), calcificaciones intracraneales, ceguera, artrogriposis, muerte fetal (4-7%)	Anomalías fetales 4%: Lisencefalia, atrofia cerebral, encefalitis y coriorretinitis neonatal



## 2. Chikungunya

### 2.1. Transmisión del virus de chikungunya

ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN	VIRUS, CICLO	TRANSMISIÓN
<p><b>Chikungunya (VCHIK)</b></p>	<p>La enfermedad se identificó por primera vez en Tanzania en 1952. En el año 2004 comenzó un brote en Kenia y se extendió a las islas del Océano Índico. En 2013, la OPS<sup>1</sup> confirmó los primeros casos de transmisión autóctona del VCHIK en las Américas en la isla de Saint Martin, desde donde se expandió rápidamente por la región del Caribe, América central y del sur. Los primeros casos autóctonos en la Unión Europea se declararon en Italia en 2007.</p> <p>En España es una enfermedad importada de declaración obligatoria. El único caso autóctono identificado se infectó por vía vertical. Desde 2016 a 2021 la evolución de notificaciones ha sido descendente, y con mayor número de casos en períodos vacacionales (2).</p>  <p>Países y Territorios donde se han notificado casos de chikungunya autóctono (hasta octubre de 2020). Fuente: CDC<sup>2</sup></p>	<p>El VCHIK pertenece al género <i>Alphavirus</i>, de la familia <i>Togaviridae</i>. El virus emergió desde un ciclo selvático en África, resultando en varios genotipos: oeste africano (WA), este/central/sur africano (ECSA), y asiático (AUL).</p> <p>El reservorio es humano en períodos epidémicos. Fuera de estos períodos, los primates no humanos y algunos otros animales salvajes actúan como reservorio.</p> <p>El virus se perpetúa en un <b>ciclo reservorio-mosquito-reservorio</b>. Los <b>periodos de incubación intrínseco y extrínseco</b> son similares a lo previamente expuesto para el virus del dengue.</p>	<p>La transmisión se da principalmente mediante la picadura de mosquitos <i>Aedes</i> infectados, principalmente <i>Ae. aegypti</i> y <i>Ae. Albopictus</i>. Se ha constatado transmisión del virus entre humanos mediante trasplante de tejidos y órganos. Otra vía posible de transmisión es la vertical. La transmisión por transfusión y hemoderivados se considera posible, aunque no se han descrito casos (3,4).</p> <p>De forma similar al dengue, la persona infectada puede transmitir el virus al vector mientras dura la viremia, que suele comenzar poco antes del inicio de la fiebre y dura entre 4 y 7 días, máximo 12 (5,6)</p>  <p>Dinámica de la transmisión de enfermedades víricas transmitidas por <i>Aedes</i> (esquema tipo-aproximado para dengue, chikungunya, Zika y fiebre amarilla). Fuente: Modificado de OPS<sup>1</sup> y CDC<sup>2</sup> (1)</p>

<sup>1</sup>OPS: Organización Panamericana de la Salud; <sup>2</sup>CDC: Center for Disease Control; <sup>3</sup>ECDC: European Centre for Disease Control



## 2.2. Sospecha clínico-epidemiológica de chikungunya y contribución a la salud pública desde la consulta médica

[Ver punto 1.2](#)

### 2.3. Clínica del chikungunya

Tras un periodo de incubación de 3-7 días (rango 1-14 días) aparecen los principales síntomas de la infección. A diferencia del dengue y del zika, la mayoría de las infecciones (más del 75%) por virus de chikungunya (VCHIK) son sintomáticas (Tabla 2). Los síntomas principales son fiebre (con una duración generalmente de 3-5 días), afectación articular (que puede preceder a la fiebre) y un exantema pruriginoso. Se postula que la primoinfección por VCHIK confiere inmunidad duradera. Las manifestaciones clínicas del chikungunya se describen en el cuadro 7.

La afectación articular suele ser bilateral y simétrica, siendo las articulaciones de las manos, muñecas y tobillos las más afectadas. Aunque el debut suele ser con afectación de una o dos articulaciones, con frecuencia, existe progresión con afectación de >10 articulaciones. La afectación del esqueleto axial puede ocurrir hasta en el 50% de los casos. El dolor asociado puede llegar a ser incapacitante.

La infección por VCHIK puede presentar las siguientes fases evolutivas de la enfermedad:

- **Fase aguda:** Los factores de riesgo para enfermedad grave son la edad superior a los 65 años y la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular) y también en niños. La afectación neurológica ocurre en 1 de cada 1000 casos.
- **Fase subaguda:** La principal complicación, aunque se define como una fase evolutiva de la enfermedad, es el desarrollo de un estadio crónico por la ausencia de resolución de la sintomatología tras 3 meses desde el inicio de la infección. Puede durar desde algunos meses a varios años y los síntomas son muy parecidos a los de la fase aguda.
- **Fase crónica:** Las manifestaciones crónicas de la infección por virus de chikungunya suelen deberse a la persistencia de la afectación articular que ocurre hasta en un 75% de los pacientes. Los pacientes pueden tener enfermedad persistente o tener recaídas de la sintomatología tras una mejoría inicial. Los factores de riesgo para el desarrollo de las manifestaciones reumatológicas crónicas son la edad  $\geq 45$  años, la gravedad de la artritis aguda y la asociación con una osteoartritis previa. La duración de la sintomatología crónica puede llegar a superar los 6 meses.

**Cuadro 7.** Manifestaciones clínicas del virus de chikungunya.

Agudas	Persistentes
<b>Principales síntomas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fiebre</li><li>• Afectación articular (artralgias y artritis inflamatoria)</li><li>• Exantema pruriginoso</li></ul>	<b>Compromiso articular inflamatorio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artritis</li><li>• Artralgia inflamatoria</li></ul> <b>Compromiso periarticular inflamatorio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tenosinovitis</li></ul>



<p><b>Otras manifestaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cefalea</li><li>• Adenopatías periféricas</li><li>• Conjuntivitis</li><li>• Úlceras orales</li></ul> <p><b>Chikungunya grave:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiencia respiratoria</li><li>• Manifestaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, arritmias, infarto agudo de miocardio e inestabilidad hemodinámica)</li><li>• Hepatitis aguda</li><li>• Insuficiencia renal</li><li>• Manifestaciones adrenales</li><li>• Manifestaciones gastrointestinales</li><li>• Hemorragias</li><li>• Afectación neurológica (meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis, neuritis óptica, encefalomiелitis aguda diseminada)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tendinitis (con riesgo de rotura tendinosa)</li><li>• Entesitis</li><li>• Bursitis</li><li>• Capsulitis</li><li>• Periostitis</li><li>• Descompensación de artropatía degenerativa o traumática previa</li></ul> <p><b>Otras manifestaciones locorregionales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artralgia mecánica</li><li>• Rigidez</li><li>• Reparación del dolor en área previamente afectadas</li><li>• Edema de tejidos blandos (extremidades)</li><li>• Síndrome de túnel carpiano</li><li>• Neuropatía de fibras pequeñas</li><li>• Trastornos vasculares periféricos (síndrome de Raynaud)</li></ul> <p><b>Manifestaciones sistémicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fatiga crónica</li><li>• Discromía cutánea y caída del cabello</li><li>• Descompensación de enfermedades metabólicas o endocrinas</li><li>• Descompensación de otras enfermedades crónicas</li><li>• Ansiedad, síndrome depresivo, problemas de memoria y ralentización ideacional</li></ul>
--	---

Fuente: Elaboración propia a partir de French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). Med Mal Infect. Nov 2014.

## 2.4. Diagnóstico del chikungunya

### 2.4.1. Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores

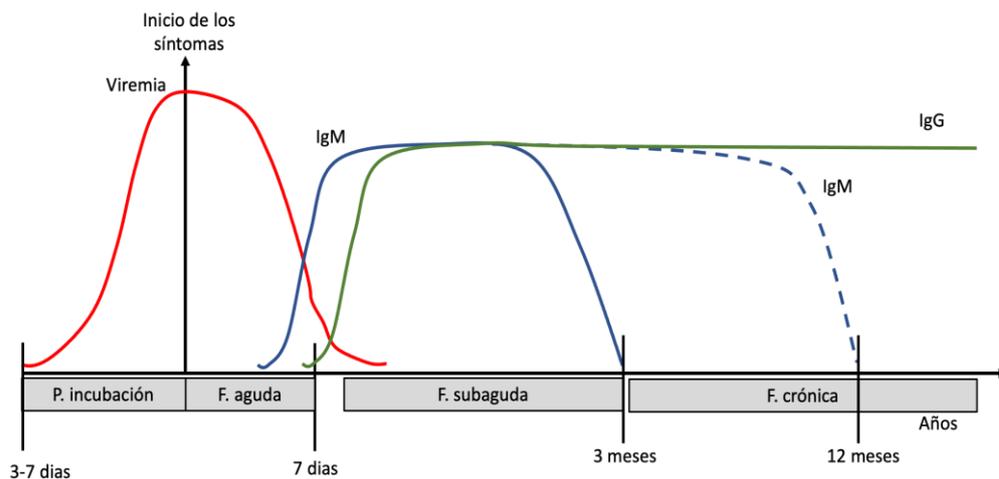
[Ver punto 1.4.1](#)

### 2.4.2. Diagnóstico de laboratorio de chikungunya

#### *Pruebas diagnósticas y su utilidad*

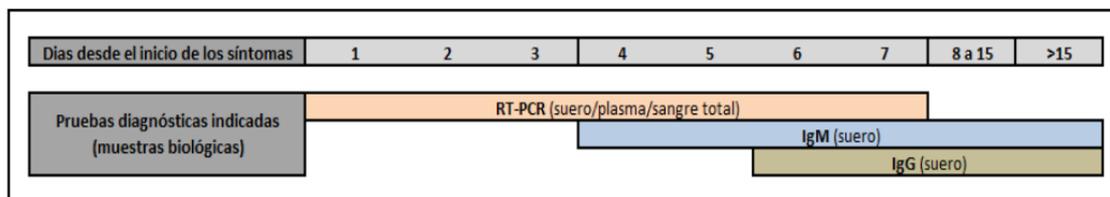
El diagnóstico de certeza de infección por VCHIK se realiza fundamentalmente mediante rt-PCR. Sin embargo, ante casos de diagnóstico directos negativos y alta sospecha clínica, es recomendable disponer de muestras de suero desde los primeros momentos. El diagnóstico serológico se basará en la conversión de IgM a IgG o en el aumento de los títulos de inmunoglobulinas específicas, por lo menos cuatro veces, en las dos semanas posteriores al inicio de los síntomas. Las pruebas más adecuadas, en función de la dinámica de los marcadores biológicos (figura 4), se resumen en la figura 5.

**Figura 4.** Dinámica de aparición y extinción de marcadores biológicos para el diagnóstico de infección por el virus de chikungunya.



Fuente: Elaboración propia

**Figura 5.** Pruebas indicadas según el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.



Fuente: Martínez Yodi et al (7).

### Tipos de muestras

Suero y plasma son las muestras óptimas, pero se ha documentado también detección de virus en orina, saliva o en LCR en pacientes con alteraciones neurológicas, donde la carga viral puede ser más baja que en suero, pero más duradera en el tiempo.

## 2.5. Manejo ambulatorio del paciente con chikungunya

Los pacientes con infección por CHIKV serán tratados habitualmente de forma ambulatoria, con el principal objetivo de control del dolor y de la detección de complicaciones.

### 2.5.1. Pruebas complementarias

#### Laboratorio

- A fin de optimizar el tratamiento es conveniente descartar mediante serología la coinfección por otras arbovirosis, principalmente por VDEN.

#### Pruebas de imagen

- RX convencional: circunscribir su uso a casos con afectación articular mantenida y severa. Es de mayor utilidad en pacientes con artralgia persistente/crónica tras la infección, para detectar secuelas articulares.



- Hallazgos: osteopenia periarticular en manos, osteoartritis, aumento de partes blandas y erosiones corticales.
- Ecografía musculoesquelética: de elección para valorar partes blandas en articulaciones sintomáticas, tanto en infección aguda como en valoración de secuelas.
  - Hallazgos: tenosinovitis en manos y dedos, engrosamiento cápsula articular y sinovial de predominio en flexores de los dedos y engrosamiento del nervio mediano. El estudio Doppler muestra hiperemia sinovial de las articulaciones afectadas.
- Ecografía abdominal: realizar si molestias abdominales, puede apreciarse hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias reactivas.

### 2.5.2. Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la fase aguda de la enfermedad, el tratamiento consiste en realizar terapia de soporte.

- Antitérmicos/Analgésicos: Si bien los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son el tratamiento de elección, la posibilidad de infección concurrente por DENV, hace aconsejable el uso de paracetamol, al menos hasta que ésta haya sido descartada. Limitar el uso de codeína como analgésico en menores de 12 años.
- Deberá valorarse el uso de medicación narcótica (mórficos o derivados) en aquellos pacientes que así lo requieran por la intensidad de la clínica.
- El uso de escalas numéricas o visuales del dolor puede ser de gran ayuda para establecer el correcto tratamiento, así como la evolución del paciente.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir el dolor hasta 24 semanas de tratamiento, pero se desconoce el impacto residual a largo plazo después de suspenderlo.
- Descanso en cama. No hay actualmente, suficiente evidencia para recomendar métodos no farmacológicos como el ejercicio y la neuromodulación en las artralgias crónicas por chikungunya.

### 2.5.3. Seguimiento

En el caso de un brote epidémico se prevé un aumento del número de bajas laborales. El uso de escalas de dolor puede ayudar a gestionar su duración de forma eficaz.

Para proteger la salud de la colectividad, si lugar donde se ha diagnosticado un caso con viremia está en Escenario 2 (*Ae. albopictus* establecido), se recomendará al paciente protegerse frente a picaduras (cuadro 3) y se avisará de forma urgente a Salud Pública para la realización de actividades de control vectorial peridomiciliarias (Tabla 1).

### 2.5.4. Criterios de derivación urgente al hospital de referencia

- Fiebre persistente (>5 días) a fin de valorar otros diagnósticos o la posibilidad de complicaciones.
- Gestantes.



- Personas vulnerables como: los recién nacidos, personas mayores >65 años y las personas con comorbilidades, debido al riesgo de enfermedad más grave
- Grupos con riesgo elevado de deshidratación.
- Pacientes con dolor refractario a pesar de manejo analgésico correcto.
- Sospecha de sepsis: qSOFA  $\geq 2$

Los pacientes pediátricos podrán ser remitidos a consultas de Reumatología de forma preferente. En este ámbito, se derivaría de urgencias, solo si existe un deterioro del estado general, síntomas neurológicos agudos (convulsión febril) o descompensación de procesos agudos.

## 2.6. Manejo hospitalario del paciente con chikungunya

Los pacientes con criterios de gravedad, tal y como se describe el punto 2.5.4, se deberán manejar en un centro hospitalario.

### 2.6.1 Exploraciones complementarias

Además de la analítica básica sanguínea (hemograma, función renal, hepática e iones), se recomienda realizar pruebas de imagen en función de las manifestaciones clínicas (Cuadro 8)

**Cuadro 8.** Pruebas de imagen en función de las manifestaciones clínicas.

- Afectación articular: tiende a ser simétrica y poliarticular, con más frecuencia en manos y muñecas.
  - Radiografía convencional: circunscribir su uso a articulaciones sintomáticas con clínica persistente y severa. Es de mayor utilidad en pacientes con artralgia persistente/crónica tras la infección, para detectar secuelas articulares.
    - Hallazgos: osteopenia periarticular en manos, osteoartritis, aumento de partes blandas y erosiones corticales.
  - Ecografía: de elección para valorar partes blandas en articulaciones sintomáticas, tanto en infección aguda como en valoración de secuelas.
    - Hallazgos: tenosinovitis en manos y dedos, engrosamiento cápsula articular y sinovial de predominio en flexores de los dedos y engrosamiento del nervio mediano. El estudio Doppler muestra hiperemia sinovial de las articulaciones afectadas.
  - Resonancia magnética: sólo en casos de afectación grave y en articulaciones afectadas.
    - Hallazgos: tenosinovitis y derrame articular con engrosamiento cápsula articular e hipercaptación en articulaciones afectadas.
- Neurológicas:
  - TC craneal (contexto urgencias): si sospecha encefalitis, previo a punción lumbar. En 1/3 de pacientes puede encontrarse edema cerebral difuso.
  - Resonancia magnética craneal: la afectación cerebral conlleva hallazgos inespecíficos con lesiones puntiformes hiperintensas T2/Flair con restricción de la difusión en sustancia blanca de coronas radiatas, que puede tener captación de contraste. También se han descrito patrones de encefalitis temporal con



afectación cortical, así como rombencefalitis con afectación por edema del tronco del encéfalo.

- Resonancia magnética medular: en la columna se puede apreciar engrosamiento e hipercaptación de raíces intracanal así como aracnoiditis. En algunos pacientes se ha descrito mielitis por afectación de segmentos largos, con tendencia a localizar las lesiones hiperintensas T2 y STIR en astas anteriores.
- Manifestaciones digestivas: Ecografía: hepato o esplenomegalia o adenomegalias reactivas.
- Manifestaciones cardíacas: Ecocardiografía.

### 2.6.2 Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico frente al CHIKV. El tratamiento en la fase aguda (primeras 3 semanas) es principalmente de soporte (reposo relativo, fluidoterapia, analgesia). Inicialmente se puede utilizar paracetamol para el control del dolor y la fiebre. Si se ha excluido la infección por DENV se pueden utilizar también AINE para el control de los síntomas. En pacientes con síntomas persistentes o contraindicación para el uso de antiinflamatorios, se puede valorar el uso de glucocorticoides y si los síntomas se vuelven crónicos (>3 meses) se valorará la necesidad de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad según las recomendaciones de expertos.

### 2.6.3 Criterios de ingreso en UCI

Las principales indicaciones para el ingreso en UCI son:

- Síndrome de Guillain-Barré que curse con insuficiencia respiratoria.
- Afectación de pares craneales bajos que dificulten la deglución.
- Insuficiencia respiratoria, fallo renal agudo o hipotensión refractaria a volumen en el contexto de sepsis.

### 2.6.4 Criterios de alta

Debe de haberse producido una mejoría clínica, ausencia de signos de enfermedad y aceptación de hidratación oral. En cuanto a los parámetros de laboratorio, debe de haberse normalizado la función renal (incluyendo electrolitos) y hepática (incluyendo transaminasas).

### 2.6.5 Seguimiento al alta

El seguimiento de estos pacientes es importante para disminuir la carga crónica de enfermedad. En la evaluación inicial y de seguimiento es recomendable valorar la actividad inflamatoria (despertar precoz, rigidez matutina, número de articulaciones dolorosas o inflamadas) y el impacto funcional que estos síntomas tienen, para orientar el tratamiento. Es importante hacer un seguimiento activo del estado psicológico y social del paciente a lo largo de los meses para descartar cuadros de depresión o ansiedad, problemas de memoria, que requieran un soporte adicional con tratamiento psicológico, farmacológico, asistencia social o adaptación laboral.



Podría ser útil en el seguimiento de estos pacientes cuando el examen clínico no es suficiente, la realización de analíticas y pruebas de imagen que nos ayuden a ver el grado de afectación.

## 2.7 Manejo del chikungunya en embarazadas

No se han descrito malformaciones fetales en los hijos de madres infectadas por este virus, ni complicaciones obstétricas o maternas. Sin embargo, si la infección ocurre una semana antes o durante el parto, existe mayor riesgo de infección perinatal (hasta un 50%) e ingreso del recién nacido en una unidad de cuidados intensivos. Las complicaciones más graves son la meningoencefalitis, convulsiones, miocarditis e insuficiencia respiratoria.

Se considera gestante de riesgo y con criterios de estudio para infección por VCHIK (independientemente de si existe o no sintomatología):

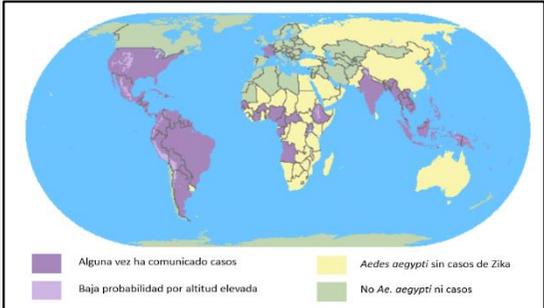
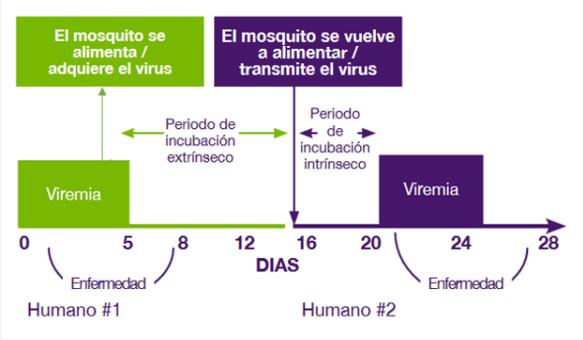
- Toda gestante que haya viajado durante el embarazo a una zona transmisión activa de VCHIK.
- Toda mujer que haya viajado en las 8 semanas previas al embarazo a zonas con transmisión activa de VCHIK.

En la [Tabla 5](#), se describen las complicaciones que pueden presentar las mujeres embarazadas y los neonatos con infección por VCHIK y su comparación con otras arbovirosis.



### 3. Zika

#### 3.1. Transmisión del virus del Zika

ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN	VIRUS, CICLO	TRANSMISIÓN
<p><b>Zika (VZK)</b></p>	<p>Hasta 2007 sólo se habían descrito casos esporádicos en algunos países de África y Asia, pero a partir de entonces se ha expandido por numerosos territorios de todos los continentes, excepto la Antártida. El 1 de febrero de 2016 la directora general de la OMS declaró que la agrupación de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en algunas zonas afectadas por el VZK constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional. En 2019 se describió por primera vez transmisión vectorial autóctona en Europa en Francia.</p>  <p><b>Riesgo de transmisión autóctona del virus Zika por países y territorios, noviembre 2019. Fuente: CDC</b></p> <p>En España es una enfermedad principalmente importada, cuya vigilancia se aprobó en 2016. Se han notificado algunos casos autóctonos que se infectaron por vía sexual, y ninguno transmitido por vector.</p>	<p>El VZK es un virus ARN de la familia <i>Flaviviridae</i>, género <i>Flavivirus</i>, al igual que el virus dengue. Existen dos linajes: el africano y el asiático. Este último ha sido el responsable de las epidemias en las islas del Pacífico y América.</p> <p>Existe en la naturaleza un <b>ciclo selvático</b>, en el que los primates no humanos actúan como reservorio, y otro <b>ciclo urbano</b> entre humanos y mosquitos.</p> <p>El ciclo es similar al descrito previamente para VDEN y VCHIK, con un <b>período de incubación extrínseco</b>, que dura 8-10 días aunque puede variar según la temperatura (5) y un <b>período de incubación intrínseco</b>, que dura de 3 a 12 días, máximo 15 días (8) y una viremia que suele comenzar poco antes del inicio de la fiebre y dura entre 4 y 7 días, máximo 12 (5,6).</p>	<p>Se transmite a humanos principalmente mediante picadura de mosquitos del género <i>Aedes</i> infectados. Además, se ha descrito transmisión por vía sexual y por transfusión sanguínea. También existe transmisión vertical (9–12). La transmisión a través de la lactancia materna no se ha demostrado.</p>  <p><i>Dinámica de la transmisión de enfermedades víricas transmitidas por Aedes (esquema tipo-aproximado para dengue, chikungunya, Zika y fiebre amarilla). Fuente: Modificado de OPS<sup>1</sup> y CDC<sup>2</sup> (1)</i></p>

<sup>1</sup>OPS: Organización Panamericana de la Salud; <sup>2</sup>CDC: Center for Disease Control; <sup>3</sup>ECDC: European Centre for Disease Control



## 3.2. Sospecha clínico-epidemiológica de zika y contribución a la salud pública desde la consulta médica

[Ver punto 1.2](#)

### 3.3. Clínica del zika

El periodo de incubación es típicamente de 3 a 12 días, las infecciones suelen tener un curso leve con resolución de síntomas en 2 a 7 días. Las infecciones sintomáticas ocurren en aproximadamente un 25% de los infectados. La primoinfección parece conferir inmunidad duradera y la enfermedad grave que precisa hospitalización es infrecuente con una letalidad baja. Los pacientes, en general presentan clínica consistente en: fiebre (37.8 a 38.5°C), exantema pruriginoso, artralgias, mialgias, y conjuntivitis. En algunos pacientes, se objetiva una recaída de síntomas sin haber tenido una re-exposición. Otros síntomas menos frecuentes son la diarrea, el edema facial, la uveítis, la hipoacusia transitoria y la afectación cardíaca (miocarditis/pericarditis).

Las embarazadas no son una población más susceptible de adquirir la infección del VZK (esto depende de su exposición a los vectores) ni la enfermedad se manifiesta de forma más virulenta durante la gestación. Pero es en el embarazo donde la enfermedad resulta más grave por su repercusión sobre el feto. Se estima que la transmisión maternofetal de VZK ocurre en el 20% a 30% de las embarazadas infectadas. En el contexto de la transmisión vertical del VZK, se ha descrito el síndrome congénito por VZK que afecta principalmente al sistema nervioso central por el neurotropismo del virus ([ver punto 3.7](#)).

En población general, las complicaciones más frecuentes son las neurológicas. Hay en estos casos, un aumento de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por virus Zika (VZK). Éste aparece tras 6 días (mediana) desde el inicio de los síntomas (rango: 2-23 días). Por este motivo es recomendable asegurar una valoración clínica (mialgias en extremidades, alteraciones de la sensibilidad, paresia o parálisis) en aquellos pacientes confirmados, hasta 3 semanas tras el diagnóstico. El tratamiento puede requerir cuidados intensivos con recambio plasmático e inmunoglobulinas intravenosas. Otras complicaciones neurológicas asociadas a esta infección son: la encefalitis, la mielitis transversa, la encefalomielitis, la meningoencefalitis, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, y las manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas.

### 3.4. Diagnóstico del zika

#### 3.4.1. Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores

[Ver punto 1.4.1](#)

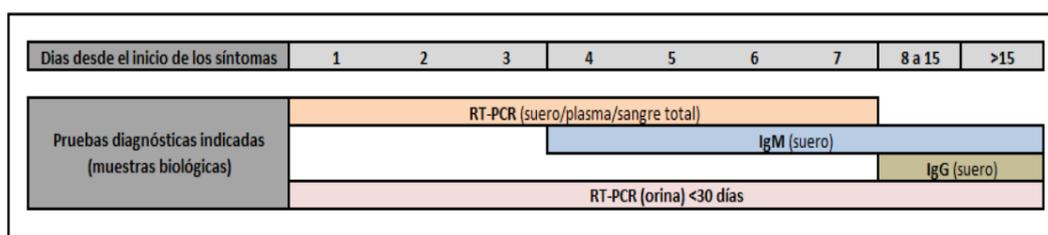


### 3.4.2. Diagnóstico de laboratorio del zika

#### Pruebas diagnósticas y su utilidad

Los criterios diagnósticos para confirmación de infección por VZK son los métodos directos (cultivo viral en línea celular y detección del genoma viral) También son útiles algunos métodos indirectos como la seroconversión o el aumento de 4 veces del título de IgG frente a VZK en muestras pareadas en intervalo de 10 días. Se han evaluado la utilización de prueba rápidas basadas en detección de IgM con una sensibilidad y especificidad (>85%), con fines diagnósticos pero solo se considera caso probable si no está acompañada de estudio de neutralización viral.

**Figura 6.** Pruebas indicadas según el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.



Fuente: Martínez Yodi et al (7).

#### Tipos de muestra

Las muestras más comúnmente utilizadas son suero, orina, saliva y LCR en pacientes con síntomas. La muestra de suero es siempre una muestra recomendada, pues si bien la viremia podría ser más corta o de menor carga vírica es una muestra útil para estudios serológicos. La muestra de orina es probablemente donde la carga vírica y el tiempo de excreción (y por tanto de resultado positivo por *rtPCR*) es mayor. Es recomendable intentar la detección por *rtPCR* en muestras pareadas de suero y orina. La muestra de saliva, al ser una muestra no invasiva, es recomendable para usarla en niños y recién nacidos (si bien no se ha demostrado la transmisión por esta vía). En semen, es posible detectar altas cargas virales y durante un tiempo entre 2-3 semanas desde el inicio de los síntomas.

### 3.5. Manejo ambulatorio del paciente con zika

Los casos sin complicaciones pueden tratarse a nivel ambulatorio.

#### 3.5.1. Pruebas complementarias

##### Laboratorio

Descartar la coinfección por otras arbovirosis con pruebas serológicas y valorar diariamente el estado del paciente.

#### 3.5.2. Tratamiento

No existe vacuna, ni un tratamiento específico para la enfermedad por lo que el tratamiento se basa en medidas de soporte. Para el tratamiento antitérmico/analgésico, es aconsejable el uso



de paracetamol. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben evitarse hasta haber descartado la infección por dengue.

### 3.5.3. Seguimiento

Para proteger la salud de la colectividad, si lugar donde se ha diagnosticado un caso con viremia está en Escenario 2 (*Ae. albopictus* establecido), se recomendará al paciente protegerse frente a picaduras (cuadro 3) y se avisará de forma urgente a Salud Pública para la realización de actividades de control vectorial peridomiciliarias (Tabla 1).

Como medida de precaución y, de acuerdo a la evidencia disponible, se recomienda el uso de preservativo en las relaciones sexuales durante las 8 semanas posteriores al regreso de un viaje a zonas en las que exista transmisión activa de VZK (ya sea por transmisión endémica o por brote epidémico activo), en personas que no hayan tenido síntomas, y durante 6 meses, en los casos con clínica o diagnóstico confirmado por laboratorio. La aparición de hematospermia tiempo después de un viaje a una de estas zonas debe hacer sospechar la posibilidad de infección previa.

En caso de que se detecte que una mujer embarazada ha presentado síntomas compatibles con infección por VZK o si se conoce que ha residido en una de las zonas con transmisión activa de la infección, deberá referirse a la misma al servicio de obstetricia correspondiente para realizar la valoración recomendada.

### 3.5.4. Criterios de derivación urgente al hospital de referencia

La enfermedad suele ser de curso benigno, pero es recomendable detectar a los pacientes de riesgo. Se considerarán como tal a los pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:

- Presencia de síntomas neurológicos, como síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fisher, meningitis, encefalitis, mielitis y meningoencefalitis.
- Gestantes.
- Personas con afectación significativa del estado general, factores de riesgo o comorbilidades (edades extremas de la vida, obesidad, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes y enfermedades hemolíticas crónicas, como la drepanocitosis).
- Sospecha de sepsis: qSOFA  $\geq 2$ .

## 3.6. Manejo hospitalario del paciente con zika

Los pacientes descritos en el apartado 3.4.4 deberán manejarse en un centro hospitalario.

### 3.6.1. Exploraciones complementarias

- Analítica sanguínea que incluya: hemograma, bioquímica sérica y coagulación. En función de la situación del paciente, también: gasometría, lactato, etc.



- Hemocultivos, prueba rápida de malaria, frotis y gota gruesa, otros cultivos bacterianos y suero/plasma de archivo para completar estudios microbiológicos posteriores si fueran necesarios.
- Test de embarazo en mujeres que desconozcan su estado. En caso de serología positiva, derivar a consultas de alto riesgo de embarazo.
- Pruebas de imagen (según la situación del paciente): radiografía de tórax, ecografía abdominal. La Resonancia magnética craneal y medular es técnica de elección ante sospecha de afectación de SNC. La infección puede causar daño neuronal y desmielinización, y como complicaciones puede causar síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis o encefalomielitis aguda diseminada (*acute disseminated encephalomyelitis* ó ADEM). En el síndrome de Guillain-Barré se pueden apreciar captaciones en cono medular y raíces, sin evidencia de lesiones en el estudio medular sin contraste intravenoso. La encefalitis y mielitis, raras, pueden no dar alteraciones en la RM. No obstante, pueden manifestarse por la aparición de lesiones hiperintensas T2/Flair asimétricas y subcorticales, a veces con restricción de la difusión. También se han descrito lesiones corticales en giros cingulado y frontal superior, tronco del encéfalo y pedúnculos cerebelosos medios.

### 3.6.2. Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico frente al VZK. El tratamiento en la fase aguda (primeras 3 semanas) es principalmente sintomático y de soporte (reposo relativo, adecuada hidratación, analgésicos, antihistamínicos). Si se ha excluido la infección por DENV, se pueden utilizar también AINE para el control de los síntomas.

La mujer gestante debe ser derivada a consultas de obstetricia y ginecología para seguimiento estrecho de la gestación.

### 3.6.3. Criterios de ingreso en UCI

Las principales indicaciones para el ingreso en UCI son:

- Síndrome de Guillain-Barré que curse con insuficiencia respiratoria.
- Afectación de pares craneales bajos que dificulten la deglución.
- Insuficiencia respiratoria, fallo renal agudo, alteración función hepática e hipotensión refractaria a la administración de volumen en el contexto de sepsis.

### 3.6.4. Criterios de alta

En cuanto a la clínica, debe de haberse producido una mejoría clínica, ausencia de signos de gravedad y aceptación de hidratación oral. En cuanto a los parámetros de laboratorio, debe de haberse normalizado la función renal (incluyendo electrolitos) y hepática (incluyendo transaminasas).



### 3.6.5. Seguimiento al alta

[Ver punto 3.5.3](#)

## 3.7. Manejo del zika en embarazadas

### 3.7.1. Sospecha

Se considera gestante de riesgo y con criterios de estudio de zika (independientemente de si existe o no sintomatología):

- Toda gestante que haya viajado durante el embarazo a una zona con transmisión activa de VZK.
- Toda mujer que haya viajado en las 8 semanas previas al embarazo a zonas con transmisión activa de VZK.
- Toda mujer que haya mantenido relaciones sexuales sin protección durante el embarazo o en las 8 semanas previas al mismo, con un varón que haya regresado de una zona con transmisión activa de VZK.

### 3.7.2. Clínica

La infección por el VZK durante el embarazo puede causar complicaciones como muerte intrauterina, muerte prenatal o parto prematuro. La muerte fetal en útero ocurre en aproximadamente el 5-10% de las gestaciones con infección por VZK confirmado. En el neonato se ha descrito además de la microcefalia, convulsiones, malformaciones faciales, hipertensión, artrogriposis, anomalías oculares (anomalías maculares, hipoplasia del nervio óptico), hipoacusia neurosensorial y cardiopatía congénita. Se estima que entre el 5% y el 15% de los bebés nacidos de mujeres infectadas por el VZK durante el embarazo presentan alguna complicación relacionada con éste. El mayor riesgo de secuelas graves se produce cuando la infección es contraída en el primer y segundo trimestres (por corresponderse con el periodo de organogénesis embrionaria), no obstante, también se pueden producir secuelas graves e infecciones en el tercer trimestre. La severidad de la sintomatología materna, la carga viral en la madre o la preexistencia de anticuerpos frente a dengue no parecen ser predictores de la afectación fetal.

La anomalía congénita más característica es la microcefalia fetal, definida como un perímetro cefálico menor del percentil 3 según las tablas de crecimiento estándar según sexo, edad y edad gestacional al nacer (Figura 7). Es más frecuente en las infecciones entre el primer y segundo trimestres. Estos niños pueden presentar discapacidades físicas e intelectuales. Se puede identificar por ecografía, aunque suele demorarse a finales del segundo o tercer trimestre porque requiere semanas para desarrollarse.

Otras anomalías que generalmente se diagnostican a nivel postnatal pueden ser: oculares (maculopatía pigmentaria, atrofia coriorretiniana circunscrita, anomalías del nervio óptico,



microcórnea, microftalmia, cataratas, displasia retiniana, vasculatura fetal persistente, nistagmo y glaucoma), hipoacusia neurosensorial de gravedad y lateralidad variables, alteraciones neurológicas y posicionales (hiper/hipotonía, espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad grave y convulsiones), y defectos cardíacos (comunicación interauricular o interventricular, conducto arterioso persistente).

Figura 7. Microcefalia



Fuente: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>

Se ha descrito un cuadro característico, conocido como síndrome de zika congénito. Este consiste en la presencia de alguno de los siguientes hallazgos:

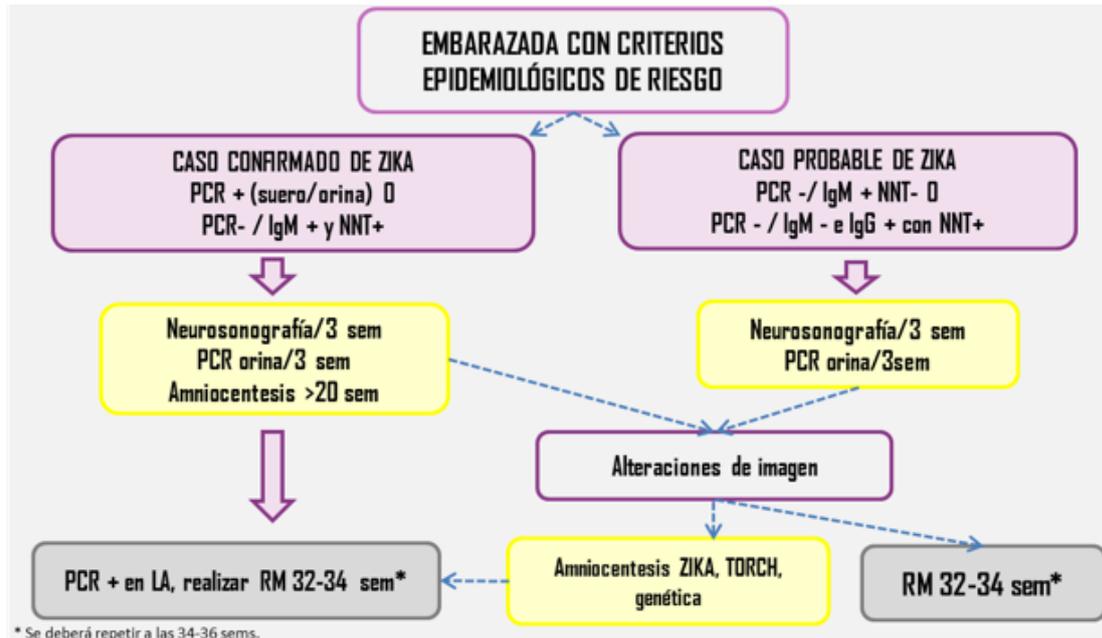
- Microcefalia: definida como la medida del perímetro craneal que se encuentra por debajo de dos o más desviaciones estándar de la media para la edad y el sexo o por debajo del percentil 3 según las tablas de crecimiento (Fenton para prematuros y OMS para recién nacidos a término).
- Anomalías de la neuroimagen: calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, aumento del líquido extraxial, alteraciones de la migración neuronal (polimicrogírias) reducción del volumen del parénquima cerebral, atrofia o malformación cortical, hipoplasia del cerebelo, o del vermis cerebeloso, retraso de la mielinización, hipoplasia del cuerpo caloso.
- Alteraciones neurológicas: hipertonía, hipotonía, espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad severa y crisis. Fisiopatológicamente el virus afecta al progenitor neuronal produciendo muerte, y disrupción de la proliferación neuronal, de la migración y de la diferenciación. Algunos pacientes con infección confirmada o probable presentan fenotipo de secuencia de disrupción fetal, caracterizado por microcefalia severa, marcada desproporción craneofacial, prominencia del hueso occipital, alteración de la implantación del pelo, cuello corto, pliegue nucal y craneal redundantes, retrognatia, contracturas y artrogriposis múltiples.
- Afectación ocular: hipoplasia del nervio óptico con atrofia retiniana, alteración pigmentaria, cataratas, microftalmia y calcificaciones oculares.
- Crecimiento intrauterino retrasado.
- Otros hallazgos: pies zambos, artrogriposis secundaria a daño neurológico de origen central.



### 3.7.3. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico se recomienda seguir el algoritmo descrito en la Figura 8.

Figura 8. Algoritmo de actuación para diagnóstico, seguimiento y manejo de la infección por virus zika en embarazadas.



\* Se deberá repetir a las 34-36 sems.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NNT: neutralización in vitro; LA: líquido amniótico

Fuente: Procedimiento de manejo de la infección por virus Zika durante el embarazo y recién nacidos. Actualización 2019. Ministerio de Sanidad, SEGO, SEIP, SENEo.

### 3.7.4. Pruebas complementarias

#### Pruebas de imagen en infección congénita

- Screening neonatal ecografía: en caso de infección, se recomienda repetir cada 3-4 semanas. El hallazgo más común es la microcefalia (-2 DS ajustada) aunque puede ser normal. Colapso de huesos frontal y parietal, con protusión del occipital. Atrofia de parénquima, ventriculomegalia, quistes subependimarios, anomalías oculares, hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, cerebelo y troncoencéfalo, que pueden estar acompañadas de otras anomalías del desarrollo cortical. Suelen aparecer calcificaciones juxtacorticales. Fuera del SNC, se pueden apreciar colobomas en globos oculares, hipercogenidad de asas, hepatoesplenomegalia con calcificaciones hepáticas y pie equinovaro.
- RM craneal (Rm fetal o RM craneal post parto): la RM prenatal puede mejorar la detección y caracterización de las lesiones del SNC, como la microcefalia, alteraciones cuerpo calloso y fosa posterior, o las anomalías del desarrollo cortical como la



liscencefalia o paquigiria. Se recomienda realizar en período neonatal en caso de infección congénita conocida, por su capacidad para detectar lesiones que no fueran visibles intraútero, o para detectar complicaciones como la hidrocefalia tras el cierre de fontanelas o los trastornos de la mielinización.

- TC craneal (post parto): menor sensibilidad, pero más accesible, y puede ser suficiente en control de hidrocefalia. Se pueden identificar lesiones secuelas típicas como las calcificaciones juxtacorticales, microcefalia, atrofia o hidrocefalia.

### 3.7.5. Tratamiento y manejo clínico

Una vez contraída la infección durante el embarazo no hay tratamiento que evite o disminuya el riesgo de que se produzcan estas alteraciones. El tratamiento de la gestante sintomática es la hidratación, el reposo y los antitérmicos (paracetamol). No se debe adelantar el parto, a no ser que haya un riesgo materno o fetal, dejando llegar el embarazo hasta el término. Se permite la vía vaginal del parto y sólo se debe realizar una cesárea por riesgo obstétrico. Se debe enviar la placenta en fresco a anatomía patológica. Está permitida la lactancia materna.

Si la pareja sexual ha viajado a zonas endémica, se recomienda utilizar preservativo el resto de la gestación.

### 3.7.6. Seguimiento al alta

Algunos bebés con posible infección por el VZK durante el embarazo están aparentemente sanos al nacer, sin embargo, hasta un 14% pueden desarrollar problemas de salud a largo plazo como convulsiones, problemas de motilidad, dificultad para la deglución o retraso del desarrollo. El seguimiento y la evaluación de los niños nacidos con indicios de posible infección por el VZK durante el embarazo, son esenciales para un diagnóstico y tratamiento precoz.

En el caso de mujeres lactantes, se recomienda continuar con la lactancia materna a pesar del diagnóstico de infección por VZK.

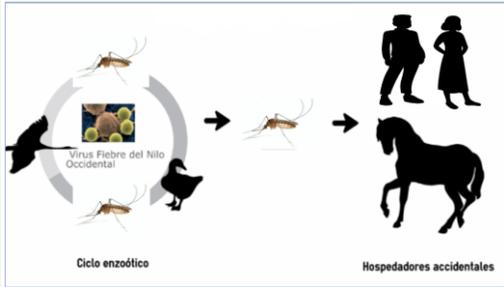
En la [Tabla 5](#), se observan las diferencias en las complicaciones que pueden presentar las mujeres embarazadas y los neonatos, según la infección por arbovirus que padezcan.



## MANEJO DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR CULEX

### 4. Fiebre del Nilo Occidental

#### 4.1. Transmisión del virus de la fiebre del Nilo Occidental

ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN	VIRUS, CICLO	TRANSMISIÓN
<p><b>Fiebre del Nilo Occidental (FNO)</b></p>	<p>Se encuentra ampliamente distribuido por la mayor parte del mundo, afectando a África, Asia, Europa, gran parte de América y parte de Oceanía. Los sitios donde se producen los brotes se encuentran a lo largo de las principales rutas de las aves migratorias. Se considera una enfermedad emergente, endemo-epidémica en Europa, siendo Grecia, Italia, Rumanía y Hungría los países con mayor número de casos. Desde 2008 el linaje 2 se ha expandido y es el predominante en la mayor parte de Europa.</p> <p>Desde 2024 se conocen casos autóctonos producidos en España, fundamentalmente en la zona de las marismas del Guadalquivir y Badajoz. Desde 2010 se vigilan de forma pasiva y activa las aves y los caballos.</p>  <p><i>Municipios con casos acumulados en humanos y focos equinos y focos de aves durante las temporadas 2010-2022 en España. Fuente: Fuente: elaboración propia con datos de vigilancia del MAPA y la RENAVE.</i></p>	<p>El VNO es un virus ARN perteneciente al género Flavivirus. Se han descrito diferentes linajes de VNO, siendo los linajes 1 y 2 los que afectan a humanos, caballos y aves. El linaje 1, está distribuido a nivel mundial mientras que el 2 se ha descrito principalmente en África y Europa (13–15).</p> <p>En las zonas endémicas, el VNO se mantiene en un ciclo zoonótico entre aves y mosquitos. Las aves actúan como reservorios del VNO, amplificándolo sin padecer la mayoría de las especies la enfermedad clínica, por lo que contribuyen a su mantenimiento y difusión de forma silente. Las aves migratorias pueden transportar al virus a largas distancias.</p> <p>Los mosquitos hembra infectadas pueden transmitir el VNO a través de la picadura tanto a humanos como a équidos, que son las especies de mamíferos más susceptibles a la enfermedad, se comportan como hospedadores accidentales u “hospedadores de fondo de saco”, puesto que la viremia es corta y de bajo nivel, insuficiente para que el virus se transmita de nuevo a los mosquitos (Figura 12).</p>	<p>El VNO es transmitido por algunas especies del género <i>Culex</i> que se alimentan de aves. Los mosquitos <i>Cx. pipiens</i> y <i>Cx. modestus</i>, vectores competentes de VNO, están ampliamente distribuidos en España y <i>Cx. perexiguus</i> en el suroeste peninsular.</p> <p>Existe posibilidad de transmisión transovárica por la que el virus pasa a los huevos, que pueden eclosionar en la siguiente temporada, cuando las condiciones de temperatura y humedad sean adecuadas. La transmisión de persona a persona se ha descrito, aunque se considera muy poco frecuente y solo puede ocurrir por transfusión o trasplante de órganos, por vía transplacentaria y por exposición accidental (autopsias, laboratorio) (16)</p>  <p><i>Ciclo de transmisión del Virus del Nilo occidental</i></p>

<sup>1</sup>OPS: Organización Panamericana de la Salud; <sup>2</sup>CDC: Center for Disease Control; <sup>3</sup>ECDC: European Centre for Disease Control



## 4.2. Sospecha clínico-epidemiológica de fiebre del Nilo Occidental y contribución a la salud pública desde la consulta médica

El profesional sanitario orienta, habitualmente, su sospecha diagnóstica en función de la epidemiología de su entorno y, en base a ello, prescribe los tratamientos y cuidados que sean más adecuados para la salud del paciente. Otra dimensión del acto médico, más allá de la salud individual, es la contribución a la salud de la colectividad.

En los casos de fiebre del Nilo Occidental no es importante aconsejar la protección frente a picaduras por motivos de salud pública, ya que la viremia en las personas es muy corta. Sin embargo, es importante comunicarse con los profesionales de salud Pública, para poder realizar actuaciones en el entorno del caso, en el que puede haber una alta proporción de mosquitos infectados, reduciendo así la probabilidad de que otras personas puedan verse afectadas (Tabla 7). Del mismo modo, estos profesionales realizarán las comunicaciones pertinentes con las unidades de seguridad transfusional para realizar controles en las donaciones de sangre o sus componentes, y en los trasplantes de órganos, tejidos y células.

**Tabla 7.** Actividades de los profesionales sanitarios en relación a la sospecha diagnóstica de la fiebre del Nilo Occidental y la salud colectiva por escenarios.

ESCENARIO		Sospecha diagnóstica	Salud colectiva
0	VNO no detectado	Sospechar FNO personas con <b>meningoencefalitis</b> procedentes de: <ul style="list-style-type: none"><li>- Zonas endémicas (otros países): casos importados.</li><li>- Otros lugares de España con circulación del VNO: casos autóctonos.</li></ul>	En caso de positividad a FNO comunicar a Salud Pública* de forma: <ul style="list-style-type: none"><li>- No urgente si es caso importado</li><li>- Urgente si es caso autóctono: esta actuación servirá para que se puedan realizar de forma precoz <u>actuaciones de control vectorial</u> alrededor del caso y reducir de este modo las posibilidades de producirse un brote.</li></ul>
1	VNO en equinos, aves o mosquitos <i>Culex</i>	Igual que escenario 0 y, además: Reforzar la sospecha diagnóstica de los casos autóctonos en personas con <b>meningoencefalitis</b> sin historia de <u>viajes</u> en los que se descartan otras causas.	Igual que escenario 0.
2a	FNO en humanos (temporadas previas)		



2b	FNO en humanos (temporada actual)		
2c	Endemia	Igual que escenarios 0, 1a, 1b, 2a y 2b y, además:  Reforzar la sospecha diagnóstica de los casos autóctonos en personas con meningoencefalitis sin historia de viajes.	Igual que escenario 0.

\*Desde Atención Primaria, a Salud Pública de la Comunidad Autónoma. Desde el hospital, al Servicio de Medicina Preventiva.

### 4.3. Clínica de la fiebre del Nilo Occidental

La mayoría de las infecciones son asintomáticas (hasta el 80%). El periodo de incubación típico del VNO es de 2 a 14 días, pudiendo ser más prolongado en pacientes inmunodeprimidos. La inmunidad adquirida tras la infección protege de por vida en la mayoría de los casos y las reinfecciones, aunque se han descrito, son raras.

La clínica puede ser inespecífica e indistinguible de la que producen otros arbovirus. La sintomatología suele ser auto-limitada (3-10 días) e incluye fiebre, cefalea, mialgias y ocasionalmente un exantema difuso (25% de los pacientes). La presencia de exantema se ha correlacionado, de forma significativa, con una buena evolución.

Algunos pacientes desarrollan enfermedad neuroinvasiva (meningitis, encefalitis con síntomas extrapiramidales, parálisis flácida tipo Guillain Barré, o una afectación mixta) que suele aparecer entre los 8-14 días tras el inicio de la infección. Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad neuroinvasiva son: la edad avanzada, el trasplante de órgano sólido, la diabetes mellitus, la hipertensión y otras patologías que producen inmunocompromiso. En pacientes pediátricos, estos factores de riesgo son: la enfermedad oncológica y las inmunodeficiencias primarias y secundarias. La encefalitis es más frecuente en los ancianos, mientras que la meningitis es más frecuente en los niños. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen la afectación de pares craneales, manifestaciones oculares (coriorretinitis, hemorragias retinianas, vitritis), la rabdomiólisis, hepatitis y pancreatitis, la miocarditis, la miositis y el fallo multiorgánico. En hasta un 40% de los pacientes se describen síntomas persistentes como la astenia, la pérdida de memoria, la cefalea o la debilidad generalizada (los síntomas persistentes se han registrado con más frecuencia en los pacientes que han tenido encefalitis o meningitis).

La mortalidad de la enfermedad neuroinvasiva asociada a la FNO es aproximadamente de un 10%. Los factores de riesgo asociados a mortalidad son la edad por encima de 55 años, el género masculino, la diabetes mellitus, el abuso de alcohol, la infección por VHC y la inmunosupresión, entre otros.



## 4.4. Diagnóstico de la fiebre del Nilo Occidental

### 4.4.1. Diagnóstico sindrómico de las Enfermedades Transmitidas por Vectores

[Ver punto 1.4.1](#)

### 4.4.2. Diagnóstico de laboratorio de la fiebre del Nilo Occidental

#### *Pruebas diagnósticas y su utilidad*

En el caso de VNO y VUSU no existen pruebas rápidas validadas que puedan realizarse en un centro de Atención Primaria por lo que el diagnóstico requiere instalaciones más preparadas para el diagnóstico microbiológico. Tanto VNO como VUSU han sido detectados en España por lo que debe tenerse en cuenta la posibilidad de reactividades cruzadas entre ambos en casos autóctonos.

El diagnóstico directo de la enfermedad es complicado dado que la viremia que producen en el ser humano es breve y muy baja. Aproximadamente 70 a 80% de los casos de infección, el ARN viral ya no es detectable en suero en el momento del inicio de los síntomas. No obstante, aunque la oportunidad de detectar el genoma viral es menor que la de detectar anticuerpos, ofrece un diagnóstico de certeza. Debido a la baja eficacia del diagnóstico directo, la detección de anticuerpos IgM y/o IgG en suero y/o LCR del paciente con sospecha de infección constituye un pilar fundamental en el diagnóstico de la infección por VNO tanto en muestras en fase aguda como fase de recuperación. Se recomienda la toma de sueros pareados para demostrar seroconversión o aumento de 4 veces el título de anticuerpos IgG específicos. Con motivo del alto nivel de reactividad cruzada entre los flavivirus, son necesarias pruebas de neutralización para la confirmación de resultados positivos. Además, se ha descrito la persistencia de anticuerpos IgM durante periodos prolongados de tiempo (meses e incluso más de un año) por lo que la detección de IgM no siempre es indicativa de una infección reciente. Sin embargo, la detección de IgM en LCR es aceptada como prueba de que el virus ha accedido al sistema nervioso central y resulta ser una prueba de confirmación. La detección de anticuerpos en LCR y en suero debe realizarse en paralelo a las técnicas moleculares, teniendo en cuenta que muestras obtenidas en la fase aguda pueden resultar negativas para anticuerpos y viceversa. Debido a la escasez de pruebas comerciales específicas para VUSU tanto a nivel serológico como molecular, actualmente se utilizan pruebas de detección de anticuerpos contra VNO, seguida de pruebas de neutralización por reducción de placas, para detectar anticuerpos de VUSU aprovechando la alta relación entre ambos virus. La compleja interpretación de las pruebas serológicas puede implicar la necesidad de realización en laboratorios más especializados. En dichos laboratorios, además, se debería realizar la identificación del linaje en los casos autóctonos.

#### *Tipos de muestra*

La muestra clínica de elección para el diagnóstico es el suero y LCR (en pacientes con clínica sugestiva), ya que permite la posible detección tanto del genoma del virus como de anticuerpos contra el mismo. La viremia en LCR suele ser más corta, pero la carga viral más elevada que en el suero. Así mismo las muestras de orina son muestras de diagnóstico alternativas al suero, pues puede alcanzarse una carga viral más elevada y duradera en el tiempo. Es recomendable



el estudio simultáneo de suero y orina. En el caso de enfermedad neuroinvasiva habría que añadir LCR.

Las muestras para detección molecular, para todos los arbovirus, deberán mantenerse congeladas a -80°C para preservar el ARN del virus, siempre que el diagnóstico molecular vaya a demorarse en el tiempo, pero en el caso de estos virus es de especial relevancia por tener una viremia de bajo título.

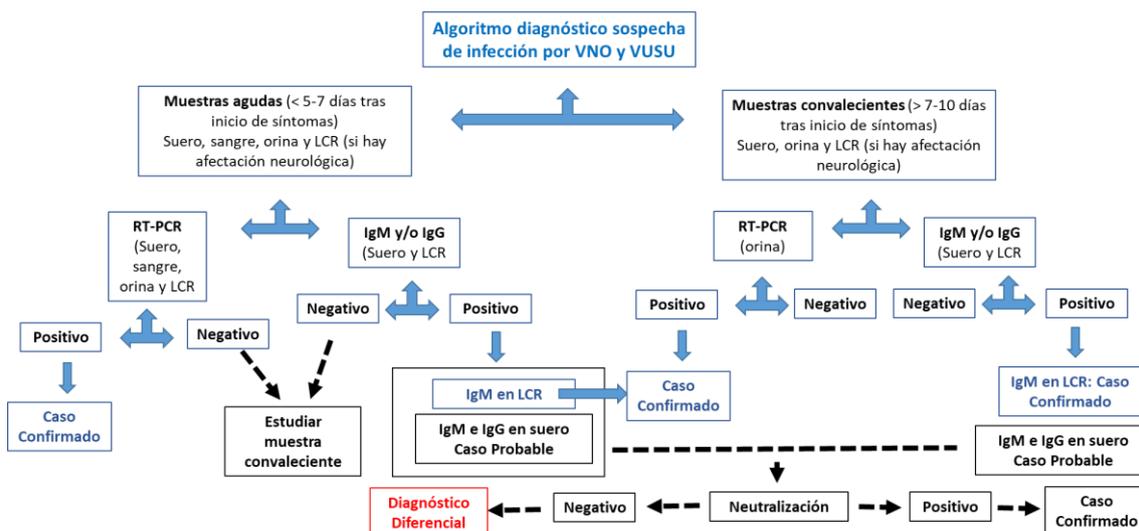
Figura 9. Recomendaciones de pruebas diagnósticas directas e indirectas para VNO y VUSU en función de los días transcurridos desde el inicio de síntomas.

Pruebas indicadas para el diagnóstico de West Nile y Usutu en relación al tiempo desde el inicio de los síntomas

Días desde el inicio de los síntomas	1	2	3	4	5	6	7	8 a 15	>15	
Pruebas diagnósticas indicadas (muestras biológicas)	RT-PCR (suero/LCR/plasma/sangre total)									
	RT-PCR (orina)									
								IgM (suero)		
								IgG (suero)		

Fuente: Martínez Yoldi et al

Figura 10. Algoritmo diagnóstico propuesto para VNO y VUSU.



Fuente: elaboración propia del grupo de trabajo

## 4.5. Manejo ambulatorio del paciente con fiebre del Nilo Occidental

### 4.5.1. Pruebas complementarias

#### Laboratorio

Se debe descartar mediante serología la coinfección por otras arbovirosis y valorar diariamente el estado del paciente.



#### 4.5.2. Tratamiento

No hay una vacuna ni tratamientos antivirales específicos para la infección del VNO, por lo que el tratamiento se basa en terapia sintomática y de soporte:

- Antitérmicos / Analgésicos: Paracetamol (10mg/Kg/dosis) cada 6-8 horas, sin sobrepasar 3g/día en adultos, es el más adecuado para reducir la fiebre y aliviar algunos síntomas.

#### 4.5.3. Criterios de derivación al hospital de referencia

Los siguientes factores de riesgo o comorbilidades se han relacionado con un aumento de la mortalidad:

- Desorientación, confusión, trastornos del habla, obnubilación
- Glasgow bajo
- Antecedentes de síncope
- Trastornos neuropsiquiátricos
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía isquémica
- Neoplasias
- Hepatitis crónica
- Sospecha de sepsis: qSOFA  $\geq 2$

### 4.6. Manejo hospitalario del paciente con fiebre del Nilo Occidental

#### 4.6.1. Exploraciones complementarias

- En los estudios de laboratorio convencional es frecuente la presencia de leucocitosis e hiponatremia.
- El estudio del líquido cefalorraquídeo muestra datos similares a los de otras encefalitis, con aumento moderado de leucocitos (de predominio mononuclear), discreto aumento de proteínas y glucorraquia normal.
- En el EEG (electroencefalograma) aparecen alteraciones inespecíficas de forma difusa y en la RMN (resonancia magnética nuclear) cerebral pueden observarse lesiones sobre todo en las estructuras profundas de la sustancia gris (tálamo y ganglios basales).
- Pruebas de imagen:
  - TC craneal (contexto urgencias): si sospecha encefalitis, previo a punción lumbar.



- RM craneal: técnica de elección ante sospecha de encefalitis:
  - Lesiones por encefalitis con edema manifestadas por áreas de hiperintensidad T2/Flair de predominio en tronco (con especial afectación de *substantia nigra*), tálamos, ganglios basales, cerebelo, y en menor grado en sustancia blanca supratentorial de coronas radiatas y lóbulos temporales. El realce tras contraste es excepcional en forma de captaciones leptomenígeas.
- RM medular: ante sospecha clínica de mielitis/parálisis flácida periférica/Guillain Barré.
  - Hiperintensidad medular T2 y STIR por edema.
  - Engrosamiento o captación radicular intracanal.

Si otra sintomatología se recomiendan estudios dirigidos (ecocardiografía, ecografía abdominal...).

#### 4.6.2. Tratamiento

La mayoría de las personas se recupera de la infección por VNO sin necesidad de tratamiento.

Hasta el momento, no existe tratamiento específico que haya demostrado eficacia para la infección por el VNO a pesar de que se han propuesto y utilizado distintas terapias como INF-alfa-2b, inmunoglobulinas IV enriquecida con anticuerpos contra el VNO o ribavirina entre otros, pudiendo considerarse en casos graves con evolución tórpida como terapias de uso compasivo.

Se empleará tratamiento sintomático y de soporte en función de los síntomas de presentación:

- Formas leves: antitérmicos, antieméticos, fluidoterapia etc.
- Formas graves (afectación SNC): monitorización del nivel de conciencia y signos de HTIC, protección de la vía aérea, anticomiciales (si crisis), soporte circulatorio, etc.

#### 4.6.3. Criterios de ingreso en UCI

- Desarrollo de enfermedad neuroinvasiva con deterioro del nivel de conciencia que requiera soporte ventilatorio.
- Criterios de enfermedad neuroinvasiva: fiebre y al menos uno de los siguientes:
  - Alteración del estado mental (desorientación, somnolencia, estupor o coma).
  - Otros signos agudos de disfunción neurológica central o periférica (paresia, parálisis nerviosa, déficit sensorial, reflejos o movimientos anormales, convulsiones).
  - Pleocitosis en el LCR asociada con enfermedad compatible con meningitis (p. ej., cefalea, rigidez de nuca).



#### 4.6.4. Criterios de alta

La persona hospitalizada por fiebre del Nilo Occidental o usutu podrá ser dada de alta cuando presente estabilidad clínica: apirexia, ausencia de signos y síntomas sugestivos de infección del sistema nervioso central y mejoría de los déficits funcionales.

#### 4.6.5. Recomendaciones al alta

En el 30-60% de los supervivientes de enfermedad neuroinvasiva pueden persistir secuelas durante meses o por vida.

### 4.7. Manejo de la fiebre del Nilo Occidental en embarazadas

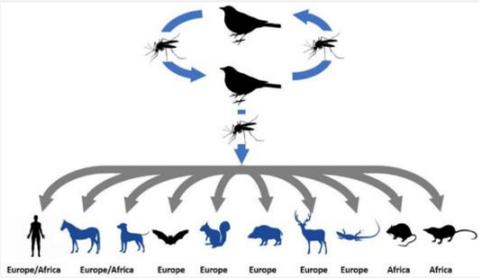
La mayoría de las gestantes son asintomáticas, pudiendo aparecer en alguna fiebre, malestar general, dolor de cabeza, parálisis facial o meningoencefalitis sin mostrar más gravedad que aquellas mujeres no gestantes.

Se ha descrito transmisión vertical de un 4%. Las manifestaciones fetales más frecuentes son de tipo neurológico como lisencefalia, atrofia cerebral o encefalitis, aunque se ha descrito algún caso de coartación de aorta con dudosa relación con la infección por el VNO. A nivel postnatal, la encefalitis, la meningitis, el exantema y la coriorretinitis son los síntomas más frecuentes descritos. En caso de una gestante de parto con sospecha diagnóstica de infección por VNO se deberá valorar la realización de una cesárea y el seguimiento estrecho del recién nacido.



## 5. Usutu

### 5.1. Transmisión del virus Usutu

ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN	VIRUS, CICLO	TRANSMISIÓN
<p><b>Virus Usutu (VUSU)</b></p>	<p>El primer aislamiento del virus data de 1959 en Esuatini, cerca del río Usutu. Durante décadas la distribución del virus se consideró limitada a África. En 2001, se aisló por primera vez el virus en Europa en el contexto de un exceso de mortalidad en aves en Austria (17). Desde entonces, numerosas publicaciones han constatado la expansión del virus en aves, mosquitos y mamíferos en el continente (Figura 14)(18).</p> <p>En España, hasta el momento se han publicado diferentes hallazgos en animales hospedadores y en mosquitos que apuntan a la existencia de una transmisión establecida en algunas áreas del territorio nacional.</p>  <p><i>Distribución geográfica de las detecciones del virus Usutu en Europa según el tipo de hospedador, hasta 2020. En negro los hospedadores en los que se ha confirmado la presencia del virus por detección directa (cultivo o amplificación de material genético) y en azul hospedadores en los que se ha detectado de manera indirecta (serología). Fuente: Modificada de Vilibic-Cavlek et al (18) y Höfle (19), Roiz (20) y Figuerola (21).</i></p>	<p>El VUSU pertenece a la familia <i>Flaviviridae</i>, género <i>Flavivirus</i> y se agrupa en el serocomplejo de la encefalitis japonesa junto al VNO y otros importantes en salud pública como el virus de la encefalitis japonesa, virus de la fiebre del valle de Murray y virus de San Luis. (22). Además, debido a las reacciones cruzadas en las pruebas de anticuerpos, el número de casos de VUSU en humanos puede subestimarse por confundirse con otros flavivirus.</p> <p>Es un <b>arbovirus zoonótico</b> cuya circulación en la naturaleza se establece a través de un ciclo en el que intervienen las aves como hospedadores habituales y amplificadores del virus y algunas especies de mosquitos del género <i>Culex</i> como vectores. (23). Los humanos y otros mamíferos (particularmente caballos), pueden actuar como hospedadores accidentales, susceptibles de sufrir la infección pero que no actúan como especies perpetuadoras del ciclo ya que presentan viremias insuficientes como para transmitir la infección (Figura 15).</p>	<p>La principal vía de transmisión al ser humano es a través de la picadura del mosquito vector. Aunque no se han detectado casos transmitidos por transfusión sanguínea o trasplante de órganos, sí se han comunicado detecciones en donantes sanos (24–27). La capacidad del virus de producir infección intrauterina y a través de la lactancia se ha demostrado en un modelo animal (28) y se ha descrito al menos un caso bien documentado de transmisión intrauterina en humanos en el que el recién nacido desarrolló coriorretinitis (29). Por ello, también es posible que VUSU pueda transmitirse por vía transplacentaria tal y como ocurre con otros flavivirus como Zika, dengue o VNO.</p>  <p><i>Ciclo de transmisión del virus de Usutu. En negro los hospedadores en los que se ha confirmado la presencia del virus por detección directa (cultivo o amplificación de material genético) y en azul hospedadores en los que se ha confirmado de manera indirecta (serología). Fuente: Vilibic-Cavlek et al. (18).</i></p>

<sup>1</sup>OPS: Organización Panamericana de la Salud; <sup>2</sup>CDC: Center for Disease Control; <sup>3</sup>ECDC: European Centre for Disease Control



## 5.2. Sospecha clínico-epidemiológica del usutu y contribución a la salud pública desde la consulta médica

[Ver punto 4.2](#) (debido a la similitud de esta enfermedad con la FNO, las actuaciones son similares)

### 5.3. Clínica de usutu

El periodo de incubación y el espectro clínico de la infección por virus Usutu (VUSU) no están claramente definidos, puesto que se han descrito escasos casos en humanos.

Se estima un periodo de incubación de 2 a 14 días después de la picadura del mosquito infectado (basado en datos del VNO). Los estudios de seroprevalencia sugieren que la infección por VUSU es asintomática o se asocia con síntomas leves en la mayoría de los casos comunicados, habiéndose detectado el virus en suero de donantes de sangre sanos. Se desconoce también la tasa de infecciones sintomáticas frente a las asintomáticas.

Los síntomas descritos asociados a la infección son fiebre, con o sin exantema, e ictericia. Aunque se ha descrito la infección congénita en modelos animales, actualmente no existen datos de transmisión vertical en humanos. La infección por VUSU también parece capaz de causar enfermedad neurológica, habiéndose notificado casos de meningitis, encefalitis y polineuritis. Dado el número limitado de informes de casos, aún se desconocen los posibles síndromes clínicos, la morbilidad y la mortalidad potencial de la enfermedad por VUSU.

### 5.4. Diagnóstico del usutu

#### 5.4.1. Diagnóstico sintromico

[Ver punto 1.4.1.](#)

#### 5.4.2. Diagnóstico de laboratorio

[Ver punto 4.4.2](#) (similar a VNO)

### 5.5. Manejo ambulatorio del paciente con usutu

#### 5.5.1. Tratamiento

De forma similar a la enfermedad por VNO, no existen tratamientos antivirales humanos probados para la enfermedad del VUSU en este momento, aunque el *favipiravir* (un inhibidor de la ARN polimerasa viral) ha demostrado cierta eficacia en ratones.

El tratamiento actual es en gran medida de apoyo y puede incluir:



- Líquidos intravenosos
- Antipiréticos
- Antieméticos: Metoclopramida 10mg/8horas en adultos iv/vo ondansetron dosis pediátrica control del dolor y/u observación clínica.

### 5.5.2. Seguimiento al alta

Al igual que en la fiebre del Nilo Occidental, el seguimiento debe ir dirigido a identificar posibles complicaciones principalmente enfermedad neuroinvasiva: nivel de conciencia reducido, que puede estar asociado con convulsiones, una parálisis flácida que asemeja a la de la poliomielitis y trastornos del movimiento parkinsoniano.

### 5.5.3. Criterios de derivación al hospital de referencia

Deberán ser derivados a atención hospitalaria las personas con clínica compatible con afectación del sistema nervioso central: cefalea, fiebre, rigidez de nuca, temblor de manos o hiperreflexia.

## 5.6. Manejo hospitalario del paciente con usutu

### 5.6.1. Exploraciones complementarias

No existen hallazgos específicos en las pruebas complementarias, siendo superponibles a las de otras arbovirosis que pueden desarrollar enfermedad neuroinvasiva (ver apartado exploraciones complementarias VNO).

### 5.6.2. Tratamiento

Al igual que para la infección por otros arbovirus, no existe un tratamiento específico. Favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa viral, ha demostrado su eficacia en ratones.

Se empleará tratamiento sintomático y de soporte en función de los síntomas de presentación:

- Formas leves: antitérmicos, antieméticos, fluidoterapia, etc.
- Formas graves (afectación SNC): monitorización del nivel de conciencia y signos de HTIC, protección de la vía aérea, anticomiciales (si crisis), soporte circulatorio, etc.

### 5.6.3. Criterios de ingreso en UCI

Desarrollo de enfermedad neuroinvasiva con disfunción neurológica central o periférica que requiera soporte ventilatorio.

Criterios de enfermedad neuroinvasiva: fiebre y al menos uno de los siguientes:

- Alteración del estado mental (desorientación, somnolencia, estupor o coma).
- Otros signos agudos de disfunción neurológica central o periférica (paresia, parálisis nerviosa, déficit sensorial, reflejos o movimientos anormales, convulsiones).



- Pleocitosis en el LCR asociada con enfermedad compatible con meningitis (p. ej., cefalea, rigidez de nuca).

#### 5.6.4. Criterios alta

[Ver punto 4.6.4](#) (similar a la FNO).

#### 5.7. Manejo del usutu en embarazadas

Hay poca información respecto al VUSU y el embarazo. Parece razonable pensar que debido a la similitud de este virus con el VZK o el VNO, el daño en el feto durante la gestación puede estar también presente.

### 6. Recomendaciones para la protección de los profesionales asistenciales

Las enfermedades transmitidas por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Culex* presentan un bajo riesgo de transmisión para el personal sanitario. Las precauciones estándar son suficientes para la gran mayoría de las interacciones con casos confirmados.

- En caso de riesgo de salpicadura, deberá utilizarse protección ocular mediante gafa de protección de montura universal.
- En caso de riesgo de contacto accidental mano/guante contaminado-ojo, o pantalla de protección facial (símbolo de marcado en montura: 3).

En cuanto al manejo de muestras en el laboratorio, el principal riesgo es la inoculación percutánea accidental o el contacto de lesiones o heridas con superficies contaminadas. Las muestras más peligrosas son fluidos contaminados (sangre, orina, semen, líquido cefalorraquídeo) y tejidos.

De manera general se requieren las prácticas y la contención de un nivel 2 de bioseguridad; se debe evitar o reducir el uso de material cortante o punzante y se debe trabajar dentro de una cabina de seguridad biológica cuando se puedan producir salpicaduras o aerosoles.

En caso de trabajar con grandes cantidades o concentraciones del virus se pueden requerir medidas adicionales, en función del resultado de la evaluación del riesgo.

Tanto el aislamiento del virus en cultivo celular como los ensayos de neutralización deben llevarse a cabo en el nivel de bioseguridad 3.

Un mayor grado de desarrollo de la prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el medio sanitario y en el laboratorio se puede encontrar en La Guía Técnica para la Evaluación y Prevención de los Riesgos Relacionados con la Exposición a Agentes Biológicos editada por el INSST, y en la Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios editada por el Ministerio de Sanidad. (pondremos link y referencia).

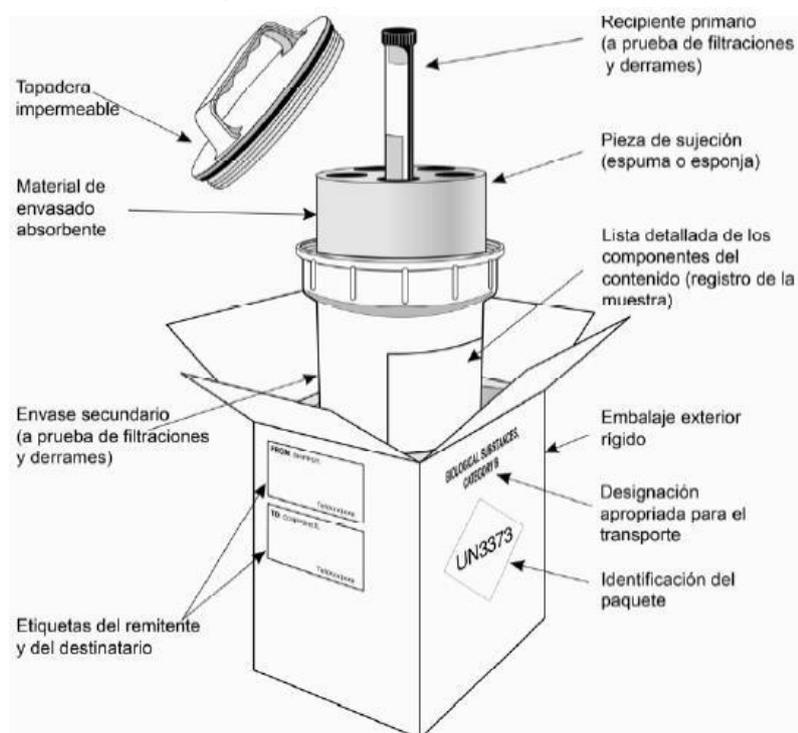


## 7. Instrucciones para el transporte de muestras biológicas a otro centro diferente al lugar de la toma de muestra

Las muestras biológicas procedentes de pacientes infectados o con sospecha de infección por arbovirus son clasificadas como sustancias infecciosas de categoría B y se les asigna el número ONU 3373, según la Reglamentación Modelo de las Naciones Unidas, relativa al Transporte de Mercancías Peligrosas. Deben ser transportadas a los centros de diagnóstico de acuerdo con la instrucción de embalaje P650 del Acuerdo ADR para el embalaje de sustancias peligrosas que se aplica a las sustancias con este número ONU 3373 (la instrucción de embalaje P650 equivale a la instrucción 650 de OACI para el transporte aéreo).

La instrucción de embalaje P650 establece que estas muestras sean transportadas en triple embalaje, robusto y que soporte golpes y cargas habituales del transporte, incluyendo el trasbordo entre vehículos, contenedores y almacén o la manipulación manual o mecánica. El triple embalaje constará de: un recipiente primario estanco, un embalaje secundario estanco y un embalaje exterior rígido. El embalaje/envase secundario, o exterior, deberá ser rígido (Figura 11).

**Figura 11.** Ejemplo de sistema de embalaje/envasado triple para el embalaje y etiquetado de sustancias infecciosas de categoría B.



Cuando se utilice hielo seco o nitrógeno líquido, el embalaje utilizado debe estar adaptado para este fin y se deben tomar las precauciones necesarias para prevenir el riesgo de asfixia durante el transporte (apartado 5.5.3 del ADR).



La información acompañante a las muestras enviadas debe colocarse entre el embalaje secundario y el embalaje exterior, NUNCA en el interior del embalaje secundario. Independiente del medio de transporte, en cada paquete se expondrá la información siguiente:

- El nombre, la dirección completa y el número de teléfono del expedidor (remitente, consignador).
- El número de teléfono de una persona responsable e informada acerca del envío.
- El nombre, la dirección y el número de teléfono del destinatario (consignatario).
- La designación oficial de transporte «BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B».
- Opcionalmente, pueden indicarse los requisitos relativos a la temperatura de almacenamiento (optativo).

Para los envíos de sustancias infecciosas de categoría B se utiliza el símbolo que se muestra en la figura 12, que deberá situarse en el embalaje exterior. La información completa y detalla sobre el envío de sustancias infecciosas puede encontrarse en la Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019–2020, de la OMS.

**Figura 12.** Símbolo para señalar el envío de sustancias infecciosas de categoría B.





## 8. Referencias bibliográficas

1. OPS/CDC. Plan de preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. 2011;
2. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Informe epidemiológico sobre la situación de la enfermedad por virus chikungunya en España. Años 2019, 2020 y 2021 [Internet]. 2022 nov. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Chikungunya/INFORME\\_RENAVE\\_CHIKUNGUNYA%202019-2021.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Chikungunya/INFORME_RENAVE_CHIKUNGUNYA%202019-2021.pdf)
3. Ganesan VK, Duan B, Reid SP. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses*. 1 de diciembre de 2017;9(12).
4. Petersen LR, Powers AM. Chikungunya: epidemiology. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-82.
5. Chan M, Johansson MA. The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLOS ONE*. 30 de noviembre de 2012;7(11):e50972.
6. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet Lond Engl*. 26 de enero de 2019;393(10169):350-63.
7. Martínez Yoldi M, Pérez-Ruiz M, Sánchez-Seco Fariñas M, Vázquez González A. Diagnóstico microbiológico de las principales arbovirosis importadas y autóctonas [Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2020. (Procedimientos en Microbiología Clínica). Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento68.pdf>
8. Iosifidis S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. julio de 2014;44(7):302-7.
9. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(13).
10. Dallas County Health and Human Services. DCHHS Reports First Zika Virus Case in Dallas County Acquired Through Sexual Transmission. 2 de febrero de 2016 [citado 2 de marzo de 2016]; Disponible en: <http://www.dallascounty.org/department/hhs/press/documents/PR2-2-16DCHHSReportsFirstCaseofZikaVirusThroughSexualTransmission.pdf>
11. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(14).



12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* febrero de 2015;21(2):359-61.
13. Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, Kutasi O, Csörgő T, Seidel B, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol.* 26 de julio de 2013;165(1-2):61-70.
14. Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* mayo de 2011;17(5):920-2.
15. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. The Global Ecology and Epidemiology of West Nile Virus. *BioMed Res Int [Internet].* 2015 [citado 23 de octubre de 2020];2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383390/>
16. Heymann, L. Control of communicable diseases. Manual. 20th ed. Washington DC: American Public Health Association; 2015.
17. Weissenböck H, Kolodziejek J, Url A, Lussy H, Rebel-Bauder B, Nowotny N. Emergence of Usutu virus, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerg Infect Dis.* julio de 2002;8(7):652-6.
18. Vilibic-Cavlek T, Petrovic T, Savic V, Barbic L, Tabain I, Stevanovic V, et al. Epidemiology of Usutu Virus: The European Scenario. *Pathogens.* septiembre de 2020;9(9):699.
19. Höfle U, Gamino V, de Mera I, Mangold A, Ortíz J, de la Fuente J. Usutu virus in migratory song thrushes, Spain. *Emerging infectious diseases.* julio de 2013;19(7):1173-5.
20. Roiz D, Vázquez A, Ruiz S, Tenorio A, Soriguer R, Figuerola J. Evidence that Passerine Birds Act as Amplifying Hosts for Usutu Virus Circulation. *EcoHealth.* 1 de diciembre de 2019;16(4):734-42.
21. Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruíz-López MJ, Llorente F, Ruiz S, Hoefler A, et al. A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. *Emerg Microbes Infect.* 31 de diciembre de 2022;11(1):2570-8.
22. Grottola A, Marcacci M, Tagliazucchi S, Gennari W, Di Gennaro A, Orsini M, et al. Usutu virus infections in humans: a retrospective analysis in the municipality of Modena, Italy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* enero de 2017;23(1):33-7.
23. Engel D, Jöst H, Wink M, Börstler J, Bosch S, Garigliany MM, et al. Reconstruction of the Evolutionary History and Dispersal of Usutu Virus, a Neglected Emerging Arbovirus in Europe and Africa. *mBio.* 7(1):e01938-15.
24. Cadar D, Maier P, Müller S, Kress J, Chudy M, Bialonski A, et al. Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 6 de abril de 2017;22(14):30501.
25. Allering L, Jöst H, Emmerich P, Günther S, Lattwein E, Schmidt M, et al. Detection of Usutu virus infection in a healthy blood donor from south-west Germany, 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 13 de diciembre de 2012;17(50):20341.



26. Percivalle E, Sasser D, Roviola F, Isernia P, Fabbi M, Baldanti F, et al. Usutu Virus Antibodies in Blood Donors and Healthy Forestry Workers in the Lombardy Region, Northern Italy. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. septiembre de 2017;17(9):658-61.
27. Bakonyi T, Jungbauer C, Aberle SW, Kolodziejek J, Dimmel K, Stiasny K, et al. Usutu virus infections among blood donors, Austria, July and August 2017 - Raising awareness for diagnostic challenges. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. octubre de 2017;22(41).
28. Blázquez AB, Sáiz JC. West Nile virus (WNV) transmission routes in the murine model: intrauterine, by breastfeeding and after cannibal ingestion. *Virus Res*. agosto de 2010;151(2):240-3.
29. Intrauterine West Nile Virus Infection—New York, 2002. *JAMA*. 15 de enero de 2003;289(3):295-6.