



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

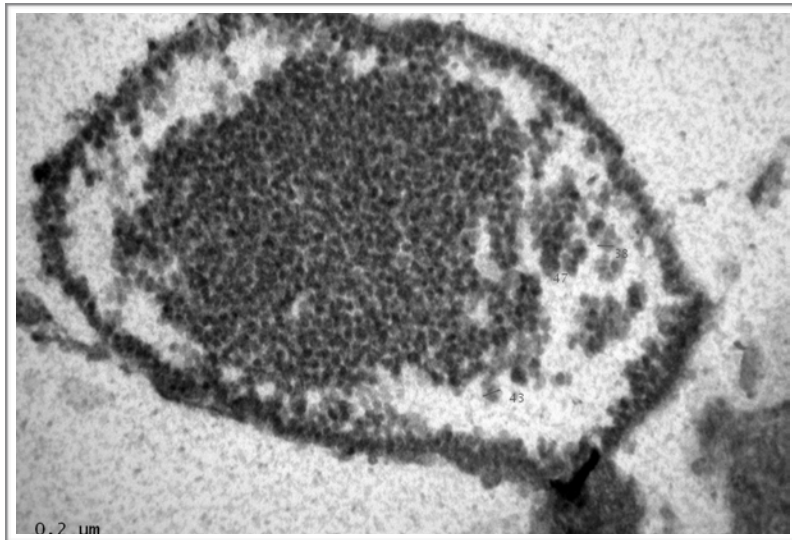
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

IMPACTE DE LA INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA DURANT LA GESTACIÓ

Carlota Rodó Rodríguez

Abril 2018



Imatge de microscòpia electrònica del virus del Zika. Cortesia de Marta Garrido. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Tesi Doctoral

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Universitat Autònoma de Barcelona

Directors: Dra. Elena Carreras Moratonas & Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



Tesi Doctoral

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva
Facultat de Medicina

IMPACTE DE LA INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA DURANT LA GESTACIÓ

Abril 2018

Autora:

Carlota Rodó Rodríguez

Directora de Tesi:

Dra. Elena Carreras Moratonas
Cap del Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Director i Tutor de Tesi:

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria
Cap del Servei de Pediatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Dra. Elena Carreras Moratonas

Cap del Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Cap del Servei de Pediatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

FAN CONSTAR

Que Carlota Rodó Rodríguez ha realitzat els estudis recollits en aquesta tesi doctoral sota la nostra direcció, per la obtenció del Grau de Doctor en Medicina, segons la normativa vigent. Els estudis anomenats estan en condicions de ser defensats per la aspirant.

Dra. Elena Carreras Moratonas

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Barcelona, 3 d'Abril del 2018

Als meus pares, la Eli i la petitona

Tria una feina que t'agradi i no hauràs de treballar ni un dia de la teva vida
(Confuci)

AGRAÏMENTS

A l'Elena Carreras i la Sílvia Arévalo, per haver-me ensenyat tot el que sé; per la confiança, la companyonia, el recolzament i un llarg etcètera pel qual no tindrè mai prou paraules d'agraïment.

A l'Anna Suy i l'Elena Sulleiro, pel bon rotllo creat arran del Zika, fonamental per tirar endavant la feina feta.

A la Nerea Maiz, pel consell, i l'ajuda imprescindible amb l'estadística.

A l'Anna Maroto i l'Aina Ruiz, per què la feina pesada ho és menys si pots compartir-la.

A tothom qui ha posat el seu granet de sorra per fer-ho possible: les gestants i nadons que formen part d'aquesta tesi; les companyes de Vall d'Hebron, del CST i el Taulí; els amics i la família, sempre disponibles: l'Aleix, la Cinta, la Stefanie, la Marta i la Victoria.

Als meus pares, per haver posat la llavor a la persona que sóc ara; per animar-me, recolzar-me, guiar-me.

A la Eli, per entendre'm tant, donar-me bons consells en moments clau, recolzar-me incondicionalment i per fer-me un dels millors regals que es poden fer, la Olívia.

A la Mariona, per què m'hauria agradat molt poder compartir això amb tu.

Al David.

Índex

I. SIGLES I ABREVIATURES	19
II. ÍNDEX DE FIGURES	21
III. ÍNDEX DE TAULES	23
IV. RESUM	25
I. INTRODUCCIÓ	29
I.1. EL VIRUS DEL ZIKA	29
I.1.1. EL VIRUS	29
I.1.2. HISTÒRIA DEL VIRUS ZIKA	30
I.1.3. SITUACIÓ ACTUAL DEL VIRUS ZIKA	31
I.1.4. TRANSMISSIÓ DEL VIRUS ZIKA	32
I.2. INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA	35
I.2.1. PERSONES EN RISC DE CONTRAURE LA MALALTIA	35
I.2.2. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	36
I.3. DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA	37
I.3.1. TÈCNIQUES DE LABORATORI	38
I.3.2. DEFINICIÓ DE CAS	40
I.3.3. CRIBRATGE DE LA INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA	41
I.4. PREVENCIÓ DE LA INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA	41
I.4.1. VACUNACIÓ	41
I.4.2. CONSIDERACIONS EN TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA	42
I.5. TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA	43
I.6. INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA DURANT LA GESTACIÓ	44
I.6.1. CRIBRATGE DEL VIRUS DEL ZIKA DURANT LA GESTACIÓ	44
I.6.2. INFECCIÓ MATERNA PER VIRUS DEL ZIKA DURANT LA GESTACIÓ	45
I.6.3. INFECCIÓ FETAL PER VIRUS DEL ZIKA. SÍNDROME CONGÈNITA PEL VIRUS DEL ZIKA	46
I.6.4. PARTICULARITATS DEL DIAGNÒSTIC DURANT LA GESTACIÓ	50
2. JUSTIFICACIÓ	53

3. HIPÒTESI	57
4. OBJECTIUS	61
4.1. OBJECTIU PRINCIPAL	61
4.2. OBJECTIUS SECUNDARIS	61
5. PACIENTS I MÈTODE	65
5.1. DISSENY DE L'ESTUDI	65
5.1.1. POBLACIÓ A ESTUDI	65
5.1.2. DURADA DE L'ESTUDI	66
5.1.3. MOSTRES DE L'ESTUDI	66
5.1.4. RECOLLIDA DE DADES	67
5.1.5. ANÀLISI ESTADÍSTIC	69
5.1.6. TÈCNIQUES DE LABORATORI	70
5.1.7. AMNIOCENTESI	71
5.1.8. TÈCNIQUES D'IMATGE	72
5.1.9. ESTUDI HISTOPATOLÒGIC	72
5.2. PROTOCOL DE SEGUIMENT DURANT L'EMBARÀS	74
5.2.1. MANEIG DE LA GESTANT PROCEDENT D'ÀREES ENDÈMIQUES DE VIRUS ZIKA	74
5.2.2. MANEIG DE LA INFECCIÓ MATERNA PER VIRUS DEL ZIKA	75
5.2.3. MANEIG DE LA INFECCIÓ FETAL PER VIRUS DEL ZIKA	75
5.2.4. MANEIG INTRAPART	76
5.2.5. MANEIG DEL NADÓ	77
5.3. PRINCIPIS ÈTICS	77
5.4. FONTS DE FINANÇAMENT	78
5.5. CONFLICTE D'INTERESSOS	78
6. RESULTATS	81
6.1. CARACTERÍSTIQUES DEMOGRÀFIQUES	82
6.2. ESTUDIS DE LABORATORI	84
6.2.1. ESTUDI DEL LÍQUID AMNIÒTIC	86
6.2.2. VIRÈMIA PERSISTENT	86

6.2.3. ESTUDI FILOGENÈTIC	87
6.3. PROVES D'IMATGE (ECOGRAFIA I RESSONÀNCIA MAGNÈTICA)	88
6.3.1. ALTERACIONS ECOGRÀFIQUES EN ELS CASOS DE SÍNDROME CONGÈNITA PER VIRUS ZIKA	90
6.4. RESULTATS PERINATALS	92
6.4.1. RESULTATS PERINATALS DELS CASOS DE SÍNDROME CONGÈNITA PER VIRUS ZIKA	93
7. DISCUSSIÓ	99
7.1. CARACTERÍSTIQUES DEMOGRÀFIQUES	99
7.1.1. SIMPTOMATOLOGIA MATERNA	99
7.1.2. TRIMESTRE D'INFECCIÓ	100
7.1.3. COINFECCIÓ ZIKA - DENGUE	101
7.2. ESTUDIS DE LABORATORI	102
7.2.1. METODOLOGIA DE CRIBRATGE	102
7.2.2. VIRÈMIA PERSISTENT	104
7.2.3. ESTUDI DEL LÍQUID AMNIÒTIC	105
7.2.4. ESTUDI DE LA PLACENTA I LLET MATERNA	106
7.2.5. CONFIRMACIÓ D'INFECCIÓ CONGÈNITA EN EL NOUNAT	106
7.3. PROVES D'IMATGE (ECOGRAFIA I RESSONÀNCIA MAGNÈTICA)	107
7.4. RESULTATS PERINATALS	110
7.5. LIMITACIONS DE L'ESTUDI	111
7.5.1. PREGUNTES SENSE RESPOSTA	112
8. CONCLUSIONS	115
9. EL FUTUR...	119
10. BIBLIOGRAFIA	123
V. ANNEXOS	133
ANNEX 1. DEFINICIONS	133
ANNEX 2. RECOMANACIONS PER A VIATGERS A ZONES ENDÈMIQUES	135
ANNEX 3. ALGORITME DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA SEGONS EL CDC	137

ANNEX 4. CASOS CONFIRMATS D'INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA SEGONS LA
SETMANA EPIDEMIOLÒGICA, 2015-2017 139

ANNEX 5. TREBALLS PUBLICATS 141

I. SIGLES I ABREVIATURES

AABB	American Association of Blood Banks (Associació Americana de Bancs de Sang)
AD	Autosòmica dominant
ADN	Àcid desoxi-ribonucleic
AR	Autosòmica recessiva
ARN	Àcid ribonucleic
CA	Circumferència abdominal
CC	Circumferència cefàlica
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHKV	Chikungunya virus
cm	Centímetres
CMV	Citomegalovirus
Ct	Cicle Thresholds (cicles llindar)
DBP	Diàmetre biparietal
DE	Desviacions estàndard
DEET	NN-dietil-meta-toluamida
DENV	Dengue virus
EG	Edat gestacional
ELISA	Enzim immunoassaig
EUA	Estats Units d'Amèrica
FBDS	Fetal brain disruption sequence (seqüència de disrupció del cervell fetal)
FDA	Food and Drug Administration
HASTE	Half-Fourier single-shot turbo spin-echo
IC	Interval de confiança
IF	Immunofluorescència
IgG	Immunoglobulina G
IgM	Immunoglobulina M

ILE	Interrupció Legal d'Embaràs
IQR	Interquartile range (rang interquartil)
IVE	Interrupció voluntària de l'embaràs
JCR	Journal Citation Reports
LCR	Líquid cefalorraquidi
LF	Longitud femoral
mm	Milímetres
n	Número de pacients
nm	Nanometres
OMS	Organització Mundial de la Salut
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern (Emergència en salut pública de preocupació internacional)
PRNT	Plaque reduction neutralization tests (proves de neutralització en placa)
RM	Resonància magnètica
RT-PCR	Reverse transcription polimerasse chain reaction (reacció en cadena de la polimerassa amb transcriptassa inversa)
SE	Setmana epidemiològica
SGB	Síndrome Guillain-Barré
SNC	Sistema nerviós central
TN	Translucència nual
TORCH	Toxoplasma, Other (Lues, Varicel·la, Parvovirus B19), Rubèola, Citomegalovirus, Herpes Virus
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund (Fons Internacional d'Emergència de les Nacions Unides per la Infància)
VIH	Virus de la Immunodeficiència Humana
WNV	West Nile Virus
ZCS	Zika congenital syndrome (síndrome congènita per virus Zika)
ZIKV	Zika virus

II. ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Països amb risc de Zika a 09.03.2018.	31
Figura 2. Distribució d' <i>Aedes aegypti</i> (a) i <i>Aedes albopictus</i> (b) a Europa.	34
Figura 3. Ecografia i RM a les 19 setmanes de gestació de fetus afecte de ZCS.	48
Figura 4. Pacients incloses a l'estudi.	81
Figura 5. Arbre filogenètic.	87
Figura 6. Cas 1: Calcificacions cerebrals.	90
Figura 7. Cas 1: Evolució prenatal de biometries i paràmetres ecogràfics de SNC.	91
Figura 8. Ecografia transfontanel·lar i RM postnatal.	94
Figura 9. Tinció hematoxilina-eosina que demostra les calcificacions a SNC.	95
Figura 10. Imatge ecogràfica, sèrie òssia i correlació macroscòpica del fetus afecte de ZCS amb artrogriposi, producte d'interrupció de la gestació a les 22 setmanes.	95
Figura 11. Imatge de microscòpia electrònica que demostra la presència de virus del Zika a múscul.	96

III. ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Nombre de casos de virus Zika i nombre de gestants per regió i any.	33
Taula 2. Diagnòstic diferencial Dengue - Chikungunya - Zika.	37
Taula 3. Temps pel diagnòstic de laboratori de la infecció per virus Zika.	40
Taula 4. Causes de microcefàlia.	49
Taula 5. Resultat perinatal global.	82
Taula 6. Característiques demogràfiques de les gestants incloses a l'estudi.	83
Taula 7. Resultats de laboratori de les gestants incloses a l'estudi.	85
Taula 8. Cas 1: evolució dels estudis de laboratori.	87
Taula 9. Resultats de proves d'imatge de les gestants incloses a l'estudi.	88
Taula 10. Resultats perinatals de les gestants incloses a l'estudi.	93
Taula 11. Característiques de les gestacions amb fetus afectes de síndrome congènita per virus Zika.	96

IV. RESUM

Antecedents

El virus Zika és un agent teratogènic amb tropisme predominant per al cervell fetal. S'ha demostrat que pot causar lesions neurològiques severes en fetus però es desconeix la incidència real de la infecció i la afectació fetal.

Material i mètode

Des del brot del virus del Zika a Brasil el novembre de 2015 es van estudiar de forma prospectiva totes les dones embarassades amb vincle epidemiològic a zona endèmica de virus Zika. Seguint el protocol de l'Agència Catalana de Salut Pública, es van utilitzar proves biològiques i serològiques per tal d'identificar les dones infectades. Es va fer un seguiment ecogràfic mensual amb ecografia i neurosonografia; i se'ls va oferir ressonància magnètica i amniocentesi. També es van obtenir mostres de placenta i teixits fetals i neonatals.

Resultats

Setanta-dues dones embarassades van ser positives per a la infecció per virus del Zika; deu van ser casos confirmats i 62 van ser casos probables. La taxa global de mal resultat perinatal en dones amb infecció confirmada i seguiment complet va ser del 33% (95% IC: 12,1 a 64,6%). Va haver-hi dos casos de síndrome congènita per virus del Zika i un cas d'avortament espontani, tots ells en dones amb infecció confirmada durant el primer trimestre. El 25% de les dones van referir símptomes durant l'embaràs, en general erupció cutània i febre. Totes les dones amb infecció confirmada tenien virèmies persistents de més de 14 dies (mitjana de 61.50 dies (IQR 35.50 - 80.75 dies)).

Conclusió

La taxa global de mal resultat perinatal en dones amb infecció pel virus Zika confirmada és del 33%. Les infeccions durant el primer trimestre s'associen a pitjor resultat en un país no endèmic.

I. INTRODUCCIÓ

I. INTRODUCCIÓ

I.1. EL VIRUS DEL ZIKA

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus de la família *Flaviviridae*, gènere *Flavivirus*, com el Dengue (DENV), el virus de la febre groga o la encefalitis japonesa. És un virus neuròtrop que causa malformacions greus del sistema nerviós central en fetus infectats.

La infecció per virus del Zika és una infecció emergent a tot el món, de manera que qualsevol persona exposada al mosquit transmissor en un territori endèmic de Zika està en risc de contraure la malaltia.

I.1.1. EL VIRUS

El virus del Zika és un virus RNA monocatenari del gènere *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. Són un tipus d'arbovirus que poden ser transmesos a altres primats o humans mitjançant el mosquit *Aedes*.¹ La troballa d'anticossos virals en altres animals com cabres, cavalls, ànecs^{2,3}... suggereix que el virus pugui tenir varis reservoris animals.

Altres virus de la mateixa família són el virus del Dengue, Chikungunya, Febre groga o el virus del Nil occidental (WNV).

El genoma del virus va ser seqüenciat l'any 2007.⁴ Hi ha tres llinatges del virus, l'africà (est i oest) i l'asiàtic.

1.1.2. HISTÒRIA DEL VIRUS ZIKA

El virus del Zika es va descriure per primera vegada l'any 1947 al bosc Zika, a Uganda, on l'hoste principal eren els primats.⁵ L'any 1952 es va aïllar el virus per primera vegada en ratolins i es va demostrar el tropisme del virus pel sistema nerviós central (SNC).⁶ L'any 1968 es va aconseguir aïllar en mostres d'humans a Nigèria⁷ i Bell,⁸ l'any 1971, va demostrar la replicació del virus en neurones i glia.

Fins l'any 2007 només s'havien descrit 14 casos esporàdics, en països africans i asiàtics. L'any 2007 hi va haver una epidèmia de Zika a les illes Yap⁹ (Estats Federats de Micronèsia) amb més del 70% de la població infectada i des de llavors s'ha observat una expansió del virus a nivell mundial. Inicialment es van reportar brots epidèmics a diverses illes del Pacífic (Micronèsia, Polinèsia francesa, Nova Caledònia, ...);¹⁰ fins que els anys 2013-2014 a la Polinèsia Francesa^{3, 11} es va notificar un augment de casos de malformacions del SNC que es va relacionar amb la presència del virus Zika a l'arxipèlag.

Al març del 2015 Brasil^{12, 13} va notificar els primers casos d'infecció per Zika. A l'octubre del mateix any van notificar un increment dels casos de microcefàlia en nounats¹⁴ i al novembre del 2015 es va detectar RNA del virus en líquid amniòtic de dues gestants amb fetus amb microcefàlia.¹⁵ Es creu que la via d'entrada del virus al Brasil té l'origen algun dels esdeveniments esportius que hi va haver a la regió del Nord-Est del Brasil durant els anys 2012-2014, amb un flux important de persones provinents de la Polinèsia Francesa.¹⁶ L'interval de temps entre els casos de la Polinèsia Francesa i l'epidèmia del Brasil s'explica per què possiblement els primers casos de Zika a Brasil van ser mal entesos com a casos de Dengue o Chikungunya, per la similitud en la simptomatologia.

Al febrer de 2016 l'Organització Mundial de la Salut va declarar el virus Zika una emergència de salut pública internacional (*Public Health Emergency of International Concern, PHEIC*),¹⁷ que va finalitzar al novembre del mateix any.

A l'abril del 2016 es va aconseguir demostrar la relació causal entre la infecció pel virus i les lesions neurològiques de fetus / nadons infectats.^{18, 19}

ⁱ PHEIC: Esdeveniment extraordinari que pot constituir un risc per la salut pública d'abast internacional, que pot requerir una actuació internacional de forma immediata (<http://www.who.int/features/qa/emergency-committees/en/>)

Des dels primers casos notificats a Brasil s'han declarat casos nous de microcefàlia i altres alteracions de SNC fetal / neonatal en més de 80 països de Centre i Sud Amèrica, Àfrica i Àsia.

1.1.3. SITUACIÓ ACTUAL DEL VIRUS ZIKA

Des de l'inici de l'epidèmia al Brasil al 2015, 84 països han reportat infeccions d'origen vectorial (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/files/zika-areas-of-risk.pdf>) i 31 països han reportat anomalies congènites associades al virus del Zika.²⁰

A data 09.03.2018 hi ha risc d'infecció per virus Zika a tot Centre i Sud-Amèrica (excepte Xile i Uruguai), Àfrica Central i Sud-est asiàtic (excepte Sri-Lanka) (Figura 1, Taula 1).

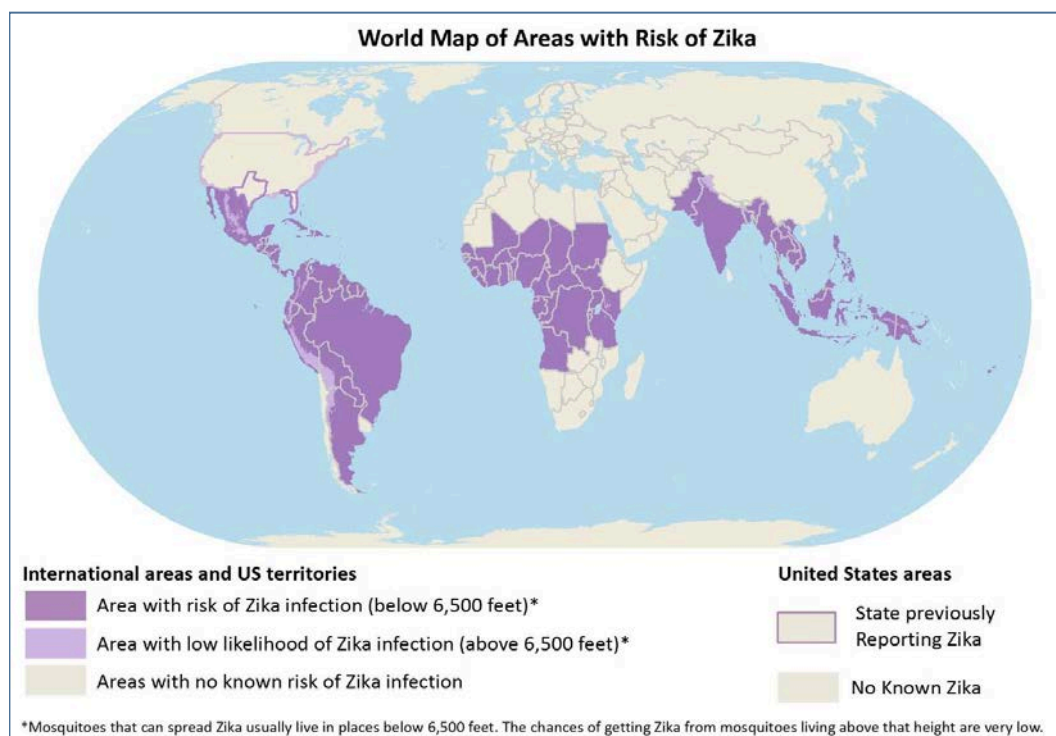


Figura 1. Països amb risc de Zika a 09.03.2018.

Situació a Europa

Fins a desembre 2017 (darrera revisió per l'autora a març 2018), vint-i-un països han reportat més de 2000 casos importats d'infecció per Zika, França ha declarat més de la meitat dels casos, seguida d'Espanya (14%) i el Regne Unit (9%). Vuit països han declarat 108 infeccions en gestants (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/>).

Situació a Espanya

Des de l'inici de l'epidèmia al 2015 i fins al juliol del 2017 (darrera revisió per l'autora a març 2018) s'han registrat 325 casos confirmats, dos dels quals per transmissió sexual, i dos casos de síndrome congènita per virus Zika a Espanya (<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/casosDiagnosticados/home.htm>).

Situació a Catalunya

La malaltia per ZIKV no és de declaració obligatòria tot i que es recomana la notificació de casos sospitosos, probables o confirmats a les Xarxes de Vigilància Epidemiològica.²¹

Al 2016 es van reportar 151 casos importats de febre de Zika, 49 homes i 102 dones, 32 de les quals eren gestants, i un cas de síndrome congènita per ZIKV (https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3042/casos_malaltia_febre_virica_zika_catalunya_2015.pdf?sequence=1).

Al 2017 s'han reportat 33 casos simptomàtics de febre de Zika, 14 homes i 19 dones, 3 de les quals son gestants, i un cas de síndrome congènita per ZIKV (darrera revisió per l'autora a març 2018) (http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/ciutadania/la_salut_de_la_a_a_la_z/m/mosquit_tigre/documents/sarbfj.pdf).

1.1.4. TRANSMISSIÓ DEL VIRUS ZIKA

La via principal de transmissió del virus del Zika és vectorial, a través de mosquits del gènere *Aedes*. Els darrers anys, a conseqüència de l'expansió mundial del mosquit i del virus Zika, també s'ha descrit contagis persona-persona per via placentària, transfusió d'hemoderivats, sexual...

Taula 1. Nombre de casos de virus Zika i nombre de gestants per regió i any.

	2015	2016	2017
EUA*	61	5102	385
Europa	29 (4)	2121 (113)	177 (20)
França	0	1141 (32)	28 (2)
Regne Unit	3 (0)	194(4)	11 (0)
Espanya	10 (4)	301 (41)	39 (6)
Catalunya	-	151 (32)	33 (3)

Adaptat de l'atles de vigilància epidemiològica d'ECDC (<https://ecdc.europa.eu/en/zika-virus-infection/surveillance-and-disease-data/disease-data>) i CDC (<https://espanol.cdc.gov/enes/zika/reporting/case-counts.html>). *EUA no consten dades de gestants. Nombre de gestants entre parèntesi.

1.1.4.1. Transmissió vectorial

El mosquit *Ae. aegypti* és el vector principal del ZIKV, tot i que altres espècies del mateix gènere també poden ser transmissores del virus (*A. aegypti*, *A. africanus*, *A. hensilli* i *A. albopictus*).

Els darrers anys s'ha observat una expansió molt important d'*Ae. aegypti* i *Ae. albopictus* a nivell mundial.²² El mosquit *Ae. aegypti* s'ha relacionat amb la transmissió d'altres arbovirus a part del Zika, com el Dengue, Chikungunya o la Febre groga. Tot i que la transmissió d'arbovirus mitjançant el vector *Ae. albopictus* és teòricament possible, no sembla que hi pugui tenir un paper important com *Ae. aegypti*.²³

Situació a Espanya:

La presència d'*Ae. albopictus* al Mediterrani fa possible la expansió del virus al nostre territori. Les altes taxes d'immigració procedent de països de Centre i Sud-Amèrica al nostre país fan possible la introducció del virus i la transmissió vectorial autòctona en una població amb una alta susceptibilitat a la infecció (Figura 2).

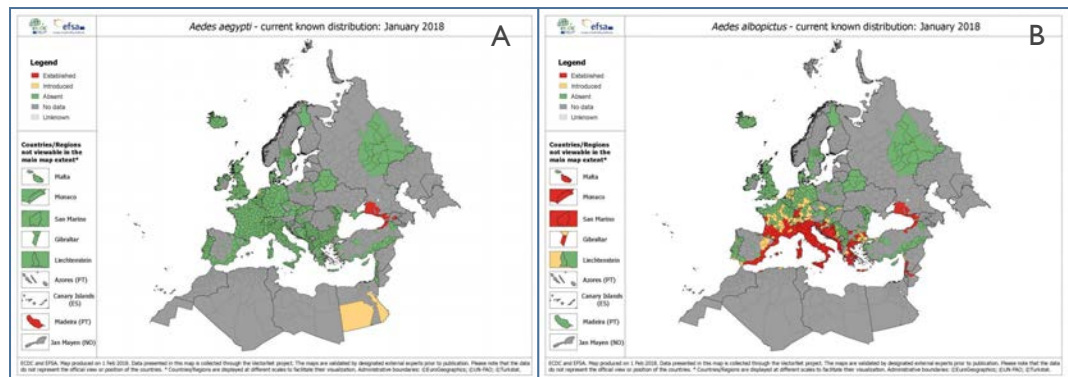


Figura 2. Distribució d'*Aedes aegypti* (a) i *Aedes albopictus* (b) a Europa.

Font: *European Centre for Disease Prevention and Control*. Actualitzat gener 2018.

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-january-2018-0>

1.1.4.2. Transmissió no vectorial

A conseqüència de l'expansió mundial del mosquit i del virus Zika, els darrers anys s'han descrit contagis persona-persona per via placentària, transfusió d'hemoderivats, sexual... S'ha aïllat el virus en mostres de sang, saliva,²⁴ orina, semen, llet materna,²⁵ placenta, líquid amniòtic...

Transmissió vertical i perinatal:

Les possibles vies de transmissió vertical són: placentària, inpart, per contacte proper o per lactància materna.

Els primers casos de transmissió vertical van ser descrits a la Polinèsia Francesa al 2013-2014;³ van identificar el virus en mostres de sèrum de mare i nadó. Al febrer 2016 es van publicar a Brasil els 2 primers casos de presència de partícules virals en líquid amniòtic de fetus amb malformacions de SNC.¹⁵ Posteriorment s'han anat succeint els casos de transmissió vertical, amb RT-PCR positiva en líquid amniòtic, placenta i teixit cerebral.²⁶ Amb tot, encara no es coneix per quin mecanisme el virus es transmet de mare a fetus. S'han reportat casos de bessons amb afectació discordant per ZIKV.²⁷

Algunes publicacions descriuen l'aïllament de partícules virals a la llet materna. Aquest fet suggereix la possibilitat que el virus pugui transmetre's per aquesta via; tot i així, no s'ha

aconseguit aïllar el virus en cultiu cel·lular. La lactància materna no està contraindicada,^{28,29} ja que sembla que en qualsevol cas, el risc de transmissió seria mínim i les conseqüències presumiblement lleus, enfront les avantatges que suposa la lactància materna.

Transmissió per transfusió de sang i hemoderivats:

Durant l'epidèmia de Zika a la Polinèsia Francesa es va reportar un 3% de donants de sang asimptomàtics amb RT-PCR positiva per virus Zika.³⁰ Aquestes troballes van alertar les autoritats de la possibilitat de transmissió del virus per transfusió sanguínia. Sembla que el virus és potencialment transmissible per aquesta via;³¹ tanmateix, no s'han descrit casos de contagi per via transfusió.

L'Associació Americana de Bancs de Sang (AABB) recomana evitar la donació de sang durant els primers 28 dies després de tornar de zona endèmica.³²

Transmissió per via sexual:

S'ha demostrat la presència de partícules virals en semen³³ fins a 188 dies després de la infecció clínica³⁴ i s'han reportat casos de transmissió via sexual³⁵ home a dona,³⁶ home a home³⁷ i dona a home.³⁸

I.2. INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA

I.2.1. PERSONES EN RISC DE CONTRAURE LA MALALTIA

La infecció pel virus Zika és una infecció emergent arreu del món, per tant, qualsevol persona exposada a mosquits infestats està en risc de contraure la malaltia. La prevalença real de la infecció en països endèmics es desconeix però estudis de seroprevalença suggereixen una prevalença entre 1 i 50%.³⁹

1.2.1.1. Simptomatologia

La infecció per virus Zika és típicament asimptomàtica (80% dels casos),^{40,41} Quan es produeixen símptomes, aquests solen ser lleus. La infecció clínica es caracteritza per una erupció cutània maculo-papular, que s'origina a la cara i s'estén a les extremitats, febre moderada de durada autolimitada (24-48 hores), hiperèmia conjuntival i/o conjuntivitis no purulenta, i altra simptomatologia més inespecífica com artràlgies (principalment a les articulacions de mans i peus), miàlgies, cefalea i/o astènia.²³

El període d'incubació oscil·la entre 3 i 12 dies,⁴² i la simptomatologia entre 2 i 7 dies. Lessler et al.⁴³ reporten un període d'incubació mitjà de 5.9 dies (95% IC: 4.4-7.6) i un 95% de les persones que tindran símptomes ho faran 11.1 dies post-infecció (95% IC: 7.6 - 18.0).

Encara es desconeix si la infecció pel virus confereix immunitat permanent, però la hipòtesi més estesa és que sí, atès que fins ara no s'han reportat reinfeccions per ZIKV.²³ Per d'altres flavivirus dels quals se'n té més informació, se sap que sí que confereixen immunitat a llarg termini.^{44,45}

1.2.1.2. Diagnòstic diferencial

La simptomatologia per virus Zika és similar a la infecció per Dengue o Chikungunya (CHKV),^{46,47} que són epidèmics a les mateixes àrees geogràfiques que el Zika. El virus del Zika té una clínica més lleu-moderada que el Dengue, i no s'han reportat episodis de febre hemorràgica.²³ A la infecció per CHKV el dolor articular n'és el símptoma característic, que pot ser de llarga durada i incapacitant (Taula 2).

1.2.2. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

La síndrome de Guillain-Barré (SGB)⁴⁸ és una malaltia autoimmunitària rara que afecta el sistema nerviós perifèric. Es produeix una paràlisi muscular que s'origina a extremitats inferiors afectant progressivament extremitats superiors i tronc. És potencialment greu degut que pot afectar la musculatura respiratòria amb una mortalitat del 3-5%.

Generalment es produeix després d'una infecció vírica o bacteriana. La fisiopatologia no és ben coneguda i el tractament és simptomàtic i immunoteràpia.

Coincidint amb l'epidèmia de Zika es va produir un increment de casos de SGB en els països afectats.⁴⁹ Durant l'epidèmia de ZIKV a la Polinèsia Francesa es va relacionar un increment de casos de SGB en persones amb infecció prèvia suggestiva de virus Zika.⁵⁰ A Brasil,⁵¹ uns mesos després, també es va notificar un increment de casos de SGB en persones que explicaven la aparició d'una erupció cutània els dies previs.

Un meta-anàlisi de 2018 estima una prevalença de SGB associat a la infecció per ZIKV del 1.23% (95%IC, 1.17-1.29%).⁵²

Taula 2. Diagnòstic diferencial Dengue - Chikungunya - Zika.

	Dengue	Chikungunya	Zika
Febre	++++	+++	+++
Erupció cutània	+++	++	+++
Artràlgies	+++	++++	++
Hiperèmia conjuntival	+	+	+++
Cefalea	++	+	++
Alteracions hematològiques	+++	+++	+
Limfadenopatia	++	++	+

Adaptat de Loos⁴⁰ i Martínez-Salazar.²³

I.3. DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA

El virus del Zika té un període d'incubació de 3 a 12 dies. El període de virèmia sol ser curt, al voltant de 7 dies, tot i que algunes publicacions reporten un 5% de persones (no gestants) amb virèmies positives més enllà de 18 dies post-infecció (95% IC: 12.6 - 79.5).⁴³

Durant aquest període el virus és detectable en sang mitjançant tècniques de biologia molecular (RT-PCR); posteriorment el virus ja no és detectable en sang i el diagnòstic es basa en tècniques serològiques.

A data d'avui encara no s'han comercialitzat proves serològiques validades pel diagnòstic de la infecció per virus Zika.²³ L'absència de proves serològiques validades, el fet que un 80%

de les primoinfeccions són asimptomàtiques i l'alt risc de reaccions creuades amb Dengue i d'altres flavivirus, dificulten molt el diagnòstic. En la majoria de casos és molt difícil estimar quan s'ha produït el contagi, de manera que la possibilitat de falsos positius i negatius en les proves diagnòstiques no és menyspreable.

En cas de sospita d'infecció per ZIKV, el CDC i la OMS ^{47,53,54} recomanen també el cribratge per DENV i CHIKV.

1.3.1. TÈCNiques DE LABORATORI

1.3.1.1. Detecció del virus mitjançant RT-PCR

Les proves de reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa permeten la detecció de l'RNA del virus durant la fase aguda. La RT-PCR és el *gold standard* pel diagnòstic de la infecció per ZIKV.⁵⁵ Generalment es realitza en mostres de sèrum o orina, tot i que també s'han demostrat útils en mostres de saliva,²⁴ líquid amniòtic, placenta o llet materna.

Paz-Bailey et al.⁵⁶ van analitzar la presència del virus en diferents fluids en persones de Puerto Rico amb infecció recent. La mediana d'aclariment del RNA en sèrum va ser de 14 dies (95% IC: 11-17 dies) amb un màxim de 80 dies en una gestant. La mediana d'aclariment del virus en orina va ser de 8 dies (95% IC: 6-10 dies) i en semen 34 dies (95% IC: 28-41 dies). La durada màxima de detecció del virus en semen va ser de 124 dies. També van aïllar el virus en mostres de saliva (10.2%) i secrecions vaginals (2%).

Es recomana el cribratge amb RT-PCR en sèrum i orina durant els primers 14 dies post-infecció o post-exposició.^{57,58,59}

La RT-PCR té l'avantatge que permet monitorar la càrrega viral. Això podria tenir utilitat en el cas de les embarassades ja que algunes publicacions relacionen la durada perllongada de la virèmia materna amb un possible marcador d'infecció fetal.⁶⁰

El principal inconvenient de la tècnica és que detecta fragments de l'RNA del virus, de manera que la troballa de partícules virals en un fluid concret indica infecció pel virus, però no confirma si el fluid en qüestió pot ser font de contagi.^{59,61}

1.3.1.2. Estudis serològics

Detecció d'anticossos IgM i IgG

Pel diagnòstic serològic s'utilitzen proves de detecció d'anticossos IgM i IgG com l'enzim-immunoassaig (ELISA) o la immunofluorescència (IF). Les IgM són detectables des de 5 dies post-infecció i indiquen infecció aguda mentre que les IgG es detecten 7-10 dies post-infecció i indiquen contacte amb el virus.⁵⁹

De la mateixa manera que en altres infeccions, la seroconversió d'anticossos o l'augment de 4 vegades el títol entre dues mostres consecutives separades 2-3 setmanes haurien d'indicar infecció aguda pel virus. Tanmateix, la gran quantitat de reaccions creuades amb altres flavivirus en pacients que solen tenir infeccions prèvies, sobretot per Dengue,^{59,62,63,64} fan que la detecció d'anticossos no sigui un bon mètode pel diagnòstic de la infecció per virus Zika. Es recomana el cribratge serològic a partir dels 14 dies post-infecció o post-exposició i fins a les 12 setmanes després del contacte.

Determinació d'anticossos neutralitzants (PRNT)

En un intent de millorar l'especificitat en el diagnòstic, en cas de IgM / IgG positives cal confirmar el diagnòstic amb proves de neutralització en placa (PRNT).^{63,65} Les proves de neutralització en placa permeten identificar anticossos neutralitzants específics pel virus testat.⁶⁶ Una PRNT negativa per ZIKV permet descartar la infecció pel virus, i una PRNT positiva per ZIKV (amb un increment dels títols 4 vegades) i negativa per altres flavivirus permet confirmar el diagnòstic. Tanmateix, les reaccions creuades amb altres flavivirus en la PRNT també són freqüents, de manera que una PRNT positiva per ZIKV en absència de PRNT per altres flavivirus no permet confirmar el diagnòstic.

Aquesta situació s'agreuja pel fenomen de "*original antigenic sin*" segons el qual en persones amb una infecció prèvia per un altre flavivirus, la infecció per un nou virus pot provocar una resposta d'anticossos major pel virus previ que pel de nova infecció.^{67,68,69}

A Espanya només es disposa de PRNT per ZIKV però no pels altres flavivirus, el que suposa una gran dificultat per confirmar el diagnòstic, només basant-nos en proves serològiques.

La realització de PRNT està indicada en cas de positivitat de IgM i/o IgG.

Taula 3. Temps pel diagnòstic de laboratori de la infecció per virus Zika.

DIA	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Període incuació																														
Simptomatologia																														
Període de virèmia																														
RT-PCR + sèrum																														
RT-PCR + orina																														
ZIKV IgM+																														
ZIKV IgG+																														
PRNT																														

1.3.2. DEFINICIÓ DE CAS

El CDC estableix uns criteris per definir la persona amb sospita, probabilitat o confirmació d'infecció pel virus del Zika (Annex 1).

DEFINICIÓ DE CAS (<https://www.cdc.gov/nndss/conditions/zika/case-definition/2016/06/>)

Cas sospitós: Pacient que presenta febre i/o exantema i almenys un dels següents símptomes: artràlgies / artritis / conjuntivitis (no purulenta / hiperèmica).

Cas probable:

- Cas sospitós + anticossos IgM anti-ZIKV (sense signes d'infecció per altres flavivirus) + vincle epidemiològic.
- Anticossos IgM anti-ZIKV positius + prova de neutralització per reducció en placa (PRNT90) per ZIKV positiva.

Cas confirmat: pacient amb confirmació de laboratori d'infecció recent per virus Zika:

- RNA o antigen de ZIKA virus en mostres biològiques (sèrum, saliva, teixits, orina...) o
- Anticossos IgM anti-ZIKV positius + prova de neutralització per reducció en placa (PRNT90) per ZIKV positiva a títols 4 o més vegades superior a altres flavivirus. Actualment no es disposa d'aquesta tècnica.

I.3.3. CRIBRATGE DE LA INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA

El CDC recomana el cribratge en:⁷⁰

- Gestants simptomàtiques amb exposició puntual al virus
- Gestants asimptomàtiques amb exposició contínua al virus
- Gestants amb vincle epidemiològic i fetus amb anomalies suggestives de malaltia per ZIKV
- Persones simptomàtiques amb possible exposició al virus

El CDC no recomana el cribratge de persones asimptomàtiques ni el cribratge preconcepció en dones ni homes.

I.4. PREVENCIÓ DE LA INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA

Actualment no existeix vacuna ni medicament per prevenir i tractar la infecció pel virus del Zika. La mesura més eficaç per prevenir-ne el contagi és evitar les picades de mosquit.

S'estan desenvolupant altres abordatges per prevenir la infecció amb mosquits modificats genèticament o infectats amb bacteris que desplacin els mosquits Aedes, impeding la transmissió del virus.^{71,72} Amb tot, aquestes teràpies encara estan sota investigació.²³

S'han establert unes recomanacions per a viatgers a zones endèmiques per disminuir el risc de contagi (Annex 2).

I.4.1. VACUNACIÓ

Pel moment no es disposa de vacunes pel virus del Zika. LA OMS i UNICEF han llançat un document de recomanacions sobre les característiques que ha de tenir la vacuna en contra del ZIKV.⁷³ Segons aquestes organitzacions la població diana de la vacuna han de ser dones en edat reproductiva, particularment gestants. Es recomana que sigui una vacuna

monovalent amb capacitat per neutralitzar les dues soques conegudes del virus (asiàtica i africana) i preferiblement amb virus inactivats o no-replicatives.⁷⁴

Algunes particularitats dificulten el desenvolupament de vacunes en contra de ZIKV:²

- Es desconeix la influència de la immunitat prèvia per altres flavivirus en la resposta immune a la vacuna (fenòmen "original antigenic sin").⁶⁷ Segons això, la vacuna podria arribar a ser perjudicial en una persona amb infecció prèvia per un altre flavivirus.
- Cal tenir en compte les múltiples vies de transmissió del virus, que poden influir en l'eficàcia de la vacunació.
- Les dificultats en fer estudis en gestants i nadons, que d'altra banda, son la població diana de la vacuna.
- Els costos dels estudis necessaris i els costos de la pròpia vacuna.

A març 2018 la OMS té registrats 13 estudis sobre possibles vacunes, tots en fase I o II, que preveuen finalitzar el reclutament de pacients entre 2018-2019 (<https://docs.google.com/spreadsheets/d/19otvINcayJURCMg76xWO4KvuyedYbMZDcXqbyJGdcZM/pubhtml#>). Un d'aquests estudis en fase I ha publicat resultats preliminars amb una vacuna amb ADN del virus reportant una resposta immune en el 95% dels participants després de dues dosis.⁷⁵

1.4.2. CONSIDERACIONS EN TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

No s'ha reportat transmissió del virus a través de gàmetes, tot i que no es pot descartar que pugui ser una font de contagi. Alguns autors argumenten la possibilitat que el virus tingui un tropisme preferent per les gònades, ja que s'han identificat partícules virals en semen i fluids vaginals.⁷⁶

Basant-se en el comportament d'altres virus, sembla que el virus pot tenir capacitat per infectar gàmetes i embrions, però es desconeixen les conseqüències que podria tenir. En qualsevol cas, actualment no hi ha un mètode estandarditzat per la neteja de gàmetes i tampoc es coneix si seria efectiu.⁷⁷ La criopreservació no sembla que destrueixi el virus.⁷⁸

Donades les potencials conseqüències de la infecció per ZIKV durant la gestació es recomana:^{76,78}

- Realització d'un qüestionari previ a tots/es els candidats a tècniques de reproducció assistida.
- Assessorament a les parelles respecte als riscos de la infecció per ZIKV i les limitacions pel diagnòstic.
- Seguir les recomanacions del CDC en quant a terminis per iniciar procediments: 8 setmanes post-contacte per les dones i 6 mesos pels homes.
- En cas que es prevegi viatjar durant un període de temps llarg a zona endèmica, valorar la criopreservació de gàmetes abans del viatge.
- El CDC recomana que les mostres de risc siguin emmagatzemades per separat per evitar la contaminació d'altres mostres.

Respecte a la donació anònima de gàmetes o embrions, la FDA desaconsella la donació en cas d'infecció per Zika, contacte sexual i/o epidemiològic els darrers 6 mesos.⁷⁹ Altres autors recomanen el cribratge de donants anònims si existeix un vincle epidemiològic de risc.⁸⁰ Aquesta recomanació no aplica a donants no anònims tot i que es recomana que tant la parella com el seu metge siguin coneixedors dels riscos que implica la infecció pel virus.⁸¹

I.5. TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA

No hi ha tractament per la infecció per virus del Zika. El tractament és simptomàtic i consisteix en repòs, hidratació abundant, antihistamínics pel prurit, analgèsics i antipirètics, evitant l'ús d'aspirina (s'ha relacionat amb esdeveniments hemorràgics en la infecció per Dengue).²³

S'estan desenvolupant tractaments nous, en base a medicaments⁸² i anticossos monoclonals⁸³. Amb tot, actualment no es disposa d'estudis en humans i cal tenir en compte que la població diana d'aquestes teràpies és de particular sensibilitat pel fet de tractar-se de dones gestants i nadons.

I.6. INFECCIÓ PER VIRUS ZIKA DURANT LA GESTACIÓ

La infecció per virus del Zika durant la gestació té unes connotacions que fan que sigui d'actualitat per la comunitat científica. La transmissió vertical del virus pot causar malformacions severes del SNC, de manera que el cribratge de les dones en risc és de particular interès.

I.6.1. CRIBRATGE DEL VIRUS DEL ZIKA DURANT LA GESTACIÓ

Com que el 80% de primoinfeccions cursen de forma asimptomàtica, en el cribratge de gestants en risc pren importància l'anamnesi adequada, dirigida a descartar l'antecedent de viatge a una zona endèmica durant les 8 setmanes prèvies o durant la gestació, o bé l'antecedent de viatge a zona endèmica de la parella sexual durant els 6 mesos previs a la gestació i clínica compatible.

El CDC⁸⁴ recomana el cribratge amb tècniques de laboratori de totes les gestants amb vincle epidemiològic sense clínica compatible en el primer i segon trimestres de la gestació; i cribrar totes les gestants amb clínica compatible en qualsevol moment de l'embaràs (Annex 3); mentre que el protocol de cribratge de virus Zika en gestants de Catalunya⁸⁵ recomana el cribratge de totes les gestants amb vincle epidemiològic, independentment de si han tingut simptomatologia o no.

Identificació de cas:⁷⁸

- Gestant amb antecedent de viatge a algun dels països amb circulació activa del virus de Zika durant la gestació o fins 8 setmanes abans.
- Gestant amb parella sexual que refereix antecedent de viatge a algun dels països amb circulació activa del virus Zika els darrers 6 mesos i clínica compatible amb infecció per Zika.

1.6.2. INFECCIÓ MATERNA PER VIRUS DEL ZIKA DURANT LA GESTACIÓ

No sembla que l'estat de gestació sigui un factor afavoridor de la infecció ni que suposi pitjor pronòstic.^{1,86} S'estima que la taxa de transmissió vertical està entre 1-13% en el primer trimestre,⁸⁷ en funció de la presència del virus i el vector. En cas de transmissió vertical, es desconeix el risc d'infecció i afectació pel fetus.

Inicialment es va parlar que la infecció durant el primer trimestre s'associava amb major risc de transmissió vertical.⁸⁸ Estudis posteriors han confirmat que el virus es pot transmetre de mare a fill durant els tres trimestres de l'embaràs^{3,89} (la taxa de transmissió vertical en gestants amb infecció confirmada s'estima en 8%, 5%, 4% respectivament en cada trimestre).⁹⁰ Tot i així, és possible que les conseqüències pel fetus siguin les pitjors quan la infecció es produeix durant el primer i segon trimestres.⁸⁹

A part del conegut neurotropisme del virus pel SNC, sembla que el ZIKV, a diferència d'altres arbovirus, té un particular tropisme per la placenta.^{91,92} Miner et al.⁹³ van desenvolupar un model animal en ratolins que demostra el tropisme del virus per la placenta. Van demostrar la presència del virus en trofoblasts i el dany del virus a la barrera placentària i el fetus, causant insuficiència placentària i retard de creixement. Miner et al. van observar que la càrrega viral a la placenta era superior al sèrum, fet que també s'ha demostrat en humans.⁹⁴ Hi ha dues hipòtesis per explicar la teratogenicitat del virus:⁹¹ 1/ el virus és neuròtrop i accedeix al SNC directament a través de la placenta, 2/ el virus afecta el desenvolupament de la placenta, generant una resposta inflamatòria que causa la lesió fetal. Els autors conclouen que possiblement les dues hipòtesis tinguin un paper, en funció del moment de la infecció i la fase del desenvolupament amb què es troba el cervell fetal.

En gestants amb contacte demostrat amb el virus es recomana la seva derivació a un centre de tercer nivell pel seguiment de l'embaràs. La ecografia és el mètode de cribratge més estès pel seguiment de gestants amb sospita d'infecció pel ZIKV. Es recomanen controls ecogràfics cada 3-4 setmanes amb neurosonografia (estudi avançat del SNC) per monitorar el creixement fetal i descartar anomalies.^{29, 70,95} En cas de sospita d'anomalies del SNC, la RM complementa la neurosonografia en la valoració del SNC.

No hi ha contraindicació pel part vaginal ni es desaconsella la lactància materna. Tampoc es considera necessari un seguiment matern després del part, ja que no hi ha evidència que la infecció pel virus durant la gestació suposi un risc per futurs embarassos.^{1,84}

I.6.3. INFECCIÓ FETAL PER VIRUS DEL ZIKA. SÍNDROME CONGÈNITA PEL VIRUS DEL ZIKA

A finals de novembre 2015 es va descriure un increment de 20 vegades la incidència de microcefàlia en nounats a Brasil que es va relacionar amb l'epidèmia per virus Zika.^{14, 96} Posteriorment es va veure un increment d'anomalies congènites de SNC, i no només microcefàlia. Es van descriure tot tipus d'alteracions cerebrals (microcefàlia, ventriculomegàlia, calcificacions cerebrals, anomalies de cos callós i fossa posterior...) alteracions de retina i afectació auditiva. Estudis posteriors demostren que nadons amb perímetre cefàlic dins de la normalitat al naixement també tenen lesió neurològica severa, i generalment la infecció materna s'ha produït en el tercer trimestre.⁹⁷

Per aquest motiu, Melo et al.⁹⁸ van proposar fer servir el terme "síndrome congènita pel virus del Zika", ja que la microcefàlia és només una dels signes dins l'espectre de la malaltia. La síndrome congènita associada a la infecció pel ZIKV⁹⁹ inclou no només malformacions cranio-facials sinó també anomalies en d'altres òrgans.

Síndrome congènita per virus Zika (ZCS)¹⁰⁰ (Figura 3):

- I. Alteracions de sistema nerviós central:
 - Reducció del volum cerebral / atrofia cerebral
 - i. Microcefàlia
 - ii. Augment dels espais subaracnoïdals
 - Calcificacions puntiformes o en placa / vasculitis
 - i. Subcorticals, corticals, periventriculars, cerebel, oculars
 - Desenvolupament anòmal de solcs i circumvolucions
 - Ventriculomegàlia
 - Disgenèsia de cos callós
 - Alteracions del cerebel i mesencèfal
 - Alteracions a nivell de ganglis basals

2. Alteracions extra-cerebrals:

- Alteracions oculars
- Alteracions cardíques
- Alteracions placentàries (calcificacions)
- Alteracions musculoesquelètiques (artrogriposi)

Moore et al. publiquen una revisió on identifiquen 5 signes característics de la ZCS:¹⁰¹

- Microcefàlia severa amb col·lapse de la calota cranial
- Aprimament del còrtex cerebral i calcificacions
- Afectació macular i retinal
- Contractures congènites
- Hipertonia i símptomes extrapiramidals

Tropisme per SNC

Sembla que el virus del Zika causa una lesió directa a les cèl·lules del SNC,^{102,103} afectant a les neurones immadures, causant fenòmens de mort cel·lular i disminuint la proliferació i migració neuronal degut a la pèrdua de cèl·lules neuroprogenitores.¹⁰⁴ Les calcificacions característiques del ZIKV reflecteixen aquest fenomen d'apoptosi i necrosi cel·lular.¹⁰⁵

Microcefàlia

La microcefàlia es defineix com la circumferència cefàlica inferior a -2 desviacions estàndard (DE) per l'edat.¹⁰⁶ La mida de la calota té bastanta variabilitat segons edat, sexe, raça... i no hi ha consens en la definició de microcefàlia.¹⁰⁷ En etapa prenatal s'ha proposat limitar el diagnòstic a -3 DE degut al context de l'etapa prenatal,¹⁰⁸ on la mida del cap del fetus pot estar condicionat per altres factors com l'error de la mesura, la presència d'un retard de creixement, o la història familiar.

La microcefàlia en etapa prenatal pot ser deguda a un desenvolupament anòmal del cervell, generalment d'origen genètic o bé a un cessament o destrucció del cervell durant el desenvolupament, sovint secundari a infeccions o fenòmens vasculars, pel que comporta dany i pèrdua neuronal. En la microcefàlia de diagnòstic postnatal, el perímetre cefàlic és

normal al naixement, però amb el creixement del nadó, el cap disminueix de mida en proporció a la resta del cos, també a conseqüència de factors extrínsecs¹⁰⁹ (Taula 4).

Per la valoració de nadons amb sospita d'infecció congènita per ZIKV, la OMS¹¹⁰ i CDC¹¹¹ proposen definir la microcefàlia com a la circumferència cefàlica menor a -3DE per edat gestacional i sexe, en base a corbes de creixement estandarditzades,^{112,113} no explicada per una altra etiologia.

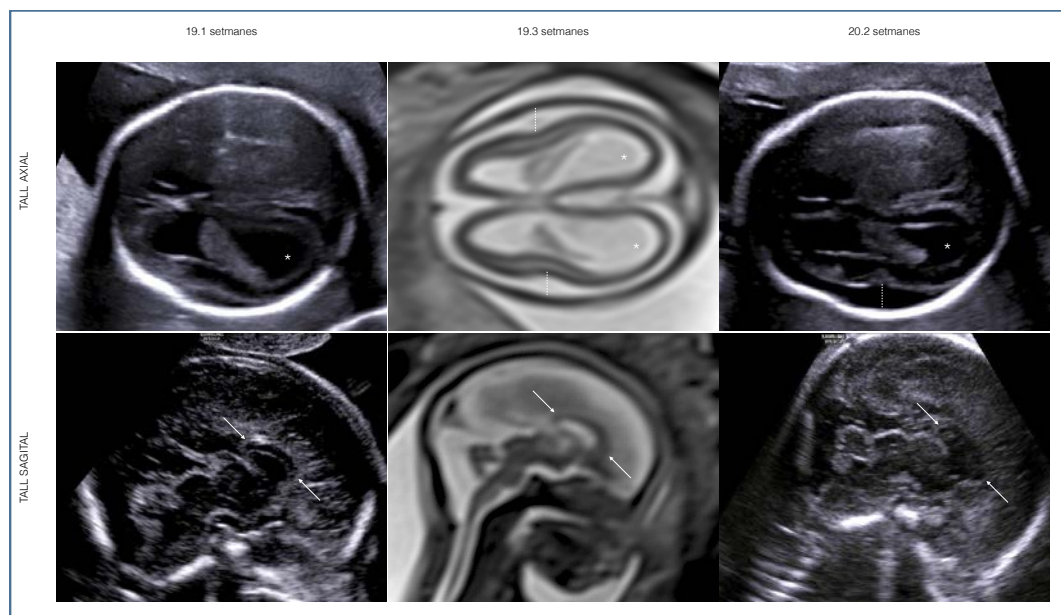


Figura 3. Ecografia i RM a les 19 setmanes de gestació de fetus afecte de ZCS. Ventriculomegàlia lleu (asterisc) amb augment dels espais subaracnoïdals (línia puntejada) i escurçament del cos callós (fletxes).

El diagnòstic de microcefàlia severa comporta no només un perímetre cefàlic disminuït, sinó una desproporció marcada entre la cara i la calota, amb atròfia cerebral i anomalies de SNC.¹¹⁴ La definició de -3DE té major significat clínic en tant que pitjor pronòstic per les anomalies de SNC que implica.^{115,116} El pronòstic empitjora segons la mida de la calota: entre -2 i -3DE el risc de retard mental és 11%, mentre que de -3 a -4DE el risc augmenta al 50% i per sota de -4DE el risc s'acosta al 100%.¹¹⁷ Un meta-anàlisi de 2016 conclou que ecografia prenatal té major valor predictiu negatiu que positiu en el diagnòstic de microcefàlia, i la sensibilitat i especificitat augmenten a a partir de -4DS.¹⁰⁷

La presència d'anomalies de SNC es correlaciona amb la severitat de la microcefàlia i afecta negativament al pronòstic d'aquests nadons.

Taula 4. Causes de microcefàlia.

Microcefàlia prenatal	Microcefàlia postnatal
Genètica	Genètica
<ul style="list-style-type: none"> - Microcefàlia aïllada (AD, AR, lligada a l'X) - Malalties monogèniques - Anomalies cromosòmiques (trisomia 21, 13, 18) - Síndromes de Microdeleció 	<ul style="list-style-type: none"> - Errors congènits del metabolisme - Malalties monogèniques - Síndromes de microdeleció
Adquirida	Adquirida
<ul style="list-style-type: none"> - Lesions disruptives (infart, òbit d'un bessó monocorial) - Infeccions (TORCH, Zika, VIH) - Teratògens (alcohol, radiacions, diabetis mal controlada...) - Estats carencials materns (dèficit de folats, malnutrició, hipotiroidisme...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesions disruptives (infart...) - Infeccions bacterianes / víriques - Toxines - Estats carencials (malnutrició, hipotiroidisme...)

Adaptat de Abuelo D.¹¹⁸ i Ashwal S.¹⁰⁹

Lesions oculars

S'han reportat lesions oculars en nadons afectes d'infecció per ZIKV amb o sense alteració neurològica, les més freqüents a nivell de màcula i retina.¹¹⁹ S'ha publicat una sèrie de 29 nadons amb microcefàlia,¹²⁰ fills de mares amb sospita infecció per Zika durant la gestació, en el que 10 tenien anomalies oculars (34.5%). Les anomalies més freqüents van ser: atròfia corio-retinal i anomalies del nervi òptic. Una altra sèrie amb 22 nadons estudiats informa de més troballes oculars amb diferències significatives respecte al grup control quan la infecció materna es produeix en el primer trimestre i en nadons amb menor perímetre cefàlic.¹²¹

Tot i que aquestes lesions són més freqüents en cas d'anomalia del SNC, també s'han trobat en nadons amb infecció per Zika sense altra simptomatologia, pel que es recomana el cribratge oftalmològic en tots els casos d'infecció per ZIKV.¹²²

Amb tot, les lesions oculars no són exclusives de fetus / nadons. S'han reportat casos d'afectació ocular en adults, amb o sense relació amb simptomatologia neurològica.¹²³

1.6.4. PARTICULARITATS DEL DIAGNÒSTIC DURANT LA GESTACIÓ

Els criteris pel diagnòstic d'infecció per ZIKV durant la gestació son els mateixos que per la població no gestant. La positivitat de ZIKV RT-PCR en líquid amniòtic o restes avortives, tot i l'absència de positivitat en sèrum i/o proves serològiques, és diagnòstica d'infecció.

1.6.4.1. Estudi de la infecció per virus Zika en líquid amniòtic

L'amniocentesi és una tècnica invasiva que permet l'obtenció de líquid amniòtic. En el cas del virus del Zika es desconeix el moment òptim per realitzar la tècnica.⁷⁰ Basant-se en altres infeccions congènites com el Citomegalovirus, es recomana realitzar-la almenys 5 setmanes des de la sospita d'infecció i sempre després de les 15 setmanes d'embaràs.

La recomanació d'amniocentesi en gestants amb RT-PCR pel virus positiva en sèrum no està clara. Nombroses publicacions han identificat partícules de ZIKV en líquid amniòtic;^{3,15, 94,124,125,126} tot i així, a dia d'avui es desconeixen la sensibilitat, especificitat i valor predictiu i negatiu de la RT-PCR en líquid amniòtic.⁶⁶ Tampoc es coneix si la presència del virus és marcador d'infecció i/o d'afectació fetal.

Alguns autors han observat que la presència del virus en líquid amniòtic és transitòria,^{127,128} de manera que la troballa de partícules virals de ZIKV en líquid amniòtic en un fetus amb anomalies de SNC en absència de qualsevol altre causa, és diagnòstica d'infecció congènita per virus Zika, però l'absència de virus en líquid amniòtic no descarta la infecció.⁷⁰

2. JUSTIFICACIÓ

2. JUSTIFICACIÓ

La infecció per virus del Zika és una infecció emergent que s'ha relacionat amb malformacions fetals greus, pel que pot tenir un impacte potencial en les gestants infectades.

Les taxes de immigració al nostre territori de població de Centre i Sud-Amèrica, l'absència d'immunitat prèvia i la presència del vector *Aedes albopictus* a Catalunya fan possible la infecció al nostre territori i inclús la transmissió autòctona del virus.

La falta de coneixements previs respecte la infecció i les conseqüències de la transmissió vertical justifiquen la investigació de la relació virus Zika - gestació.

3. HIPÒTESI

3. HIPÒTESI

La infecció per virus del Zika durant el primer trimestre de l'embaràs és causa de malformacions fetals greus.

4. OBJECTIUS

4. OBJECTIUS

4.1. OBJECTIU PRINCIPAL

Establir la taxa de transmissió vertical de la infecció per virus del Zika en un hospital universitari de tercer nivell a Barcelona.

4.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

- Conèixer la taxa d'infecció i afectació fetal per virus Zika
- Conèixer el trimestre de major risc de transmissió vertical durant la gestació
- Conèixer el risc de mal resultat perinatal
- Descriure la infecció congènita per virus Zika
 - Descriure les troballes ecogràfiques suggestives de síndrome congènita per virus Zika
 - Descriure l'evolució i pronòstic de la infecció fetal
 - Establir hipòtesis sobre el paper de la virèmia persistent durant la gestació
 - Descriure el paper del líquid amniòtic en el diagnòstic de la infecció congènita per virus Zika
- Descriure el seguiment de gestants infectades per virus Zika i dels seus fetus

5. PACIENTS I MÈTODE

5. PACIENTS I MÈTODE

5.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Estudi prospectiu de cohorts, longitudinal i observacional.

5.1.1. POBLACIÓ A ESTUDI

Gestants amb vincle epidemiològic amb zona de risc de virus Zika i estudi analític positiu per virus Zika a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. L'antecedent d'infecció clínica (simptomàtica) no es va considerar criteri necessari d'inclusió a l'estudi.

Definició de cas:

Cas confirmat:

- RNA o antigen de ZIKA virus en mostres biològiques (sèrum, saliva, teixits, orina...)

Cas probable:

- Anticossos IgM anti-ZIKV (sense signes d'infecció per altres flavivirus) + vincle epidemiològic
- Anticossos IgG anti-ZIKV positius + prova de neutralització per reducció en placa positiva per ZIKV

Mida mostral

Al no conèixer la taxa de transmissió vertical ni la incidència de malaltia congènita, es va decidir incloure tots els casos que complien els criteris d'inclusió.

5.1.2. DURADA DE L'ESTUDI

Es van incloure gestants amb diagnòstic de infecció i part entre gener 2016 i setembre 2017.

5.1.3. MOSTRES DE L'ESTUDI

Gestant:

- ZIKV RT-PCR en sèrum i orina al moment del diagnòstic i mensualment fins a la negativització en cas que siguin positives (cas confirmat)
- ZIKV IgM/IgG al moment del diagnòstic i mensualment (cas confirmat i cas probable)
- DENV i CHKV IgM/IgG al moment del diagnòstic (cas confirmat i cas probable)
- ZIKV RT-PCR en líquid amniòtic (cas confirmat i cas probable)
- Exsudat vaginal / endocervical i rentat vaginal en cas de RT-PCR positiva en líquid amniòtic
- ZIKV RT-PCR en sèrum i orina al moment del part (cas confirmat i cas probable)
- ZIKV RT-PCR en placentaⁱⁱ al moment del part (cas confirmat i cas probable)
- Estudi histopatològic (biòpsia) de placenta
- ZIKV RT-PCR en llet materna durant el postpart immediat (cas confirmat i cas probable)

ⁱⁱL'obtenció de mostra de sang de cordó es va considerar que no aportava beneficis en fer-se l'estudi serològic del nadó durant les primeres 48 hores de vida.

Fetus (material de necròpsia producte d'interrupció de la gestació o òbit fetal amb o sense sospita d'infecció congènita i vincle epidemiològic de risc):

- Estudi necròpsic
- Estudi histopatològic i RT-PCR de placenta
- ZIKV RT-PCR en cervell, fetge, melsa, pulmons, ronyons i teixit ocular

Nadó:

- ZIKV RT-PCR en sèrum i orina durant les primeres 48 hores de vida
- ZIKV IgM/IgG durant les primeres 48 hores de vida

5.1.4. RECOLLIDA DE DADES

Es van recollir dades demogràfiques de la gestant, dades dels estudis de laboratori i els estudis d'imatge i resultats perinatals. Aquestes dades van ser anonimitzades i incloses en una base de dades electrònica que va ser dissenyada per aquest fi (REDCap® <https://projectredcap.org/>).

La informació de la identitat de les pacients es va considerar confidencial a tots els efectes; les dades de les pacients es van vincular a un codi numèric de manera que només l'investigador pot associar-les a la pacient o nadó.

5.1.4.1. Variables de l'estudi

Variables epidemiològiques

Comunitat autònoma, hospital, edat, ètnia, lloc de naixement, domicili, dia inici del viatge, dia retorn, llocs, aparició de símptomes: dia d'inici, dia resolució, símptomes (febre, erupció cutània, artràlgies, hiperèmia conjuntival, Sd. Guillain-Barré, símptomes neurològics focals, altres).

Variables de gestació

Paritat, únic / múltiple, data d'última regla, edat gestacional. Finalització: ILE (dia, EG), avortament / òbit espontani (dia, EG), part (dia, EG). Inici: espontani, induït. Hores d'amniorrexi. Tipus de part (eutòcic, distòcic, cesària electiva, cesària de recurs). Pes de la placenta.

Variables de laboratori

Hemograma: Hemoglobina, Hematòcrit; Plaquetes, Leucòcits (Neutròfils, limfòcits). Bioquímica: proteïna C reactiva, lactat deshidrogenasa. Serologies: *Toxoplasma gondii*, Rubèola, VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, Lues, CMV, Virus Herpes Simple.

Variables d'infecció per ZIKV

Dia del diagnòstic ZIKV, EG. Serologies: data, IgG, IgM, anticossos neutralitzants. RT-PCR en sang, orina, líquid amniòtic, LCR. RNA-ZIKV en sang, líquid amniòtic, placenta, sang fetal, orina.

Variables d'estudi per imatge

Ecografia:

- Ecografia primer trimestre: data, EG, CRL, TN, alteracions del SNC, òbit fetal.
- Ecografia segon trimestre: data, EG, DBP, CC, CA, LF; Alteracions del SNC, altres alteracions (líquid amniòtic, cardíques, restricció del creixement, hepatosplenomegàlia, hiperrefringència intestinal), òbit fetal.
- Ecografia tercer trimestre: data, EG, DBP, CC, CA, LF, pes fetal estimat; Alteracions del SNC, altres alteracions (líquid amniòtic, cardíques, restricció del creixement, hepatosplenomegàlia, hiperrefringència intestinal), òbit fetal.
- Neurosonografia: data, EG, desviació de línia mitjana, còvum del septe pel·lúcid, banya anterior, banya posterior, quist plexes coroides, microcefàlia, atròfia cortical, hipoplàsia cerebel, disgenèsia cos callós, lissencefàlia, hidrocefàlia, calcificacions (parenquimatoses,

cerebel, ganglis basals, periventriculars), ventriculomegàlia, mida cisterna magna i cerebel, vasculopatia lenticuloestriatal, lesions isquèmiques.

Ressonància magnètica:

- Fetus: data, EG, microcefàlia, atròfia cortical, hipoplàsia cerebel, disgenèsia de cos callós, lissencefàlia, hidrocefàlia, calcificacions (parenquimatoses, cerebel, ganglis basals, periventriculars), ventriculomegàlia, cisterna magna, vasculopatia lenticuloestriatal, lesions isquèmiques.
- Nadó: data, edat, microcefàlia, atròfia cortical, hipoplàsia cerebel, disgenèsia cos callós, lissencefàlia, hidrocefàlia, calcificacions (parenquimatoses, cerebel, ganglis de la base, periventriculars), ventriculomegàlia, mida cisterna magna, vasculopatia lenticuloestriatal, lesions isquèmiques. Variables oftalmològiques: Alteració retinal, hipoplàsia del nervi òptic, coloboma, subluxació lenticular.

Variables de seguiment neonatal

- Al naixement: data de naixement, EG, pes, talla, perímetre cranial, sexe, Apgar, pH cordó.
- Visita als 6, 12 i 18 mesos: pèrdua d'audició (> 25 decibels), perímetre cranial, parèsia, espasticitat, convulsions, alteracions visuals), índex de desenvolupament motor i mental (Escala de Bayley).

Variables anatomopatològiques

- Estudi anatomopatològic de cervell, medul·la espinal, múscul esquelètic, fetge, pulmó, melsa, placenta, membranes fetals i cordó umbilical.

5.1.5. ANÀLISI ESTADÍSTIC

Es va realitzar una anàlisi descriptiva calculant mitjanes i rangs interquartils (IQR) per a variables quantitatives i freqüències absolutes i percentatges per a variables categòriques. Per comparar les variables contínues, es va utilitzar la prova *U de Mann-Whitney* i, per a

variables categòriques, es va utilitzar la prova de Chi-quadrat o la prova de Fisher. Les anàlisis estadístiques es van realitzar utilitzant el paquet estadístic SPSS® 19.0 (IBM Company SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois. USA). El significat estadístic es va acceptar amb $p < 0.05$.

5.1.6. TÈCNIQUES DE LABORATORI

Els estudis analítics del virus Zika es van fer al Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

La detecció de RNA del virus Zika en sèrum i orina es va fer els primers 21 dies després de la clínica o durant les 8 setmanes després del contacte epidemiològic. Posteriorment només es va realitzar estudi serològic. En cas de mostres d'altres localitzacions (líquid amniòtic, placenta, llet materna) es va realitzar la detecció del virus per RT-PCR.

La virèmia persistent es va definir com la ZIKV RT-PCR positiva en sèrum més enllà de 14 dies.

La detecció del RNA del virus es va fer mitjançant una PCR a temps real específica (*RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit 1.0, Altona Diagnostics, Hamburg, Alemanya*). L'amplificació dels cicles llinar (Ct) es va utilitzar com a mesura indirecta de la càrrega viral.

L'estudi serològic específic d'IgM i IgG enfront virus Zika, Dengue i Chikungunya es va fer mitjançant tests d'immunofluorescència indirecta (IF, *Arboviral fever Mosaic, Euroimmun, Alemanya*).

La detecció d'anticossos neutralitzants enfront el virus del Zika es va fer mitjançant proves de neutralització en placa, amb un valor de tall del 90%.

Estudi filogenètic

L'estudi filogenètic del virus Zika es va realitzar al Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Per determinar el llinatge del virus es va analitzar una seqüència parcial del gen NS5 utilitzant MEGA v5.2^{129,130} a partir de mostres confirmades per RT-PCR, juntament amb seqüències recents d'estudis epidemiològics moleculars previs disponibles a *GenBank*

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). Els models moleculars evolutius de substitució de nucleòtids es van adaptar a les aliniacions de seqüència múltiple utilitzant anàlisis evolutives realitzades a MEGA v5.2.

L'arbre filogenètic (Figura 6) es va construir utilitzant un mètode de similitud que es va implementar a MEGA v5.2 amb el model evolutiu amb la puntuació més baixa de l'escala baiesiana. La precisió topològica de l'arbre filogenètic es va avaluar mitjançant el mètode *bootstrap* (1000 replicats).

5.1.7. AMNIOCENTESI

L'amniocentesi es va realitzar a la Unitat de Medicina Fetal, del Servei d'Obstetrícia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

L'amniocentesi es va oferir a totes les gestants en seguiment per infecció materna per virus Zika. En tots els casos que es va realitzar, es va cursar RT-PCR per virus Zika i infeccions TORCH (*Toxoplasma gondii*, Rubèola, Citomegalovirus, Herpes simple I i II, i Parvovirus B19). En els casos de malformació fetal es va cursar també l'estudi genètic, mentre que en els casos sense aparent afectació fetal es va guardar l'ADN per poder-lo analitzar posteriorment en cas de necessitat.

De forma empírica, i tenint en compte el comportament d'altres virus neuròtrofs amb història natural coneguda, l'amniocentesi es va realitzar com a mínim cinc setmanes després de la RT-PCR positiva o del primer cribratge positiu en dones asimptomàtiques i sempre després de les 18 setmanes de gestació.¹³¹ En els casos de malformació, l'amniocentesi es va fer al moment del diagnòstic.

L'anàlisi del líquid amniòtic es va fer mitjançant RT-PCR que permet l'amplificació d'un fragment genètic comú pel gènere *Flavivirus* (*panflavivirus*).¹³²

Estudis genètics

L'anàlisi genètic es va fer al Servei de Genètica i Medicina Molecular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

L'extracció de l'ADN en cèl·lules no cultivades es va fer amb el *kit Puregene DNA Purification kit (Gentra Systems, Minneapolis, EUA)*. En cas de no obtenir un volum adequat d'ADN per l'anàlisi, l'ADN es va extreure de cèl·lules cultivades.

El microarray es va realitzar mitjançant *8x60K Agilent G4827A CGH ISCA v2 array (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)*.

5.1.8. TÈCNIQUES D'IMATGE

Ecografia obstètrica

Els controls ecogràfics de les gestants incloses a l'estudi es van fer a la Unitat de Medicina Fetal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron amb una periodicitat mensual. En cada estudi es va realitzar una valoració morfològica detallada, amb presa de biometries, estudi de Doppler feto-matern i estudi avançat del sistema nerviós central (neurosonografia).

Les ecografies es van fer amb ecògrafs *Samsung UGEO WS80 ELITE Ultrasound (Samsung Electronics Iberia® S.A.U, HME Health and Medical equipment)* i *Voluson E8 (General Electric Healthcare Espanya®)*.

Ressonància magnètica

La ressonància magnètica es va fer al Servei de Radiologia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron durant el tercer trimestre de la gestació, com a complement de l'ecografia en l'estudi avançat del sistema nerviós central.

Es va realitzar mitjançant un escàner 1.5T MRI (*Avanto, Siemens, Erlangen, Alemanya*), amb adquisicions potenciades en T2 en els plànols axial, coronal i sagital del cap del fetus, amb seqüències *half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE)*, així com imatges *gradient-echo T2W (T2*), T1W i DW* (difusió) en el plànol axial.

5.1.9. ESTUDI HISTOPATOLÒGIC

L'estudi anatomopatològic i histopatològic dels fetus i placentes es va fer al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Estudi necròpsic

- Examen extern del fetus, dissecció i estudi macroscòpic dels òrgans.
- Recollida de mostres representatives de tots els teixits:
 - Estudi neuropatològic del cervell i la medul·la: estudi macroscòpic i presa de mostres. Estudi immunohistoquímic en seccions representatives del sistema nerviós central.
 - Tinció amb hematoxilina-eosina de les mostres incloses en parafina per a estudi microscòpic convencional.
 - Mostra de múscul esquelètic procedent del quàdriceps: estudi histològic per microscopi òptic.
 - Mostra de cervell, medul·la espinal, múscul esquelètic, fetge, pulmó, melsa, placenta, membranes fetals i cordó umbilical, per enviar en fresc al servei de Microbiologia per a estudi virològic.
 - Mostra de cervell, medul·la espinal, múscul esquelètic, fetge, pulmó, melsa, placenta, membranes fetals i cordó umbilical per guardar congelats a -80°C .

Estudi de placenta

- Examen extern, dissecció i estudi macroscòpic i microscòpic de la placenta.
- Presa de mostres.

Microscòpia electrònica

Estudi de mostres en fresc de l'encèfal i placenta. Talls ultrafins de 40-60 nm, per identificar partícules víriques esfèriques d'entre 42-54 nm, morfològicament característiques dels virus de la família *Flaviviridae*, mitjançant l'anàlisi ultra-estructural, amb microscopi electrònic de transmissió (*TEM JEOL model JEM1011*).

5.2. PROTOCOL DE SEGUIMENT DURANT L'EMBARÀS

El protocol de seguiment del binomi mare-fetus durant la gestació va ser el·laborat al gener-febren del 2016, en col·laboració amb l'Agència Catalana de Salut Pública.¹³³

El protocol distingeix el cribratge de la infecció en gestants amb vincle epidemiològic, el seguiment de les gestants amb infecció confirmada o probable, i el seguiment dels fetus amb infecció pel virus:

5.2.1. MANEIG DE LA GESTANT PROCEDENT D'ÀREES ENDÈMIQUES DE VIRUS ZIKA

Les gestants amb vincle epidemiològic són referides a la Clínica d'infeccions Materno-Fetals de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, on es realitzen les determinacions pertinents:

a. Gestant simptomàtica, entre 5 dies i 21 dies de clínica compatible amb la infecció:

- Determinació de ZIKV RT-PCR en sang i orina
- Determinació de IgG i IgM per a virus Zika i Dengue
- Determinació d'anticossos neutralitzants (si IgM / IgG positiva per ZIKV)

b. Gestant simptomàtica, amb més de 21 dies des de l'inici de la clínica:

- Determinació IgG i IgM per a virus Zika i Dengue
- Determinació d'anticossos neutralitzants (si IgM / IgG positiva per ZIKV)

c. Gestant asimptomàtica:

- Determinació IgG i IgM per a virus Zika (cal esperar mínim 15 dies des del retorn del viatge)
- Determinació d'anticossos neutralitzants (si IgM / IgG positiva per ZIKV)

Davant la positivitat per a virus Zika, es realitza el control de la resta de l'embaràs a la Unitat de Medicina Materno-fetal.

5.2.2. MANEIG DE LA INFECCIÓ MATERNA PER VIRUS DEL ZIKA

a. Gestant amb confirmació analítica d'infecció per virus Zika (CAS CONFIRMAT):

- Seguiment analític mensual: RT-PCR en sang i orina, serologies IgM/IgG Zika
- Oferir amniocentesi: estudi d'infeccions TORCH, PCR-ZIKV i estudi genètic
- Seguiment ecogràfic mensual: Biometries / Doppler feto-matern / Neurosonografia
- Oferir ressonància magnètica fetal a les 34-36 setmanes
- Part a centre de nivell III

b. Gestant amb sospita analítica d'infecció per virus Zika (CAS PROBABLE):

- Seguiment analític mensual: serologies IgM/IgG Zika
- Oferir amniocentesi:ⁱⁱⁱ estudi d'infeccions TORCH, PCR-ZIKV i estudi genètic
- Seguiment ecogràfic mensual: Biometries / Doppler feto-matern / Neurosonografia
- Oferir ressonància magnètica fetal a les 34-36 setmanes
- Part a centre de nivell III

c. Dona amb avortament espontani o òbit fetal i antecedent de viatge a zona endèmica durant la gestació:

- Estudi analític matern: RT-PCR en sang i orina, serologies IgM/IgG Zika
- Estudi analític i anatomopatològic de placenta, cordó umbilical i restes ovulars / fetals

5.2.3. MANEIG DE LA INFECCIÓ FETAL PER VIRUS DEL ZIKA

a. Fetus amb sospita d'infecció per virus Zika:

- Oferir amniocentesi: estudi d'infeccions TORCH, PCR-ZIKV i estudi genètic
- Seguiment ecogràfic mensual: Biometries / Doppler feto-matern / Neurosonografia

ⁱⁱⁱ Després del primer any, hi va haver un canvi en el protocol pel qual a les gestants no confirmades (casos probables) ja no se'ls oferia amniocentesi ni ressonància magnètica en tercer trimestre, en veure que la baixa probabilitat de troballes patològiques quan la ecografia era normal no justificava la realització d'ambdues tècniques.

- Oferir ressonància magnètica fetal a les 32 setmanes (o abans segons la conducta obstètrica)

b. Fetus afecte de virus Zika (amb confirmació per RT-PCR positiva en líquid amniòtic):

- Seguiment ecogràfic mensual: Biometries / Doppler feto-matern / Neurosonografia
- Ressonància magnètica de sistema nerviós fetal (individualitzar el moment de la RM en funció de les troballes i la conducta obstètrica)
- Oferir interrupció de la gestació d'acord als criteris de la Llei orgànica 2/2010 del 3 de març^{iv}
- Part a centre de nivell III

c. Fetus producte d'interrupció de la gestació:

- Estudi analític i anatomopatològic de placenta, cordó umbilical i restes ovulars / fetals
- Estudi anatomopatològic de teixits fetals (cervell, fetge, melsa, múscul, ronyons i pulmons)

5.2.4. MANEIG INTRAPART

La via del part es determinarà segons les condicions obstètriques.

No cal prendre mesures específiques durant el treball de part ni en el moment del part.

No es contraindica la lactància materna.

Mostres a recollir

- Estudi analític matern: RT-PCR en sang i orina, serologies IgM/IgG Zika
- Estudi analític (RT-PCR) i histopatològic de placenta i restes ovulars / fetals

^{iv} La llei espanyola permet la interrupció de la gestació per causes mèdiques quan es detecti en el fetus una malaltia extremadament greu i incurable en el moment del diagnòstic i així ho confirmi un comitè clínic (article 15.c i 16 de la Llei orgànica 2/2010 de 3 de març). Segons la llei espanyola es pot oferir la interrupció de la gestació davant del diagnòstic d'afectació fetal severa amb independència de la confirmació analítica en líquid amniòtic.

5.2.5. MANEIG DEL NADÓ

El seguiment dels nadons es realitza a la Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències pediàtriques als 15 dies, 30 dies, 4, 9, 12, 18 i 24 mesos.

Exploracions a realitzar

- Exploració física completa, pes, talla i perímetre cefàlic
- Hemograma, funció hepàtica
- Ecografia transfontanel·lar. Si hi ha alteracions a l'examen físic i/o simptomatologia neurològica i/o alteracions a la neuroimatge, realitzar a més una ressonància magnètica i un electroencefalograma (al naixement, 6 i 12 mesos)
- Potencials auditius de tronc cerebral (als 6 i 12 mesos)
- Fons d'ull (als 6 i 12 mesos)

Mostres a recollir

- ZIKV RT-PCR en sèrum i orina durant les primeres 48 hores de vida
- ZIKV IgM / IgG durant les primeres 48 hores, 4, 9 i 12 mesos
- DENV IgG / IgM durant les primeres 48 hores, 4, 9 i 12 mesos

5.3. PRINCIPIS ÈTICS

L'estudi va rebre l'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

L'estudi compleix amb la *Llei 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal* que requereix que les dades siguin les necessàries per cobrir la finalitat de l'estudi; en cap dels informes de l'estudi apareixen noms, i la identitat de les participants no serà revelada excepte pel compliment de l'estudi, o en cas d'urgència mèdica o requeriment legal.

5.4. FONTS DE FINANÇAMENT

No s'ha disposat de finançament per la realització de l'estudi.

L'any 2016 es va demanar una ajuda del *Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III* per un estudi multicèntric a nivell de l'estat espanyol, que hauria permès tenir una mostra major i més representativa dels casos importats, però va ser denegada.

5.5. CONFLICTE D'INTERESSOS

Cap.

6. RESULTATS

6. RESULTATS

Entre el gener de 2016 i el setembre de 2017, 254 gestants van ser cribrades per ZIKV a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, Catalunya). En setanta-dos casos es va fer un diagnòstic d'infecció per virus Zika (72/254, 28.3%). Deu dones (13.9%) es van identificar com a casos confirmats (RT-PCR positiva en sèrum positiu i / o orina) i 62 casos (86.1%) es van identificar com a probables (ZIKV-IgM positiva o ZIKV-IgG i PRNT positiva o indeterminada) (Figura 4).

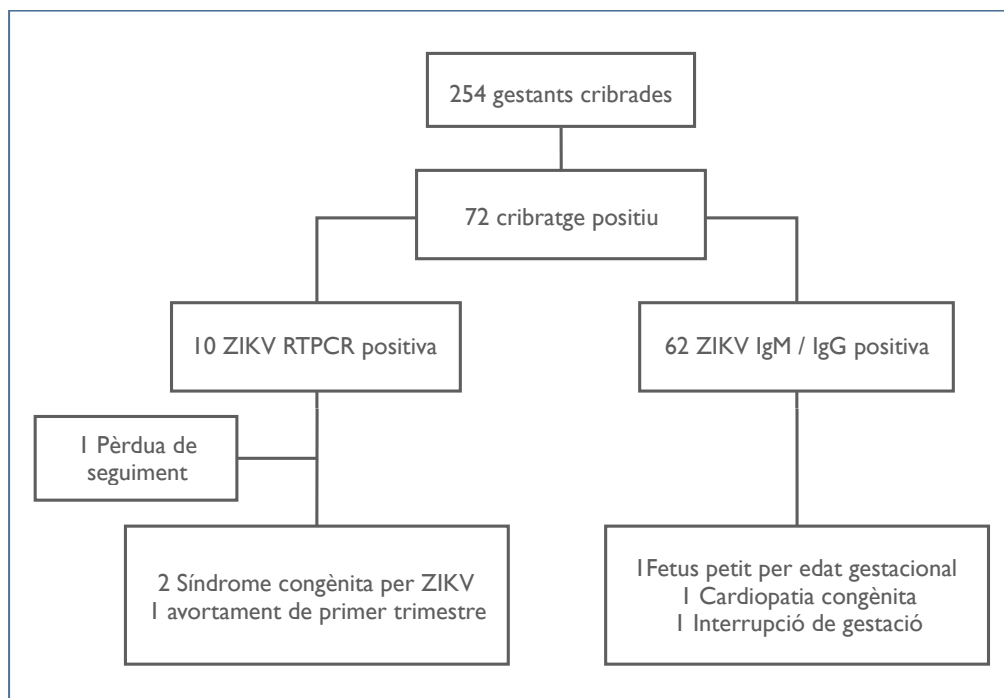


Figura 4. Pacients incloses a l'estudi.

La taxa global de mal resultat perinatal en dones amb cribratge per virus Zika positiu durant l'embaràs va ser del 4.2% (3/72). La taxa global de mal resultat perinatal entre els casos confirmats va ser del 33% (3/9), mentre que no hi va haver resultats perinatals adversos relacionats amb el virus Zika en el grup d'infecció probable (p=0.001) (Taula 5). Entre els nou casos confirmats amb seguiment complet, la taxa d'infecció i malaltia congènita va ser del 22% (2/9) i la taxa d'avortament espontani en el primer trimestre va ser de l'11% (1/9). No hi va haver casos de diagnòstic postnatal o fetus amb infecció sense lesió, pel que la taxa de transmissió vertical en dones amb infecció confirmada és del 33%.

Un cas amb ZIKV RT-PCR positiu es va perdre pel seguiment. L'edat mitjana de gestació a la infecció per ZIKV entre els casos confirmats amb mal resultat perinatal va ser de 11.4 setmanes (IQR 8.14 - 14) mentre que en el grup de casos confirmats sense mal resultat perinatal l'edat gestacional mitjana a la infecció va ser les 22.6 setmanes (16.0 - 26.6) (p=0.071).

Taula 5. Resultat perinatal global.

	TOTAL	INFECCIÓ CONFIRMADA	INFECCIÓ PROBABLE	P
	(n = 72)	(n = 10)	(n = 62)	
Taxa global de mal resultat perinatal (%)	3 (4.2%)	3 (33.3%)	0	0.001
Taxa de malaltia congènita (%)	2 (2.8%)	2/9 (22%)	0	0.001
Taxa d'avortament espontani (<12 setmanes) (%)	1 (1.4%)	1/9 (11%)	0	0.001
Edat gestacional mitjana al diagnòstic (setmanes)	19.42 (IQR 13.46-27.11)	18.5 (IQR 11.39-24.71)	19.42 (IQR 13.36-28.18)	0.439

6.1. CARACTERÍSTIQUES DEMOGRÀFIQUES

L'edat materna mitjana al diagnòstic va ser de 28.48 anys (IQR 23.18 - 32.21 anys) i el 43% era la primera gestació (31/72). L'edat gestacional mitjana al diagnòstic de ZIKV va ser de 19.42 setmanes (IQR 13.46-27.11 setmanes), amb 16 (22.2%), 42 (58.3%) i 14 (19.5%) dones infectades en el primer, segon i tercer trimestres, respectivament (p=0.241). Cap dels casos confirmats va ser diagnosticat en el tercer trimestre de l'embaràs.

Taula 6. Característiques demogràfiques de les gestants incloses a l'estudi.

	TOTAL	INFECCIÓ CONFIRMADA	INFECCIÓ PROBABLE	P
	(n = 72)	(n = 10)	(n = 62)	
Edat materna mitjana al diagnòstic (anys)	28.48 (IQR 23.18-32.21)	28.69 (IQR 22.74-36.48)	28.25 (IQR 23.10-32.11)	0.563
Trimestre al diagnòstic de infecció				
1er trimestre (1-12 setmanes) (n, %)	16 (22.2%)	3 (30%)	13 (21%)	0.241
2on trimestre (13-28 setmanes) (n, %)	42 (58.3%)	7 (70%)	35 (56.4%)	
3er trimestre (29-41 setmanes) (n, %)	14 (19.5%)	0	14 (22.6%)	
Edat gestacional mitjana a l'inici de símptomes (setmanes)	19.42 (IQR 15.57-27.14)	19.28 (IQR 11.42-28.28)	19.42 (IQR 13.42-27)	0.480
Síntomatologia reportada (sí / no)				
Sí (n, %)	25 (34.7%)	9 (90%)	16 (25.8%)	0.001
No (n, %)	47 (65.3%)	1 (10%)	46 (74.2%)	
Tipus de símptomatologia				
Erupció cutània	21 (84.0%)	7 (87.5%)	14 (82.4%)	0.999
Febre	15 (65.2%)	6 (85.7%)	9 (56.3%)	0.345
Artràlgies	12 (60%)	3 (42.9%)	9 (69.2%)	0.356
Hiperèmia conjuntival	4 (20%)	2 (28.6%)	2 (15.4%)	0.587
País d'exposició				
República Dominicana	26 (31.1%)	4 (40%)	22 (35.5%)	0.507
Hondures	15 (20.8%)	1 (10%)	14 (22.6%)	
Colòmbia	8 (11.1%)	3 (30%)	5 (8.1%)	
Vençuela	7 (9.7%)	0	7 (11.3%)	
Bolívia	6 (8.3%)	1 (10%)	5 (8.1%)	
Equador	6 (8.3%)	1 (10%)	5 (8.1%)	
El Salvador	3 (4.2%)	0	3 (4.8%)	
Perú	1 (1.4%)	0	1 (1.6%)	

Vint-i-cinc dones (34.7%) van explicar símptomatologia compatible amb la malaltia del virus Zika i 47 van estar asimptomàtiques (65.3%). El 90% de les dones del grup d'infecció confirmada van informar de símptomes suggestius d'infecció per ZIKV, mentre que només un 25.8% en el grup probable ($p=0.001$). Entre les dones simptomàtiques, l'edat gestacional mitjana a l'inici dels símptomes de ZIKV va ser de 19.42 setmanes (IQR 15.57 - 27.14 setmanes) i l'erupció cutània (21 casos, 84%) i la febre (15 casos, 62.5%) van ser els símptomes més freqüentment observats en ambdós grups.

Els principals països d'exposició a ZIKV van ser: República Dominicana (26/72, 31.1%), Hondures (15/72, 20.8%), Colòmbia (8/72, 11.1%) i Veneçuela (7/72, 9.7%). Si bé no hi va haver diferències entre els grups, en el grup d'infecció confirmada els països amb major risc d'infecció van ser República Dominicana (40%) i Colòmbia (30%), mentre que en el grup d'infecció probable els països més prevalents van ser República Dominicana (35.5%) i Hondures (22.6%).

6.2. ESTUDIS DE LABORATORI

La determinació de RT-PCR en sèrum i /o orina es va realitzar a 66 gestants, de les quals 10 (15%) van ser positives i 55 (83%) negatives. Totes les dones amb infecció confirmada van presentar RT-PCR per ZIKV positiva en sèrum (10/72, 13.8%) i tres van ser positives per RT-PCR en sèrum i en orina (3/10, 30%). No hi va haver casos de ZIKV RT-PCR positiu en l'orina quan el sèrum era negatiu. La taula 7 resumeix els resultats de laboratori de les gestants incloses a l'estudi.

Entre els 62 casos probables, 6 van presentar ZIKV-IgM positiva i PRNT positiva. De les dones amb ZIKV-IgG positiva i ZIKV-IgM negativa (56 casos), el 46.4% (26/56) tenien PRNT positiva contra ZIKV i el 53.6% (30/56) el PRNT va ser indeterminat.

Quaranta vuit i quaranta-sis dones van ser avaluades pel virus del Dengue i Chikungunya respectivament. DENV-IgG va ser positiu en tots els casos excepte una gestant espanyola (47/48, 97.9%) i DENV-IgM va ser positiva en dues dones (4.2%), una en cada grup. CHKV-IgG va ser positiva en 17 casos (37.0%) i no hi va haver casos de CHKV-IgM positiu.

Es va fer cribratge serològic de *Toxoplasma gondii*, virus de la Rubèola, virus de l'Hepatitis B, virus de l'Hepatitis C, Lues i VIH en tots els casos, sense detectar cap infecció activa.

Taula 7. Resultats de laboratori de les gestants incloses a l'estudi.

	TOTAL	INFECCIÓ CONFIRMADA	INFECCIÓ PROBABLE	P
	(n = 72)	(n = 10)	(n = 62)	
ZIKV RT-PCR positiva (n, %)	10 (13.8%)	10 (100%)	0	<0.0001
Ambdós sèrum i orina	3 (4.1%)	3 (30%)	0	
Només sèrum (orina negativa)	7 (9.7%)	7 (70%)	0	<0.0001
Només orina (sèrum negatiu)	0	0	0	
Nº pacients amb virèmia persistent (n, %)	10 (13.8%)	10 (100%)	0	<0.0001
Virèmia persistent mitjana (dies)	61.50 (IQR 35.50-80.75)	61.50 (IQR 35.50-80.75)	0	<0.0001
ZIKV IgM positiva (n, %)	10 (13.8%)	4 (40%)	6 (9.7%)	0.027
Ambdós RT-PCR i IgM +	4 (5.5%)	4 (40%)	0	
Només IgM +	6 (8.3%)	0	6	
PRNT (n, %)	72 (100%)	10 (100%)	62 (100%)	
PRNT positiva	42 (58.3%)	10 (100%)	32 (51.6%)	
PRNT indeterminada	30 (41.7%)	0	30 (49.4%)	
una vegada	4 (5.6%)	0	4 (6.5%)	0.040
dues vegades	21 (29.2%)	0	21 (33.9%)	
> dues vegades	5 (6.9%)	0	5 (8.1%)	
Cribatge de DENV (n, %)	48 (66.6%)	9 (90%)	39 (62.9%)	
Coinfecció per DENV (IgM+)	2 (4.2%)	1 (11.1%)	1 (2.6%)	0.343
DENV IgG +	47 (97.9%)	9 (100%)	38 (97.4%)	0.999
DENV IgG - / IgM -	1 (2.1%)	0	1 (0.02%)	
Cribatge de CHKV (n, %)	46 (63.8%)	10 (100%)	36 (58.06%)	
Coinfecció per CHKV (IgM+)	0	0	0	
CHKV IgG +	17 (37%)	3 (30%)	14 (38.8%)	0.723
AMNIOCENTESI (n, %)	19 (26.4%)	8 (80%)	10 (16.1%)	<0.0001
ZIKV RT-PCR Positiva en líquid amniòtic (n, %)	2/19 (10.5%)	2/8 (25%)	0/10	0.183
Edat gestacional a la tècnica (setmanes)	26.0 (IQR 21.8-30.4)	24.0 (IQR 20.4-29.0)	26.0 (IQR 23.6-32.1)	0.325
ZIKV RT-PCR positiva a placenta (n, %)	2/44 (4.5%)	2/7 (28.6%)	0/37	0.022

6.2.1. ESTUDI DEL LÍQUID AMNIÒTIC

Es va realitzar amniocentesi a 19 dones (26.4%). L'amniocentesi es va realitzar més freqüentment en el grup confirmat que en el grup probable (80% versus 16.1%, $p < 0.0001$). L'edat gestacional mitjana a l'amniocentesi va ser de 26.0 setmanes (IQR 21.8-30.4 setmanes). La RT-PCR per ZIKV en líquid amniòtic va ser positiva en 2 casos (10.5%) (cas 1 i 2, taula 11)^v, tots dos del grup d'infecció confirmada. La detecció d'altres infeccions congènites en líquid amniòtic va resultar negativa i les proves genètiques van ser normals en tots els casos.

En el cas 1 es va realitzar una segona amniocentesi abans del part i la RT-PCR per virus Zika en líquid amniòtic va resultar negativa.

6.2.2. VIRÈMIA PERSISTENT

En tots els casos d'infecció confirmada per virus Zika es van reportar virèmies superiors a 14 dies. La virèmia materna mediana pels casos confirmats va ser de 61.5 dies (IQR 35.50-80.75 dies), amb un màxim de 107 dies des de l'inici de la simptomatologia fins la darrera mostra de ZIKV RT-PCR en sèrum positiva en el cas 1.

En el cas número 1 es va efectuar un anàlisi semi-quantitatiu mitjançant cicles llindar de les mostres de sèrum, orina i líquid amniòtic. Aquest anàlisi va permetre objectivar que (Taula 8):

- La càrrega viral en sèrum es va mantenir estable entre les 11 i les 22 setmanes.
- La càrrega viral en líquid amniòtic a les 19 setmanes de gestació va ser major que en sèrum (sèrum Ct 35 (mediana 33-36) versus líquid amniòtic Ct 28).
- Els títols d'anticossos neutralitzants van anar en augment durant l'embaràs.

^v D'ara endavant ens referirem a "cas 1" per anomenar la gestant amb nadó afecte de ZCS i "cas 2" per anomenar la gestant amb fetus afecte de ZCS que va optar per interrupció de la gestació.

Taula 8. Cas I: evolució dels estudis de laboratori.

Edat gestacional (setmanes)	I I	I 2	I 3+4	I 5+5	I 7+2	I 9+1	I 22+1	I 24+1	I 29+1
ZIKA IgG	+		+	+	+		+	+	+
ZIKA IgM	-		+ / -	+	+		-	-	-
PRNT* (títol)	256	512	1024	1024					
RT-PCR (Ct) sèrum	+ (Ct 35)		+ (Ct 35)	+ (Ct 33)	+ (Ct 35)		+ (Ct 36)	+ (Ct 37.46)	-
RT-PCR orina				-	-		-		
RT-PCR (Ct) líquid amniòtic						+ (Ct 28)			

Cortesia del Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

6.2.3. ESTUDI FILOGENÈTIC

L'estudi filogenètic va demostrar que la seqüència parcial NS5 del virus aïllada a la mostra obtinguda del cas I pertanyia al llinatge asiàtic (Figura 5) amb semblances genètiques a les mostres analitzades en altres països de Sud-Amèrica. L'arbre filogenètic va ser publicat pel nostre grup a la revista *Clinical Microbiology & Infections*.¹²⁸

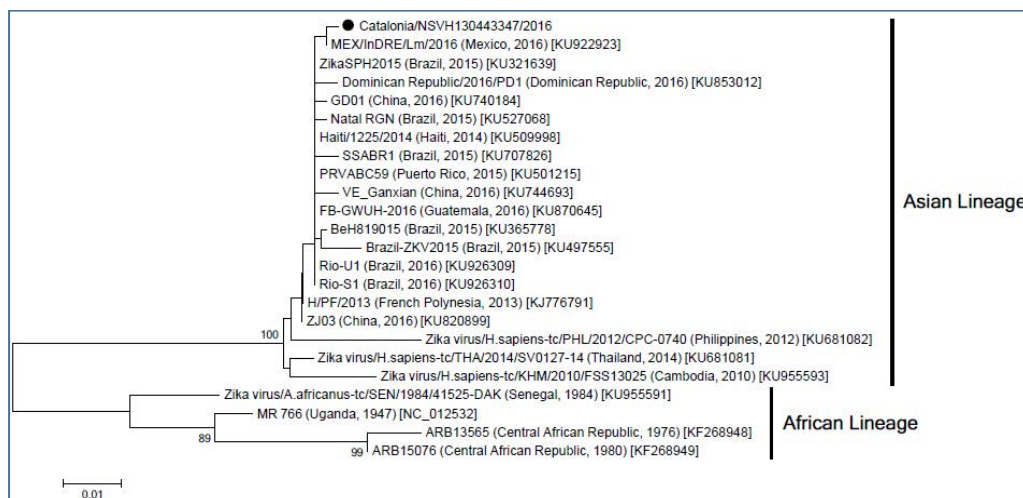


Figura 5. Arbre filogenètic.

Reconstrucció filogenètica de seqüències parcials de codificació ZIKV NS5 (des de la posició de nucleòtids 10088 a 10606 de seqüència homòloga de la branca MR 766 amb número d'accés NC_012532). La seqüència estudiada està marcada amb un punt negre. Cortesia del Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

6.3. PROVES D'IMATGE (ECOGRAFIA I RESSONÀNCIA MAGNÈTICA)

Disposem de dades de l'ecografia del primer trimestre de 30 gestants (30/72, 41.7%). L'edat gestacional mitjana a l'ecografia del primer trimestre va ser de 13 setmanes (IQR 12-13.3 setmanes). No es van identificar malformacions fetals ni anomalies del patró Doppler fetomatern.

L'ecografia del segon trimestre consta per a 51 dones (70.8%). L'edat gestacional mitjana a l'ecografia del segon trimestre va ser de 21 setmanes (IQR 20.1-21.5 setmanes) i la circumferència cefàlica mitjana va ser de 183 mm (IQR 176-192.8 mm). En 48 casos l'ecografia i neurosonografia es van informar com a normals (94.1%). Hi va haver un cas de cardiopatia congènita en el grup d'infecció probable; i dos casos de malformacions cerebrals suggestives de síndrome congènita per virus Zika en el grup d'infecció confirmada ($p=0.004$) (cas 1 i 2, taula 11). El patró Doppler de les artèries uterines es va recollir en 43 dones, sent anòmal en 2 casos, ambdós en el grup d'infecció probable.

Tenim informació de l'ecografia del tercer trimestre de 67 dones (93%). L'edat gestacional mitjana l'ecografia del tercer trimestre va ser de 33.5 setmanes (IQR 32.1-34.3 setmanes) i la circumferència cefàlica mitjana va ser de 304 mm (IQR 293-313 mm). El creixement fetal mitjà va ser de 2178 grams (IQR 1903-2407 grams). En dos casos el creixement fetal va ser inferior al percentil 10 per l'edat gestacional sense discordança en les biometries i amb patró Doppler fetal normal. Els neurosonogrames realitzats no van mostrar anomalies excepte en un cas (cas 1, taula 2).

Es va realitzar ressonància magnètica fetal a 37 dones (51.3%). L'edat gestacional mitjana a la RM va ser de 34.5 setmanes (IQR 33-36 setmanes). La RM va confirmar la normalitat de l'ecografia en 35 casos i va confirmar les troballes anòmales en els dos casos de síndrome congènita per virus Zika ($p=0.042$).

Taula 9. Resultats de proves d'imatge de les gestants incloses a l'estudi.

	TOTAL	INFECCIÓ CONFIRMADA	INFECCIÓ PROBABLE	P
	(n = 72)	(n = 10)	(n = 62)	
ECOGRAFIA DEL PRIMER TRIMESTRE (n, %)	30 (41.7%)	5 (50%)	25 (40.3%)	
Edat gestacional mitjana (setmanes)	13 (IQR 12 - 13.3)	13.3 (IQR 12.2-13.5)	12.8 (IQR 12.0-13.1)	0.218

LCR mitjana (mm)	65 (IQR 59.2 - 75.5)	72.0 (IQR 64.8-78.0)	63 (IQR 55-75)	0.093
TN mitjana (mm)	1.65 (IQR 1.20-1.86)	1.70 (IQR 1.38-1.79)	1.60 (IQR 1.20-1.97)	0.978
Patrò Doppler anòmal	0	0	0	
ECOGRAFIA DEL SEGON TRIMESTRE (n, %)	51 (70.8%)	8 (80%)	43 (69.4%)	
Edat gestacional mitjana (setmanes)	21 (IQR 20.1-21.5)	21.4 (IQR 20.1-21.9)	21 (IQR 20.1-21.5)	0.449
Circumferència cefàlica mitjana (mm)	183 (IQR 176-192.8)	178.0 (IQR 170.3-201.7)	184 (IQR 176-192.6)	0.616
Diàmetre biparietal mitjà (mm)	49.1 (IQR 47.0-52.0)	48.0 (IQR 45.0-54.5)	49.5 (IQR 47.0-52.0)	0.604
Circumferència abdominal mitjana (mm)	162 (IQR 148.9-169.1)	161.4 (151.8-169.8)	162.5 (IQR 148.5-168.5)	0.905
Longitud femoral mitjana (mm)	35 (IQR 32.9-38)	35 (IQR 31.6-38.0)	35 (IQR 33-38)	0.802
Doppler d'artèries uterines anòmal (n)	2/43 (4.7%)	0/7	2/36 (5.5%)	0.999
Ecografia normal (n, %)	48 (94.1%)	6 (75%)	42 (97.7%)	
Anomalies de SNC (n)	2	2 (25%)	0	0.004
Anomalies no de SNC (n)	1	0	1 (2.3%)	
ECOGRAFIA DEL TERCER TRIMESTRE (n, %)	67 (93%)	6 (60%)	61 (98.3%)	
Edat gestacional mitjana (setmanes)	33.5 (IQR 32.1-34.3)	33.1 (IQR 31.3-34.4)	33.5 (IQR 32.3-34.3)	0.568
Circumferència cefàlica mitjana (mm)	304 (IQR 293-313)	300.5 (IQR 278.8-313.3)	305.1 (IQR 293.2-313.1)	0.575
Diàmetre biparietal mitjà (mm)	83 (IQR 80-86)	83 (IQR 77.7-85.8)	83 (IQR 80-86)	0.582
Circumferència abdominal mitjana (mm)	289.5 (IQR 281-298)	286.5 (IQR 273.8-299.1)	290 (IQR 281.3-298)	0.562
Longitud femoral mitjana (mm)	64.9 (IQR 61.8-67)	64.4 (IQR 63.0-65.8)	65 (IQR 61.7-67.0)	0.911
Pes fetal estimat mitjà (grams)	2178 (IQR 1903-2407)	2114.5 (IQR 1925.0-2411.5)	2179 (IQR 1899-2394)	0.693
Doppler fetal anòmal (n)	0	0	0	
Ecografia normal (n, %)	64 (95.5%)	5 (83.3%)	59 (96.7%)	
Anomalies de SNC (n)	1 (1.5%)	1 (16.7%)	0	0.005
Anomalies no de SNC (n)	2 (3.0%)	0	2 (3.3%)	
RESSONÀNCIA MAGNÈTICA (n, %)	37 (51.3%)	8 (80%)	29 (46.7%)	
Edat gestacional mitjana (setmanes)	34.5 (IQR 33-36)	33.5 (IQR 24.4-34.8)	35 (IQR 33.0-36.3)	0.023
Anormal (n, %)	2 (5.4%)	2 (25%)	0	0.042
Normal (n, %)	35 (94.6%)	6 (75%)	29 (100%)	

6.3.1. ALTERACIONS ECOGRÀFIQUES EN ELS CASOS DE SÍNDROME CONGÈNITA PER VIRUS ZIKA

En el cas 1, la circumferència cefàlica va ser inferior al percentil 5 per l'edat gestacional des de les 20 setmanes; mentre que el creixement fetal estava dins de la normalitat. En el cas 2, el creixement a les 22 setmanes era inferior al percentil 5, sense discordança en les biometries fetals.

En els dos fetus amb malformacions cerebrals les troballes dels neurosonogrames van ser semblants: ambdós casos tenien signes suggestius d'atròfia cerebral amb espais aracnoïdals augmentats de mida i ventriculomegàlia lleu bilateral. El cos callós era present, tot i que de menor longitud de l'esperada per l'edat gestacional i en ambdós casos la fossa posterior va ser normal.

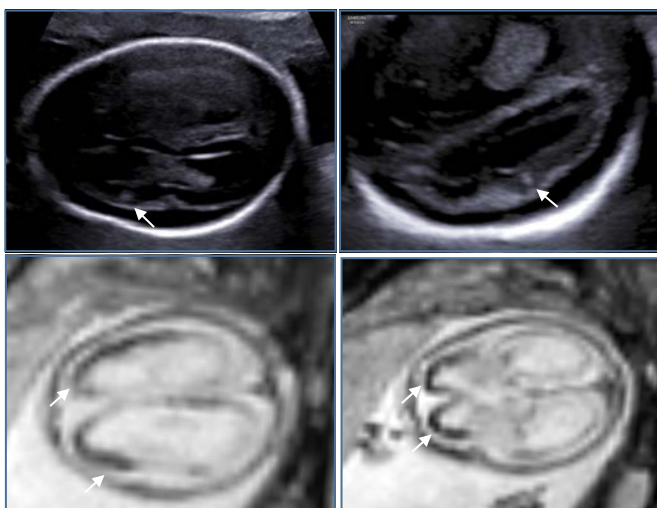


Figura 6. Cas 1: Calcificacions cerebrals.

Ecografia i ressonància magnètica de les calcificacions cerebrals observades a les 22 setmanes (fletxes). Cortesia del Servei de Radiologia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

En el cas número 1 es van observar calcificacions en el parènquima cerebral a les 22 setmanes de gestació per ecografia (Figura 6), mentre que no les vam poder identificar a la mateixa edat gestacional en el cas 2, tot i ser evidents en la valoració anatomopatològica. El cas número 2 també tenia troballes suggestives d'artrogriposi a l'ecografia de les 20

setmanes (Figura 10), mentre que en el cas número 1 no va haver-hi signes d'artrogriposi congènita durant l'embaràs.

El seguiment ecogràfic del cas 1 va permetre objectivar l'evolució de diferents paràmetres ecogràfics referenciats a la figura 7. Tant el DBP com la circumferència cefàlica van mantenir un ritme de creixement estable durant la gestació però sempre per sota del cinquè percentil, mentre que la circumferència abdominal, la longitud femoral i el pes fetal estimat van estar sempre dins la normalitat. Respecte a paràmetres de SNC, la ventriculomegàlia es va mantenir en rang lleu (9 - 11 mm) durant tota la gestació; el cos callós va estar per sota del cinquè percentil des del moment del diagnòstic, accelerant el creixement des de les 24 setmanes; i el cervel va estar dins de la normalitat fins les 29 setmanes, temps a partir del qual va disminuir el ritme de creixement.

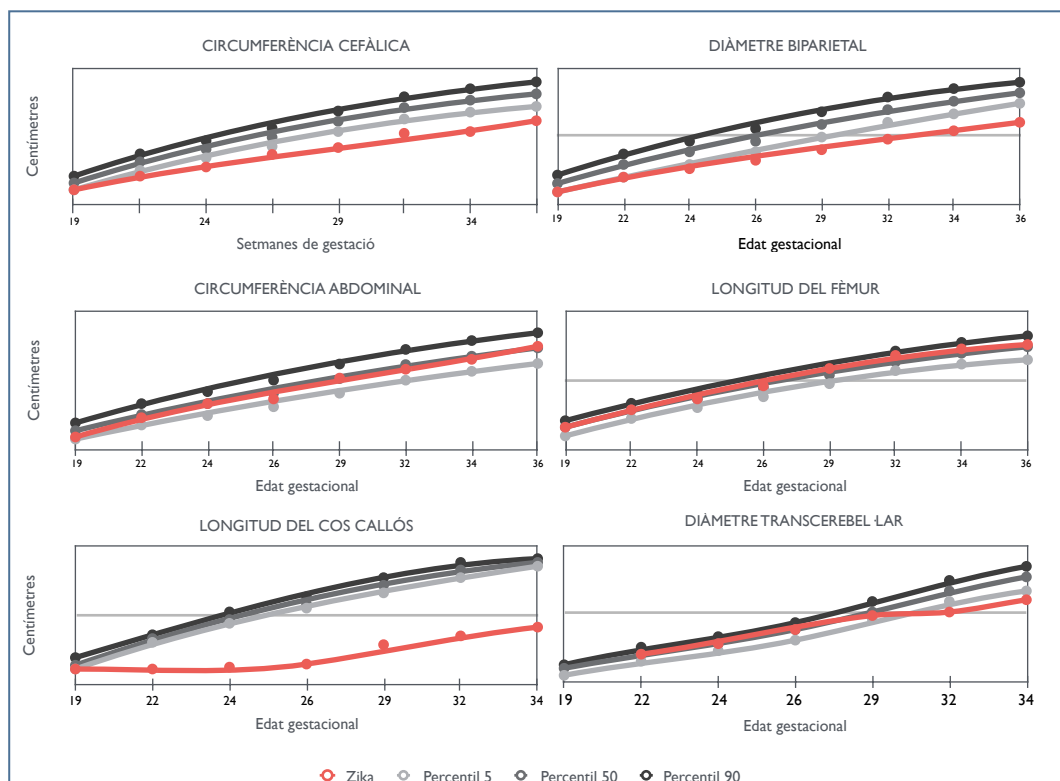


Figura 7. Cas 1: Evolució prenatal de biometries i paràmetres ecogràfics de SNC.

6.4. RESULTATS PERINATALS

Totes les gestacions van cursar dins de la normalitat excepte tres: un cas de síndrome congènita per virus Zika que va ser un part a les 37 setmanes (cas 1), una interrupció de la gestació a les 22 setmanes per ZCS (cas 2) i un cas d'avortament espontani a les 9 setmanes de gestació amb RT-PCR de placenta positiva per ZIKV. Un cas RT-PCR positiva per ZIKV va ser una pèrdua de seguiment a les 24 setmanes de gestació i en el grup d'infecció probable un cas de ZIKV-IgM positiva va optar per no continuar amb l'embaràs a les 11 setmanes de gestació.

Pel que fa als embarassos que van cursar sense incidències dels quals disposem de resultats perinatal (67 casos), l'edat gestacional mitjana al naixement va ser de 39.5 setmanes (IQR 38.50-40.2 setmanes) i el pes mitjà al naixement va ser de 3260 grams (IQR 2980-3580 grams). Disposem de dades de longitud i circumferència cefàlica al naixement per a 55 nounats. La circumferència cefàlica mediana va ser de 34 cm (IQR 33-35 cm) i la longitud mitjana va ser de 49.5 cm (IQR 48-50 cm). La mitjana de puntuació Apgar als 5 minuts va ser de 10 (IQR 10-10). No hi va haver cap cas d'èxitus neonatal. Cinc nounats van ser ingressats a la Unitat de cures intensives neonatals; no obstant això, cap d'ells en relació amb la infecció per ZIKV. Fins ara, no s'han sospitat casos d'infecció congènita per ZIKV entre els nounats fills de mares sense alteracions ecogràfiques durant l'embaràs. No hi va haver diferències en els resultats perinatal entre els casos confirmats sense anomalia congènita diagnosticada i els casos probables.

Tenim dades d'anàlisi de virus Zika en llet materna per a 15 dones i va resultar negativa en totes elles, inclòs el cas ZCS. L'estudi de ZIKV RT-PCR en mostra de placenta es va realitzar en 61.1% (44/72) casos. Va resultar negativa en 42 casos (95%) i positiva en dos, ambdós en el grup d'infecció confirmada ($p=0.002$). Respecte els dos casos amb RT-PCR de placenta positiva, el primer (avortament espontani de primer trimestre) van passar 23 dies des de l'inici dels símptomes i el segon cas (interrupció de la gestació) van passar 54 dies des de l'inici de la simptomatologia. Disposem d'informe d'anatomia patològica de la placenta per a 48 dones i no es van trobar anomalies aparentment relacionades amb la infecció pel virus Zika.

Taula 10. Resultats perinatals de les gestants incloses a l'estudi.

	TOTAL	INFECCIÓ CONFIRMADA	INFECCIÓ PROBABLE	P
RESULTATS PERINATALS (gestacions normals) (n, %)	67 (93%)	6 (60%)	61 (98.3%)	
Edat gestacional mitjana al part (setmanes)	39.5 (IQR 38.5-40.2)	38.4 (IQR 37.3-39.7)	39.5 (IQR 38.5-40.4)	0.163
Part > 37 setmanes (n)	61 (91.1%)	5 (83.3%)	56 (91.8%)	0.444
Part entre 35-37 setmanes (n)	6 (8.9%)	1 (16.7%)	5 (8.2%)	
Tipus de part (n, %)				
Espontani	48 (71.6%)	6 (100%)	42 (68.9%)	0.271
Instrumentat	5 (7.5%)	0	5 (8.2%)	
Cesària	14 (20.9%)	0	14 (23.0%)	
Pes mitjà al naixement (grams)	3260 (IQR 2980-3580)	3065 (IQR 2925-3280)	3290 (IQR 2980-3600)	0.277
RESULTATS NEONATALS (gestacions normals) (n, %)	55/67 (82%)	4/6 (66.6%)	51/61 (83.6%)	
Longitud mitjana (cm)	49.5 (IQR 48-50)	49.3 (IQR 48.1-50.4)	49.5 (IQR 48-50)	0.987
Circumferència cefàlica mitjana (cm)	34 (IQR 33-35)	34 (IQR 33.6-34.8)	34 (IQR 33-35)	0.818
Ph cordó umbilical	7.20 (IQR 7.15-7.24)	7.20 (IQR 7.16-7.21)	7.20 (IQR 7.16-7.24)	0.784
Puntuació Apgar mitjana als 5 minuts	10 (IQR 10-10)	10 (IQR 9.8-10)	10 (IQR 10-10)	0.649

6.4.1. RESULTATS PERINATALS DELS CASOS DE SÍNDROME CONGÈNITA PER VIRUS ZIKA

Cas 1

En referència al nounat amb ZCS, totes les mostres obtingudes al néixer i postnatsals van ser negatives, incloent ZIKV RT-PCR en sèrum, orina i líquid cefaloraquídi. Els anticossos IgM també van ser negatius en sèrum i líquid cefaloraquídi. Tot i així, els anticossos sèrics ZIKV-IgG continuen sent positius 18 mesos després del part, mentre que s'han negativitzat en els altres nens nascuts de mares infectades amb ZIKV. Les proves d'imatge van confirmar les troballes ecogràfiques prenatales (Figura 8).

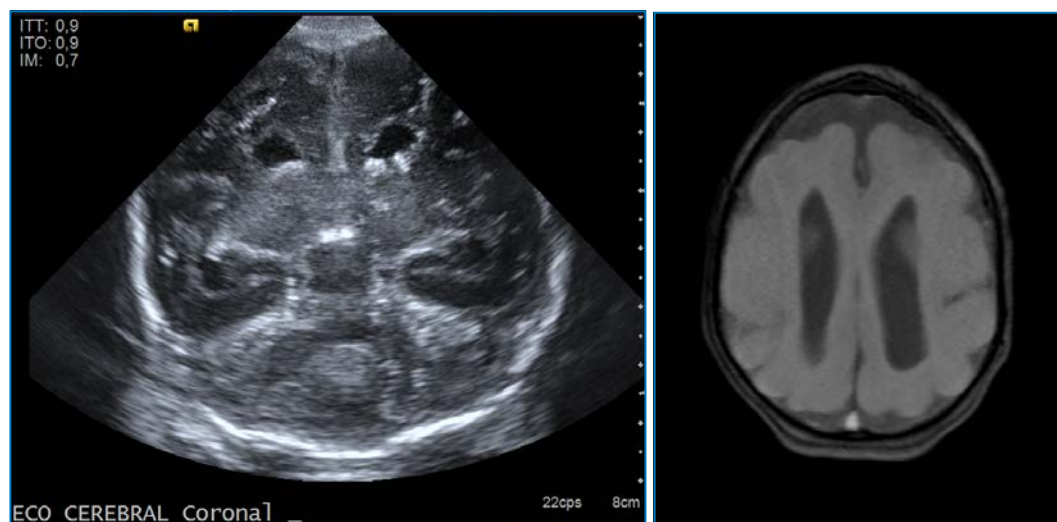


Figura 8. Ecografia transfontanel lar i RM postnatal.

Microcefàlia de predomini frontal amb simplificació del patró giral i múltiples calcificacions parenquimatoses periventriculars parieto-occipitals. Ventriculomegàlia dismòrfica moderada. Cortesia del Servei de Radiologia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Cas 2

L'estudi necròptic del fetus afecte de ZCS producte d'interrupció de la gestació a les 22 setmanes va confirmar el retard de creixement, amb biometries fetals inferiors a l'esperat per l'edat gestacional i circumferència cefàlica suggestiva de microcefàlia (Z -score < -3), micrognàtia, hipotelorisme i artrogriposi de les quatre extremitats (Figura 10). L'estudi neuropatològic va confirmar la microcefàlia amb atròfia cortical i ventriculomegàlia sospitades a l'ecografia i RM realitzades, i va aportar la troballa de calcificacions (Figura 9) en ambdós hemisferis cerebrals, que no s'havien objectivat a les proves d'imatge.

Es van obtenir mostres de diferents teixits orgànics per posterior estudi microbiològic. La RT-PCR per virus Zika va ser positiva en líquid cefaloraquidi, cervell (frontal, occipital i temporal), tiroides, tràquea, cor, quàdriceps, medulla espinal i placenta. La ZIKV RT-PCR va ser negativa a bufeta, melsa, múscul psoes, intestí prim, pàncrees, ronyons, glàndules suprarenals, esòfag, estómac, llengua, pulmó, fetge, pell, pericardi, timus, os, ovari i cerebel.

L'estudi mitjançant microscòpia electrònica va permetre identificar partícules intracitoplasmàtiques suggestives de partícules virals a la placenta (Figura 11) però no en SNC.

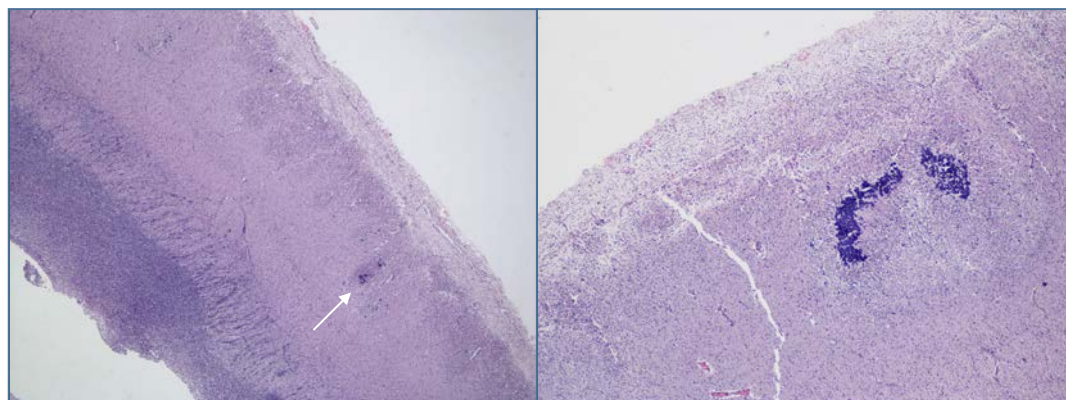


Figura 9. Tinció hematoxilina-eosina que demostra les calcificacions a SNC.
Cortesia del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.



Figura 10. Imatge ecogràfica, sèrie òssia i correlació macroscòpica del fetus afecte de ZCS amb artrogriposi, producte d'interrupció de la gestació a les 22 setmanes.
Cortesia del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

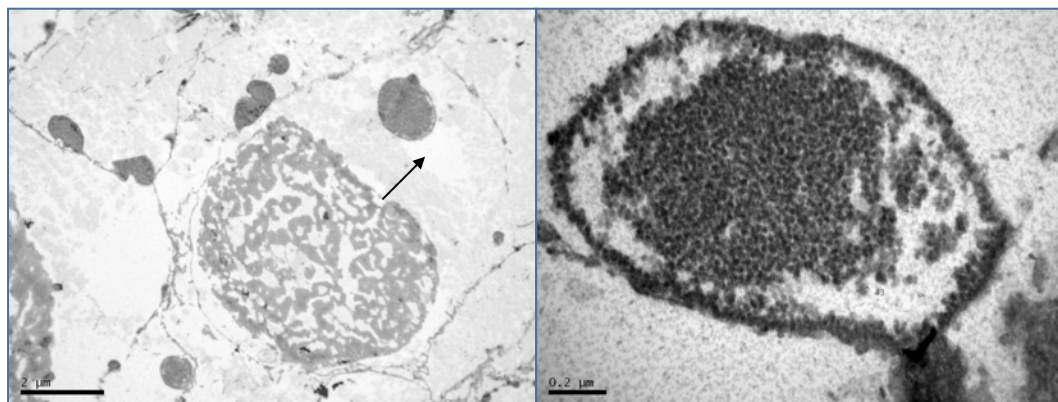


Figura 11. Imatge de microscòpia electrònica que demostra la presència de virus del Zika a múscul. Cortesia del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Taula 11. Característiques de les gestacions amb fetus afectes de síndrome congènita per virus Zika.

Nº cas	CAS 1: Nadó afecte de ZCS	CAS 2: IVE fetus afecte de ZCS
País d'exposició	Colòmbia	Equador
Mes / any d'exposició	Desembre 2015	Abril 2017
Edat gestacional a la infecció (setmanes)	8-9	Desconeguda (estimada 1er trimestre)
Edat gestacional al diagnòstic (setmanes)	11.42	15
Virèmia persistent (dies)	107	72
Simptomatologia	Sí	No
Alteracions Ecografia i/o RM	Sí	Sí
Edat gestacional a amniocentesi (setmanes)	19	22
RT-PCR Zika en líquid amniòtic	Positiva	Positiva
RT-PCR Zika en placenta	Negativa	Positiva
RT-PCR Zika positiva en altres mostres	-	Líquid cefalorraquídi, cervell, tiroides, tràquea, cor, quàdriceps, medulla espinal
Resultat de gestació	Part a terme (37 setmanes)	Interrupció de gestació (22 setmanes)
Pes al naixement (grams, Z score)	2540 (-2.2)	325 (-2.61)
Longitud al naixement (cm, Z score)	48 (-1.09)	25 (<-3)
Circumferència cefàlica al naixement (cm, Z score)	30 (-4)	16.8 (-3.57)

7. DISCUSSIÓ

7. DISCUSSIÓ

L'estudi descriu una cohort prospectiva de 72 dones amb infecció per ZIKV durant l'embaràs en un país no endèmic. Totes excepte cinc dones eren originàries d'Amèrica Central o del Sud, i totes es van infectar en un viatge al seu país d'origen. El fet de trobar-nos en un país no endèmic permet controlar alguns factors com la reinfecció pel virus o la sobre-infecció per altres flavivirus, que poden tenir un paper clau en el comportament del virus.

7.1. CARACTERÍSTIQUES DEMOGRÀFIQUES

7.1.1. SIMPTOMATOLOGIA MATERNA

El 34.7% de les dones incloses a l'estudi van presentar símptomes suggestius de malaltia del virus Zika, incidència superior al que s'ha descrit anteriorment.⁸⁴ Els EUA reporten un 61% de gestants simptomàtiques,⁹⁰ però ells mateixos argumenten que tot i la seva política de cribratge universal,⁸⁴ és possible que consultin més les dones simptomàtiques que les que no ho són.

La simptomatologia més freqüent va ser l'erupció cutània i la febre, sense diferències entre ambdós grups. Altres grups publiquen l'erupció cutània com al símptoma predominant mentre que la febre no resulta tant freqüent.^{89, 134}

Respecte els casos confirmats, només dos no van presentar simptomatologia suggestiva d'infecció per ZIKV. D'aquests dos casos, el primer va ser un embaràs sense complicacions amb un nadó aparentment sa, mentre que en el segon cas, el fetus va presentar anomalies en l'ecografia del segon trimestre suggestives d'infecció congènita per ZIKV. Aquest cas es va diagnosticar gràcies a la política de "cribratge universal" per gestants amb risc d'infecció per ZIKV que s'aplica al nostre país.⁸⁵ Aquesta dona va ser remesa al nostre centre per la sospita d'anomalia cerebral en la què s'havia menystingut un informe de laboratori on constaven anticossos positius per ZIKV-IgM. L'experiència prèvia de l'equip que va avaluar la dona va permetre sospitar el diagnòstic d'infecció congènita per virus Zika, que d'altra manera podria haver passat desapercebut en el context d'un país no endèmic de ZIKV.

Com nosaltres, altres sèries reporten mals resultats perinatals en dones que no han presentat simptomatologia durant la gestació. Honein et al.¹³⁵ en una sèrie de 442 gestants amb evidència d'infecció per ZIKV reporten un 6% d'anomalies congènites, sense diferències en el grup de gestants simptomàtiques i asimptomàtiques durant la gestació.

7.1.2. TRIMESTRE D'INFECCIÓ

Tot i que no s'ha pogut demostrar, varies publicacions suggereixen que la infecció en primer trimestre comporta pitjor pronòstic neurològic.^{3, 15, 89, 94, 134} A la nostra cohort un 30% de les dones amb infecció confirmada es van infectar durant el primer trimestre de l'embaràs i un 70% al segon trimestre. No vam identificar casos d'infecció materna en el tercer trimestre. Els nostres resultats suggereixen una tendència a pitjor resultat perinatal quan la infecció pel ZIKV es produeix durant el primer trimestre ($p = 0.071$), ja que en ambdós casos de ZCS la infecció vírica va ser durant el primer trimestre. Tot i això, no vam poder demostrar que la infecció per ZIKV en el primer trimestre de l'embaràs implica pitjors resultats que altres trimestres; probablement degut al petit nombre de la mostra.

França et al.⁹⁷ en una cohort de 1501 nadons amb mares que han tingut una erupció cutània durant la gestació troben una correlació entre mida de la calota i trimestre d'infecció, essent el Z-score de la calota inferior quan la infecció es produeix en el primer trimestre. Amb tot, també reporten alteracions neurològiques en nadons amb calota de mida normal al naixement en què la mare explica l'erupció al tercer trimestre de gestació. Halai et al.¹³⁶ troben correlació entre l'edat gestacional i el resultat perinatal ($p=0.042$), amb

una odds ratio de 0.95 (95% IC: 0.91-0.99), tenint millor pronòstic els casos d'infecció més tardana. Hoen et al.¹³⁴ en una cohort de 546 gestants simptomàtiques amb infecció confirmada per ZIKV també troben diferències significatives respecte a anomalies neurològiques quan la infecció es produeix en el primer trimestre (12.7%) respecte al segon i tercer trimestres (3.6% i 5.3%, $p=0.001$, respectivament).

Tenint en compte el país d'exposició, en els dos casos d'infecció fetal confirmada el moment d'exposició al virus coincideix amb l'època de major nombre de casos reportats a Colòmbia i Equador, respectivament (Annex 4). En el cas 1, la infecció materna correspon amb les setmanes epidemiològiques 52 (2015) i 2 (2016). Respecte al cas 2, malgrat la infecció es va diagnosticar en setmana 15 de gestació (SE 25), la gestant havia viatjat sense conèixer l'estat de gestació i va tornar del viatge en SE 22, amb la qual cosa es presumeix la infecció durant el primer trimestre, que sembla coincidir amb el segon pic de casos de Zika a l'Equador.

7.1.3. COINFECCIÓ ZIKA - DENGUE

Dels dos casos de coinfecció Zika - Dengue, un va ser en el grup d'infecció confirmada i l'altre en el grup d'infecció probable. El cas de la infecció confirmada va tenir afectació fetal i l'altre cas de ZCS la mare era immune a DENV. A la nostra sèrie, un 97.9% de les dones tenien DEMV-IgG positives al moment del diagnòstic.

Es desconeix si la coinfecció per Dengue pot augmentar el risc d'infecció fetal. Estudis *in vitro* mostren una major virulència en ratolins amb infecció per ZIKV prèviament infectats per DENV o WNV;¹³⁷ a l'estudi de Brasil et al.⁸⁹ en 3 casos es va demostrar coinfecció ZIKV - CHIKV (2.8%), amb un cas d'avortament en el primer trimestre però no van registrar casos de coinfecció amb DENV tot i que un 88% de les gestants tenien anticossos IgG-DENV. En una altra publicació del mateix grup no troben associació entre la presència d'anticossos IgG-DENV i un fenotip més sever.¹³⁶ Pel mateix motiu desconfien que la infecció prèvia per DENV pugui tenir un paper protector en la infecció per ZIKV.

L'experiència prèvia amb infecció congènita per d'altres flavivirus recolza la possibilitat que la coinfecció amb varis flavivirus origini un fenotip més sever.⁶⁷

7.2. ESTUDIS DE LABORATORI

7.2.1. METODOLOGIA DE CRIBRATGE

El protocol de cribratge de gestants a l'Hospital Vall d'Hebron seguia les recomanacions de l'Agència de Salut Pública de Catalunya.¹³³ Aquestes recomanacions van ser fetes seguint les directrius del CDC, amb algunes particularitats.

Les primeres guies cribratge de virus Zika en gestants publicades pel CDC són de gener-febrer 2016.⁶⁵ Aquestes guies basaven el cribratge de les gestants amb possible exposició al virus en la determinació de RT-PCR i IgM i el seguiment ecogràfic exhaustiu durant l'embaràs.

El juliol⁸⁴ del mateix any, van introduir la variable “temps des del contacte de risc” per modificar les pautes de cribratge i la determinació de DENV-IgM:

- En gestants amb exposició al virus en les darreres dues setmanes el cribratge es faria amb RT-PCR i en cas de negativitat es cribraria amb IgM (entre les 2-12 setmanes) i DENV-IgM (en cas de gestants simptomàtiques).
- En gestants amb exposició més enllà de dues setmanes es cribraria amb ZIKV-IgM i DENV-IgM, i en cas d'IgM positiva o dubtosa caldria confirmar amb PRNT.

La darrera revisió de juliol 2017⁷⁰ canvia el protocol de cribratge de gestants simptomàtiques i asimptomàtiques (Annex 3):

- En gestants simptomàtiques recomana el cribratge amb RT-PCR (en sèrum i orina) i IgM les primeres 12 setmanes post-infecció. En cas de IgM positiva i RT-PCR negativa recomana neutralitzar amb DENV i qualsevol altre flavivirus per tal d'arribar al diagnòstic.
- En gestants asimptomàtiques recomana discutir amb la gestant els riscos / beneficis del cribratge i en qualsevol cas, cribrar només amb RT-PCR (en sèrum i orina) en cada trimestre.

El CDC justifica el canvi de protocol en què la IgM pot romandre positiva més enllà de 12 setmanes amb el que no permet distingir infecció recent de la prèvia a la gestació i les dificultats d'arribar a un diagnòstic definitiu només amb proves serològiques en una població amb alta prevalença d'infecció per altres flavivirus.

A l'hora d'elaborar el protocol de cribratge per Catalunya¹³³ al gener de 2016 la idea de distingir entre dones simptomàtiques i asimptomàtiques pel cribratge, o un control ecogràfic exhaustiu tant per gestants positives com negatives no semblava cost-efectiu, pel que es va decidir cribrar amb RT-PCR i IgM / IgG els primers 21 dies post-infecció en gestants simptomàtiques o post-exposició o només cribratge serològic més enllà de les 3 setmanes. El cribratge per DENV i CHIKV es va introduir de rutina amb la determinació de ZIKV. A la darrera versió del protocol es proposa l'eliminació del cribratge amb IgG, ja que a la vista dels resultats, no aporta informació, genera resultats inconclusius, augmenta el nombre de visites mèdiques i genera angoixa a la gestant.

La determinació de RT-PCR en sèrum i /o orina es va realitzar a 66 gestants, de les quals 10 (15%) van ser positives i 55 (83%) negatives. Analitzant la cohort del Brasil, Halai et al.¹³⁶ reporten un 65% de RT-PCR positives, però no troben correlació entre la càrrega viral i la severitat de la infecció fetal.

La PRNT es va realitzar a totes les gestants. No hauria estat necessària a les gestants del grup confirmat, però es feia de rutina com a part del protocol. Respecte al grup d'infecció probable, la PRNT va permetre confirmar el diagnòstic en els 6 casos de ZIKV-IgM positiva i en 32 casos de ZIKV-IgG positiva, però no va ajudar a arribar a un diagnòstic en prop de la meitat dels casos, tot i repetir-la una o dues vegades en la majoria d'ells.

Aplicant l'algoritme diagnòstic del CDC (Annex 3) s'haurien diagnosticat tots els casos confirmats (9 simptomàtiques amb RT-PCR i una asimptomàtica amb IgM positiva) i s'hauria fet seguiment de cinc casos més que tindrien ZIKV-IgM positiva i PRNT positiva. De manera que no hauria calgut fer seguiment de 57 gestants: onze de simptomàtiques i 46 d'asimptomàtiques. El motiu pel qual en 6 casos confirmats la IgM va ser negativa es deconeix: una possible explicació podria ser que al moment de la determinació de la IgM aquesta ja s'hagués negativitzat, ja que en cinc d'aquests casos es reporten virèmies superiors a 50 dies.

Les limitacions de la tècnica de PRNT pel diagnòstic han estat desenvolupades a l'apartat 1.3.1.2. *Estudis serològics* de la Introducció i inclouen la baixa especificitat de la tècnica pel virus del Zika amb un gran nombre de reaccions creuades i la impossibilitat al nostre país d'arribar a un diagnòstic definitiu donat que no es disposa de PRNT per altres flavivirus.

7.2.2. VIRÈMIA PERSISTENT

La virèmia perllongada es defineix com la presència de ZIKV-ARN en sèrum més enllà dels 14 dies posteriors a l'aparició de símptomes per a gestants simptomàtiques o la presència de ZIKV-ARN en sèrum més enllà de 21 dies després de l'última exposició a ZIKV per a gestants asimptomàtiques¹³⁸ basant-se amb què el 95% de les persones no tindrien virèmia detectable en aquest període de temps.⁴³ En el nostre estudi, totes les dones amb infecció confirmada van tenir virèmies majors de 14 dies (mitjana de 61.5 dies, IQR 35.50 - 80.75 dies) amb un màxim de 107 dies pel cas 1. Altres autors han evidenciat períodes de virèmia superiors a 14 dies en dones gestants i no gestants.^{94, 125, 131, 138-139}

En el *ZiPer Study (Zika Virus Persistence Study)*⁵⁶ un 4% dels participants tenien virèmies superiors als 60 dies des de l'inici de la clínica i les virèmies més llargues corresponien a dones gestants.¹⁴⁰

El significat de la virèmia perllongada es desconeix. Algunes publicacions suggereixen que les partícules virals detectades en sang materna de forma perllongada serien d'origen fetoplacentari, de manera que el complex fetus-placenta actuaria com a reservori i la durada perllongada de la virèmia materna seria un marcador d'infecció fetal.^{60, 94, 127}

A la publicació *Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy*,⁹⁴ que descriu el primer cas d'infecció congènita per virus del Zika de la nostra sèrie, descrivim algunes observacions que recolzarien aquesta hipòtesi:

- La càrrega viral en líquid amniòtic va ser superior que en sèrum.
- La càrrega viral en sèrum matern es va mantenir estable (el valor del "cicle llindar" es va mantenir en aproximadament 35 durant 14 setmanes i després es va negativitzar de forma sobtada, enlloc de disminuir progressivament, com es podria esperar).
- Es van detectar anticossos neutralizants en sèrum alhora de l'ARN del virus.
- Les mostres d'orina van ser sempre negatives mentre el sèrum era positiu (tenint en compte la història natural de la infecció,²³ s'esperaria que el temps de virúria fos superior al temps de virèmia).

En qualsevol cas, sembla que la virèmia persistent és predictor de mal resultat perinatal; tanmateix, en el nostre estudi no hem pogut demostrar-ho, possiblement degut al baix nombre de casos amb infecció confirmada.

7.2.3. ESTUDI DEL LÍQUID AMNIÒTIC

La determinació de ZIKV RT-PCR en el líquid amniòtic va ser positiva en els dos casos de infecció congènita de ZIKV (a les 19 i 22 setmanes de gestació, respectivament); no obstant això, un d'aquests casos es va re-avaluar al moment del part i la RT-PCR ZIKV en líquid amniòtic va ser negativa (18 setmanes després de la primera determinació). La negativització del virus en líquid amniòtic, juntament amb la negativització sobtada de la càrrega viral materna entre les 24 i 28 setmanes suggereixen que el fetus, la mare i/o ambdós podrien haver resolt la infecció en vida intrauterina.¹²⁸ Aquesta hipòtesi explicaria no només la negativització del virus en líquid amniòtic, sinó també la impossibilitat de trobar virus en totes les mostres analitzades, tant maternes com fetals / neonatals.

Altres grups també han observat que la positivitat del virus en líquid amniòtic pot ser transitòria^{3, 89, 127}; Schaub et al.¹²⁷ van observar la negativització del ZIKV RT-PCR en líquid amniòtic. Les seves troballes coincideixen amb la nostra hipòtesi que a resposta immunitària fetal eliminaria les partícules virals de la circulació feto-materna, i això resultaria en la negativització de la virèmia materna i del líquid amniòtic, a pesar de la persistència del virus en SNC (fet que ells argumenten amb la positivitat del virus en SNC en fetus producte d'interrupció de la gestació). No obstant, també deixen la porta oberta a la possibilitat de falsos negatius de la tècnica.

Sembla que la troballa de partícules virals de ZIKV en líquid amniòtic en un fetus amb anomalies de SNC en absència de qualsevol altre causa, és diagnòstica d'infecció congènita per virus Zika, però l'absència de virus en líquid amniòtic no permet descartar la infecció.⁷⁰ Manquen dades en quant a la sensibilitat i especificitat de la presència del virus en líquid amniòtic,⁶⁶ el millor moment per la realització de la tècnica, el paper de la positivitat de ZIKV RT-PCR en el líquid amniòtic i el significat de la seva negativització.^{89, 124, 126, 141}

La decisió de realitzar la tècnica invasiva ha de ser individualitzada i consensuada amb els pares, ja que es desconeix el comportament del virus en líquid amniòtic i l'amniocentesi no deixa de ser una tècnica invasiva que suposa un risc per l'embaràs.¹⁴²

Amb tot, encara hi ha moltes incògnites per resoldre: Quin paper té la negativització de la virèmia en sèrum matern? Aquestes partícules virals que detectem en líquid amniòtic són infeccioses? La RT-PCR detecta fragments de genoma viral, de manera que la positivitat de

ZIKV RT-PCR en el líquid amniòtic suggereix la infecció del binomi mare-fetus, però no pot determinar si és contagiós.⁵⁹

7.2.4. ESTUDI DE LA PLACENTA I LLET MATERNA

L'estudi de la placenta va permetre detectar ZIKV-ARN en dos dels set casos analitzats del grup d'infecció confirmada (28%), però va ser negatiu en el cas de ZCS (cas 1). El CDC reporta un 11% de mostres de placenta positives per ZIKV en dones amb possible exposició al virus.¹⁴³ Altres autors també reporten taxes baixes de detecció del virus en mostres de placenta (3/8 casos) i argumenten que l'estudi de la placenta no és un bon mètode diagnòstic de la infecció congènita.¹²⁷ En qualsevol cas, la troballa d'ARN viral a la placenta confirma la infecció materna però no distingeix infecció materna de fetal,⁶¹ i es desconeixen les implicacions que pot tenir pel nadó el fet de trobar partícules virals a la placenta en absència de simptomatologia.⁶¹

Respecte als dos casos amb RT-PCR de placenta positiva, el primer (avortament espontani de primer trimestre) van passar 23 dies des de l'inici dels símptomes i el segon cas (interrupció de la gestació) van passar 54 dies des de l'inici de la simptomatologia. Bhatnagar et al.¹⁴⁴ analitzen la persistència del virus en teixit de SNC i placenta de 52 pacients i troben que la mitjana de persistència del virus en mostres de placenta és de 81 dies (rang 15-210 dies).

L'estudi de la llet materna no va demostrar la presència del virus en cap de les mostres analitzades, inclòs el cas 1. La presència de partícules víriques de Zika a la llet materna s'ha descrit en publicacions referents a l'epidèmia de la Polinèsia Francesa³ i a Nova Caledònia.²⁵ Tot i així, al moment de la redacció de l'estudi no consten dades de transmissió del virus per la llet materna, de manera que no hi ha recomanacions contra la lactància materna en mares infectades amb ZIKV.²⁹

7.2.5. CONFIRMACIÓ D'INFECCIÓ CONGÈNITA EN EL NOUNAT

La presència d'anticossos ZIKV-IgM en el nounat és el *gold standard* per al diagnòstic de la infecció congènita de ZIKV.¹⁴⁵ Tanmateix, des de juny de 2016, el CDC permet confirmar un

cas sospitós de malaltia de ZIKV quan el nou-nat compleix els criteris clínics de malformacions congènites de ZIKV (anomalia del SNC que no s'explica per un altre causa) i l'ARN de ZIKV es detecta en teixits fetals, sang de cordó o líquid amniòtic (<https://www.cdc.gov/nndss/conditions/zika/case-definition/2016/06/>) (Annex 3).

Respecte al nadó amb ZCS, no vam poder demostrar la presència del virus en cap de les mostres analitzades postnatalment, però vam confirmar el diagnòstic per les troballes clínico-radiològiques, la PCR positiva en líquid amniòtic, i la positivitat de la IgG 18 mesos postpart.

Les dificultats pel diagnòstic postnatal d'infecció congènita per ZIKV són evidents. Nosaltres¹²⁸ i altres¹⁴⁶ hem demostrat la baixa sensibilitat de la RT-PCR en mostres de sèrum, orina i LCR en un nadó amb clínica compatible i vincle epidemiològic. Del Campo et al.¹⁴⁶ van analitzar 14 mostres de LCR de nadons amb clínica compatible i la IgM va ser positiva en 12 i negativa en dos; tanmateix, ells no troben diferències clíniques entre els casos i plantegen que en el moment actual no hi ha evidència de la sensibilitat de la IgM en LCR com a criteri diagnòstic per la infecció congènita per ZIKV. El CDC proposa que en cas de negativitat de les proves analítiques al naixement es pot fer una PRNT per ZIKV als 18 mesos de vida, però d'aquesta manera no es pot excloure que la infecció sigui postnatal, particularment en països endèmics.⁶¹

L'absència de confirmació virològica després del part en tots els líquids biològics analitzats recolza la hipòtesi de la resolució de la infecció per ZIKV durant la vida intrauterina.¹²⁸

7.3. PROVES D'IMATGE (ECOGRAFIA I RESSONÀNCIA MAGNÈTICA)

A la nostra sèrie es van diagnosticar dos casos amb síndrome congènita per virus Zika. En ambdós casos el diagnòstic es va fer a l'ecografia del segon trimestre, a les 19 i 22 setmanes respectivament. En el cas 1 la microcefàlia no va ser evident fins les 24 setmanes, mentre que el segon cas va ser un fetus amb un retard de creixement sever, però no una microcefàlia aïllada. Schaub et al.¹²⁷ en una cohort de 8 fetus amb ZCS confirmat per amniocentesi reporten una mitjana de 11 setmanes des del diagnòstic a la troballa d'anomalies per ecografia, i sempre a partir de les 19 setmanes (mitjana 23 setmanes) i Parra-Saavedra i cols.¹⁴⁷ reporten una mitjana de 21 setmanes (rang 3-29 setmanes) des de

l'inici dels símptomes i el diagnòstic de microcefàlia. A la nostra sèrie van passar 11 setmanes des del diagnòstic d'infecció a la troballa d'anomalies pel cas 1 i 7 setmanes en el cas 2.

El diagnòstic de microcefàlia en etapa prenatal és complex degut a la quantitat de variables que hi influeixen. En els dos casos afectes, la microcefàlia es trobava en un context d'una síndrome polimalformativa. En cas d'una microcefàlia aïllada, sovint es tracta d'un diagnòstic de sospita en el tercer trimestre, i en absència d'altres malformacions, cal ser molt acurat amb el diagnòstic degut a les implicacions que pot tenir en el maneig de la gestació. Un meta-anàlisi del 2017 amb una mostra de quasi 3000 gestants estima una prevalença de microcefàlia en gestants amb infecció per ZIKV del 2.3% (95% IC: 1.0-5.3%).¹⁴⁸ Tenint en compte que la prevalença estimada de microcefàlia al naixement és del 0.02%, la infecció pel virus del Zika suposa un increment per 10 vegades del risc de microcefàlia.

A més de la microcefàlia el virus del Zika és responsable d'altres anomalies cerebrals com calcificacions, anomalies dels ventricles laterals, el cos callós o la fossa posterior, lesions quístiques o anomalies de solcació i atròfia cerebral.^{89, 98} Els espais aracnoïdals solen estar augmentats, el que reflecteix un menor volum cerebral del que esperaríem per la mida de la calota i la atròfia sol ser més evident en lòbuls frontals, el que provoca una desproporció entre la cara i la calota.¹⁴⁹

El dany cerebral que ocasiona el virus del Zika s'ha relacionat amb la seqüència de disrupció del cervell fetal (FBDS).^{150,151,152} Segons aquesta seqüència, un insult (infecció, hipertèrmia, alteració vascular) en el fetus després de la setmana 12, provoca un *stop* en el desenvolupament normal del cervell, provocant la necrosi progressiva del mateix i el col·lapse del crani, amb superposició de les sutures, microcefàlia i pell redundant al cuir cabellut. El mecanisme pel qual aquesta seqüència es produeix no és ben conegut¹⁵², sembla que la pèrdua de volum cerebral fa disminuir la pressió intracranial causant deformitats de la calota. La discrepància entre el creixement del crani i el cuir cabellut s'explicaria perquè el desenvolupament del cervell seria adequat almenys fins les 18 setmanes de gestació, període de formació dels capil·lars del cuir cabellut. En el cas del nadó amb ZCS, el fet que les ecografies fossin normals fins a les 19 setmanes, recolza la hipòtesi de la FBDS. En aquest cas es van objectivar tant la pell redundant a nivell del cuir cabellut com la prominència dels ossos occipitals.

Una altra observació que val la pena comentar és el patró de creixement del cos callós: el desenvolupament anòmal del cos callós es va evidenciar a les 19 setmanes; va romandre sense creixement fins a les 24 setmanes i a partir de llavors va començar a créixer, coincidint amb la normalització de la virèmia materna. L'autora és conscient que la observació d'un sol cas no permet extreure'n conclusions però és plausible pensar en un arrest en el desenvolupament del cervell de forma temporal (mentre hi ha presència de virus), que posteriorment continua el seu desenvolupament quan l'insult que l'ha motivat desapareix.

El FBDS va ser descrit per primera vegada als anys 90's, però fins l'epidèmia de Zika se'n havien reportat escassos 20 casos.¹⁵² Durant l'epidèmia del Brasil al 2015⁸⁸ es descriuen troballes suggestives de FBDS en 11 de 35 nadons amb microcefàlia; i l'artrogriposi (contractures múltiples de les articulacions, secundàries a l'afectació del SNC pel virus)⁶⁴ observada en el segon cas de ZCS, també es va descriure en 4 dels 35 infants a Brasil. Aquests casos es van incloure en una sèrie més gran que descriu l'espectre fenotípic de ZCS.¹⁴⁶ A l'estudi de del Campo et al.¹⁴⁶ el criteri d'inclusió és la circumferència cefàlica inferior a 33 cm al naixement. Ells mateixos reconeixen que això pot ser un biaix de selecció dels casos més severos, i hipotetitzen que la infecció precoç pot determinar un patró de microcefàlia severa; la infecció a finals del primer trimestre o segon causaria el col·lapse de calota amb pell redundant; i la infecció més tardana tindria menor influència en la mida de la calota i menor impacte neurològic. En qualsevol cas, conclouen que el procés de destrucció neuronal deu ser lent ja que les conseqüències de la infecció són aparents setmanes després de la infecció documentada.⁸⁹

La presència de calcificacions en SNC és una troballa freqüent en infeccions congènites;¹⁵³ en el virus del Zika les calcificacions són típicament punctiformes i/o grolleres, situades de forma preferent a la unió de substància gris amb substància blanca, ganglis basals i fossa posterior.^{154,155} Altres agents infecciosos com la Toxoplasmosi o el Citomegalovirus (CMV) ocasionen lesions severes de SNC i calcificacions. La toxoplasmosi congènita cursa amb dilatació ventricular i calcificacions parenquimatoses¹⁵⁶ (per ecografia nòduls refringents, més que calcificacions punctiformes); l'afectació extra-cerebral és freqüent, en forma de calcificacions en altres localitzacions. En el CMV el patró de lesions cerebrals té moltes similituds amb el ZIKV (alteracions corticals, sinèquies i pseudoquistes periventriculars, microcefàlia i atròfia), tot i que les calcificacions solen ser punctiformes i periventriculars.¹⁵⁷

Nombroses publicacions referencien la troballa de calcificacions en SNC. Petribu et al.¹⁵⁴ segueixen 37 nadons afectes de ZCS mitjançant tomografia computada i observen una disminució de les calcificacions en el 92% dels casos a l'any de seguiment pel que conclouen que la presència / absència de calcificacions no hauria de ser un criteri pel diagnòstic tardà de ZCS.

Respecte a les troballes extra cerebrals, a la nostra sèrie trobem un cas de cardiopatia congènita en el grup d'infecció probable. Si bé les alteracions estructurals cardíques no s'han relacionat directament amb el ZIKV, algunes publicacions reflecteixen un increment d'anomalies cardíques en fetus / nadons afectes pel virus.¹⁵⁸

7.4. RESULTATS PERINATALS

La taxa global de mal resultat perinatal en dones embarassades amb infecció confirmada per virus del Zika i sense nova reexposició és del 33.3%. La taxa de malaltia congènita és del 22.2%, i la taxa d'avortament espontani en el primer trimestre de l'embaràs és de l'11%. A la nostra sèrie no es van detectar casos d'òbit intrauterí.

A l'epidèmia pel ZIKV de la Polinèsia Francesa¹¹ es va estimar retrospectivament que l'1% dels fetus fills de mares infectades amb ZIKV en el primer trimestre havia tingut microcefàlia; Brasil et al.⁸⁹ van reportar una taxa global de resultats adversos del 46%, independentment del trimestre en la infecció; i el CDC⁹⁰ ha publicat una taxa d'infecció congènita del 5% els anys 2016 i 2017. La sèrie més recentment publicada,¹³⁴ que analitza una cohort de gestants simptomàtiques amb infecció confirmada per RT-PCR en territoris francesos d'Amèrica, reporta un risc global de mal resultat perinatal del 7%, un risc de ZCS del 3.1% i un risc de microcefàlia severa del 1.6%. La nostra sèrie revela una taxa global de mal resultat perinatal del 4.2% en dones amb cribratge per ZIKV positiu durant l'embaràs.

A la cohort de Brasil et al.⁸⁹ reporten una taxa de mal resultat perinatal de 55%, 52% i 29% en cada trimestre de l'embaràs, amb dues pèrdues fetals al segon i tercer trimestres. Als EUA⁹⁰ la taxa reportada de mal resultat perinatal és del 8%, 5%, 4%, respectivament. A la nostra sèrie, els tres casos de mal resultat perinatal la infecció es va produir en el primer trimestre (33%), i no vam registrar cap cas d'èxitus intrauterí mentre que Melo et al. reporten una taxa d'èxitus intrauterí del 27.3%.⁹⁸

No està clar el perquè el nivell d'afectació al Brasil va ser superior que en altres regions. El fet que fos una població *naïve* pel virus, en una zona d'escassos recursos i amb alta prevalença del mosquit són factors que podien haver-hi influït.

La major sèrie publicada de nadons fills de mares ZIKV positives reporten una mortalitat postnatal del 4.1% en casos confirmats respecte a 1.4% en controls.⁹⁷

Respecte al diagnòstic postnatal d'infecció congènita, el grup de Brasil⁸⁹ reporta un 42% d'anomalies, mentre que a la nostra sèrie no hem detectat anomalies en cap dels nadons fills de mares amb infecció pel virus durant la gestació. Aquestes diferències poden ser degudes a una millor capacitat de detecció i seguiment de les mares en etapa prenatal en el nostre medi. Ells refereixen haver fet 153 ecografies a 59 gestants, el que suposa un com a màxim un 38% de les dones. Nosaltres vam fer almenys una ecografia a totes les gestants incloses a l'estudi, que hauria permès sospitar les anomalies en cas que fossin presents. De manera que, a la nostra sèrie el risc de mal resultat perinatal es correspon amb la taxa de transmissió vertical, no havent trobat cap nadó amb infecció pel virus sense lesió congènita.

7.5. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

La infecció pel virus del Zika és una infecció emergent, que al nostre àmbit és importada, el que fa que el nombre de casos confirmats sigui limitat. A més, la manca de proves de laboratori adequades per la confirmació serològica de la infecció per ZIKV en dones amb infecció prèvia per d'altres flavivirus, encara dificulta més la identificació de casos.

El PRNT per a flavivirus diferents del virus del Zika no està disponible al nostre país; i el PRNT per ZIKV té una baixa sensibilitat pel diagnòstic, amb un alt nombre de resultats no concloents (a la nostra sèrie va ser indeterminat en la meitat dels casos). El CDC recomana interpretar els resultats de PRNT amb precaució per evitar infra-diagnosticar les infeccions per ZIKV o DENV.⁶² Aquest va ser el motiu pel qual vam decidir fer el seguiment de tots els casos probables durant la gestació, ja que no podríem descartar la infecció per ZIKV.

Una altra limitació de la tècnica RT-PCR és que detecta partícules virals però no detecta el virus,⁵⁹ per la qual cosa no és possible inferir si el virus és transmissible en un fluid concret; en el context prenatal, això és particularment important per fluids com el líquid amniòtic o la llet materna en dones infectades pel virus.

Altres limitacions inclouen la potencial font d'error que suposa el recordar l'antecedent de simptomatologia suggestiva d'infecció per ZIKV tractant-se d'una infecció lleu en la majoria de casos; els errors en la mesura amb les proves d'imatge i la manca d'informació sobre ecografies prèvies i resultats perinatala a causa del retard en la derivació del pacient i/o que el part s'hagi produït en un altre centre.

7.5.1. PREGUNTES SENSE RESPOSTA

El fet que es tracta d'una infecció emergent, amb escassos tres anys de vida, fa que l'evidència disponible sigui limitada, amb un nombre important de preguntes sense resposta:

- Per què hi ha infeccions simptomàtiques i asimptomàtiques? Quin paper juga la simptomatologia materna en la transmissió vertical del virus?
- Quin és l'origen de la virèmia persistent? Quin significat té la seva negativització? És un marcador d'infecció fetal?
- Existeix un "període finestra" en el que el virus no és detectable en líquid amniòtic?
- Durant quant temps el virus és detectable en líquid amniòtic?
- La infecció pel virus confereix immunitat permanent?
- Com influeix la infecció i/o vacunació prèvia per altres flavivirus en la infecció per virus Zika?
- Quines conseqüències té la infecció pel virus a llarg termini? Tant en nadons afectes, com en adults?

8. CONCLUSIONS

8. CONCLUSIONS

1. La taxa transmissió vertical en gestants amb infecció confirmada pel virus Zika i sense re-exposicions al virus és del 33%.
2. La taxa de malaltia congènita és del 22% i la taxa d'avortament espontani en el primer trimestre és de l'11%.
3. Es desconeix el risc d'infecció fetal sense lesió congènita.
4. Les dones poden infectar-se en qualsevol trimestre; no obstant, els resultats més greus s'observen quan la infecció es produeix durant el primer trimestre de l'embaràs.
5. El virus del Zika causa malformacions severes del sistema nerviós central en els fetus infectats.
6. La virèmia materna persistent reflexa la replicació del virus en el binomi fetus-placenta.
7. La negativització del virus en líquid amniòtic és marcador d'immunitat pel virus.
8. L'anàlisi de mostres de sang, orina i placenta dels nadons no són bons mètodes diagnòstics d'infecció congènita.
9. Cal fer un seguiment dels nadons fills de dones infectades pel virus del Zika, tant prenatalment com postnatal, i assessorar amb precaució les gestants amb infecció confirmada sense alteracions a les ecografies de control.

9. EL FUTUR...

9. EL FUTUR...

La infecció pel virus del Zika és una infecció emergent amb una fisiopatologia poc coneguda. En sabem molt poc del seu mecanisme de transmissió i les conseqüències a llarg termini. La infecció ha estat particularment agressiva en zones amb recursos escassos, causant un nombre no menyspreable de nadons que requeriran de molts recursos sanitaris, socials i econòmics. Desconeixem també si la infecció pot tenir conseqüències a llarg termini a la població adulta i quines podrien ser; tenim dades de tropisme del virus per SNC i per les gònades, de manera que no és desgavellat pensar que el virus pugui influir en la capacitat reproductiva de les persones infectades o encara pitjor, causar algun tipus de malaltia degenerativa a llarg termini.

La manca de proves de laboratori útils per obtenir un diagnòstic fiable és un punt de conflicte encara no resolt. En aquest sentit, la troballa de nous marcadors que permetin detectar la infecció en gestants i sobretot en fills de mares infectades és un camp encara per desenvolupar. Aquest és un dels objectius del projecte que el nostre grup de treball ha presentat a la convocatòria de La Marató 2017, que va tractar les malalties infeccioses.

El desenvolupament de fàrmacs i vacunes que permetin disminuir l'impacte de la malaltia, tenint en compte que el "target" dels tractaments ha de ser gestants i nadons, és un altre tema a resoldre. El dubte és si alguna vegada arribarem a disposar d'aquests tractaments, si la infecció generarà prou interès polític, social i econòmic com per assumir-ne els costos que generi.

És possible que l'impacte de la infecció sigui diferent en països endèmics i no endèmics: en països endèmics sembla que la infecció pugui donar immunitat permanent, de manera que les epidèmies viscudes els darrers tres anys no haurien de repetir-se, i les dones s'immunitzarien abans de l'embaràs.

En països no endèmics com el nostre, amb una majoria de la població no immunitzada i amb moltes parelles en edat fèrtil que viatgen a territoris endèmics, la infecció pot ser potencialment greu. Gustavo Malinger va dir en una xerrada que el virus del Zika ja no existeix. Jo penso que el virus existeix en tant que algú el tingui en compte. Donat que el virus comparteix moltes característiques amb les infeccions TORCH, seria plantejable afegir

EL FUTUR...

el Zika al diagnòstic diferencial: potser podríem afegir-lo a la "O"? o encunyar un nou terme, TORCHZ?

Mentrestant penso que val la pena seguir cribrant gestants amb els mètodes dels que disposem, i no deixar de preguntar si han viatjat quan les troballes ecogràfiques suggereixin una etiologia infecciosa.

10. BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFIA

1. Marris C, Olson G, Saade G, Hankins G, Wen T, Patel J, et al. Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. *American Journal of Perinatology*. 2016;33(07):625-39.
2. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Palacios R, Ho PL, Kalil J. Development of vaccines against Zika virus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;0(0).
3. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13).
4. Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol*. 2007;152(4):687-96.
5. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):509-20.
6. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):521-34.
7. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)*. 1979;83(2):213-9.
8. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Archives of Virology*. 1971;35(2):183-93.
9. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43.
10. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill*. 2014;19(41).
11. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet*. 2016;387(10033):2125-32.
12. PAHO. PAHO Epidemiological alert. Zika virus infection. 07 May 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075=en%20%28accessed%2002%20Feb%202016%29&lang=en. 2015.
13. Zika virus outbreaks in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(45):609-10.
14. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(9):242-7.
15. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):6-7.
16. Faria NR, Azevedo RdSdS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352(6283):345-9.
17. World Health O. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>. 2016.
18. Shepard TH. "Proof" of human teratogenicity. *Teratology*. 1994;50(2):97-8.
19. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1981-7.
20. PAHO, WHO. Regional Zika Epidemiological Update (Americas) August 25, 2017. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=41708&lang=en. 2017.
21. Pública S-dGdVniRaEndS. Protocol per a la vigilància i el control de les arbovirosis transmises per mosquits a Catalunya. <http://canalsalutgencatcat/web/content/>

BIBLIOGRAFIA

- home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxiu/protocol_arbovirusis_catpdf. 2015.
22. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347.
 23. Martínez de Salazar P, Suy A, Sánchez-Montalvá A, Rodó C, Salvador F, Molina I. Zika fever: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2016;34(4):247-52.
 24. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol*. 2015;68:53-5.
 25. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016;387(10023):1051.
 26. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):159-60.
 27. Linden Vvd, Linden Hvd, Leal MdC, Rolim EL, Linden Avd, Aragão MdFV, et al. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(6):381-6.
 28. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):63-7.
 29. Obstetricians ACo, Gynecologists, others. Practice advisory: interim guidance for care of obstetric patients during a zika virus outbreak. <http://clacaidigital.info:8080/xmlui/handle/123456789/719>:ACOG; 2016.
 30. 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*. 2014;19(14).
 31. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liembruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus*. 2016;14(2):95-100.
 32. AABB. Association Bulletin #16-07. Updated Recommendations for Zika, Dengue, and Chikungunya Viruses. <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab16-07pdf>. 2016.
 33. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):359-61.
 34. Nicastrì E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(32).
 35. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Traversos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):880-2.
 36. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(8):215-6.
 37. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus--Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(14):372-4.
 38. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(28):716-7.
 39. Posen HJ, Keystone JS, Gubbay JB, Morris SK. Epidemiology of Zika virus, 1947-2007. *BMJ Glob Health*. 2016;1(2):e000087.
 40. Iloos S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014;44(7):302-7.
 41. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1347-50.
 42. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):882-91.
 43. Lessler JT, Ott CT, Carcelen AC, Konikoff J, Williamson J, Bi Q, et al. Times to key events in the course of Zika

- infection and their implications: a systematic review and pooled analysis. *Bull World Health Organ.* 2016;1.
44. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ.* 1981;59(6):895-900.
45. Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, Kamel HT, Norris PJ, Walsh I, et al. Virus and antibody dynamics in acute west Nile virus infection. *J Infect Dis.* 2008;198(7):984-93.
46. JH K, CJ P. Arthropod-borne and Rodent-borne virus infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J eds *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed New York, NY: McGraw-Hill. 2015.
47. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Diseases. Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzika-testing-algorithm.pdf>. 2016.
48. WHO. World Health Organization. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204474/1/WHO_ZIKV_MOC_164_eng.pdf?ua=1. 2016.
49. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome - 4th update, 10 December 2015. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-zika-virus-epidemic-americas-potential-association>. 2015.
50. Mallet HP, Vial AL, Musso D. BISES n°13. Bulletin d'information sanitaires, épidémiologiques et statistiques. Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie Française, 2013-2014. http://www.hygiene-publique.gouv.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf. May 2015.
51. Malta JM, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho GE, Ferraro AH, et al. Guillain-Barre syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(1):9-18.
52. Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barre syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis.* 2018.
53. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya Virus. Clinical Evaluation & Disease. <https://www.cdc.gov/chikungunya/hc/clinicalevaluation.html>. 2015.
54. WHO. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871_eng.pdf. 2009.
55. Britt WJ. Adverse outcomes of pregnancy-associated Zika virus infection. *Semin Perinatol.* 2018.
56. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2017;doi:10.1056/NEJMoal613108.
57. PAHO. Pan American Health Organization. Zika virus (ZIKV) Surveillance in the Americas: Interim guidance for laboratory detection and diagnosis. PAHO/WHO Institutional Repository. 2015.
58. CDC. Interim Guidance for Zika Virus Testing of Urine - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(18):474.
59. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for US Laboratories Testing for Zika Virus Infection July 24, 2017. <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/laboratory-guidance-zika.pdf>. 2017.
60. Suter MA, Aagaard KM. Disease watch: Zika virus — placental passage and permissivity for infection. *Nature Reviews Endocrinology.* 2016;12(8):437-8.
61. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, August 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2016;65(33):870-8.
62. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(21):543-6.
63. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5):1035-8.

BIBLIOGRAFIA

64. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.
65. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(5):122-7.
66. Eppes C, Rac M, Dunn J, Versalovic J, Murray KO, Suter MA, et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017;216(3):209-25.
67. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya J-M, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity.* 2017;83:12-21.
68. Morens DM, Burke DS, Halstead SB. The wages of original antigenic sin. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(6):1023-4.
69. Johnson BW, Kosoy O, Martin DA, Noga AJ, Russell BJ, Johnson AA, et al. West Nile virus infection and serologic response among persons previously vaccinated against yellow fever and Japanese encephalitis viruses. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005;5(2):137-45.
70. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, Reagan-Steiner S, Lathrop E, Rabe IB, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States (Including U.S. Territories), July 2017. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2017;66(29):781-93.
71. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature.* 2011;476(7361):450-3.
72. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alphey L, et al. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(7):e0003864.
73. WHO. WHO/UNICEF Zika Virus (ZIKV) Vaccine Target Product Profile (TPP): Vaccine to protect against congenital Zika syndrome for use during an emergency Updated February 2017. http://www.who.int/immunization/research/development/WHO_UNICEF_Zikavac_TPP_Feb2017.pdf. 2017.
74. Kudchodkar SB, Choi H, Reuschel EL, Esquivel R, Jin-Ah Kwon J, Jeong M, et al. Rapid response to an emerging infectious disease - Lessons learned from development of a synthetic DNA vaccine targeting Zika virus. *Microbes Infect.* 2018.
75. Tebas P, Roberts CC, Muthumani K, Reuschel EL, Kudchodkar SB, Zaidi FI, et al. Safety and Immunogenicity of an Anti-Zika Virus DNA Vaccine — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2017.
76. Washington C, Haque S, Segars J, Bracero N, Rodriguez F, Ball G, et al. Keeping the Zika Virus Out of the Assisted Reproductive Technology Laboratory. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2016;34(05):293-8.
77. Cordeiro CN, Bano R, Washington Cross CI, Segars JH. Zika virus and assisted reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2017;29(3):175-9.
78. Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure--United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(12):315-22.
79. FDA. Food and Drug Administration. Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/tissue/ucm488582.pdf>. 2016.
80. Soriano-Arandes A, Rivero-Calle I, Nastouli E, Espiau M, Frick MA, Alarcon A, et al. What we know and what we don't know about perinatal Zika virus infection: a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2018;16(3):243-54.
81. Practice Committee of American Society for Reproductive M, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive T. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99(1):47-62.
82. Rausch K, Hackett B, Weinbren N, Reeder S, Sadovsky Y, Hunter C, et al. Screening bioactives reveals nanchangmycin as a broad spectrum antiviral active against Zika virus. *Cell Rep.* 2017;18(3):804-15.

83. Wang Q, Yan J, Gao GF. Monoclonal Antibodies against Zika Virus: Therapeutics and Their Implications for Vaccine Design. *J Virol*. 2017;91(20):e01049-17.
84. Oduyebo T, Igbnosa I, Petersen EE, Polen KN, Pillai SK, Ailes EC, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(29):739-44.
85. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Protocol d'actuació davant casos sospitosos produïts per la febre vírica de Zika a Catalunya. May 4, 2016. http://canalsalutgencatcat/web/content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/zika/Procediment_Zika_Viruspreliminarpdf.
86. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak--United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(2):30-3.
87. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;375(1):1-4.
88. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:59-62.
89. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2321-34.
90. Shapiro-Mendoza CK, Galang RR, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy—US Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;66:615-21.
91. Adibi JJ, Marques ETA, Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *The Lancet*. 2016;387(10027):1587-90.
92. Noronha L, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(5):287-93.
93. Miner Jonathan J, Cao B, Govero J, Smith Amber M, Fernandez E, Cabrera Omar H, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell*. 2016;165(5):1081-91.
94. Suy A, Sulleiro E, Rodó C, Vázquez É, Bocanegra C, Molina I, et al. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(26):2611-3.
95. Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, et al. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals: ISUOG Interim Guidance. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;47(4):530-2.
96. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(12):1356-63.
97. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016;388(10047):891-7.
98. Melo ASdO, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, Melo FdO, Ribeiro STC, et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurology*. 2016.
99. Costello A, Dua T, Duran P, Gulmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):406-A.
100. Malinger G. Webinar OUTREACH ISUOG. Síndrome Congénito del Virus de Zika: cómo mejorar tu capacidad de diagnóstico. <https://www.wisuoog.org/education/outreach/isuog-outreach-webinar-del-virus-zika-espa-olhtml>. 2016.
101. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EBd, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288-95.
102. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglesias SDA, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet*. 2016;388(10047):898-904.

BIBLIOGRAFIA

103. Stefanik M, Formanova P, Bily T, Vancova M, Eyer L, Palus M, et al. Characterisation of Zika virus infection in primary human astrocytes. *BMC Neurosci.* 2018;19(1):5.
104. Li C, Xu D, Ye Q, Hong S, Jiang Y, Liu X, et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell.* 2016;19(1):120-6.
105. Fujita H, Yamamoto M, Ogino T, Kobuchi H, Ohmoto N, Aoyama E, et al. Necrotic and apoptotic cells serve as nuclei for calcification on osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells in vitro. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(1):77-86.
106. Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):680-4.
107. Chibueze EC, Parsons AJQ, Lopes KdS, Yo T, Swa T, Nagata C, et al. Diagnostic Accuracy of Ultrasound Scanning for Prenatal Microcephaly in the context of Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports.* 2017;7(1):2310.
108. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C. Ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):B2-4.
109. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2009;73(11):887-97.
110. Abuelo D. Microcephaly Syndromes. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2007;14(3):118-27.
111. WHO. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/technical_report_2/en/. 2007.
112. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, Staples JE, Karwowski MP, Mead P, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection--United States, February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(7):182-7.
113. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, et al. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(2):126-35.
114. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(5):12-7.
115. Pilu G. Ultrasound evaluation of the fetal neural axis. Callen PW, ed *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 5th ed Philadelphia. 2008:382-3.
116. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FD. *Microcephaly, Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient* 2nd ed New York, NY: McGraw Hill. 2010:166-71.
117. Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol.* 1987;69(6):908-10.
118. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33(11):974-83.
119. Ventura CV, Ventura LO. Ophthalmologic Manifestations Associated With Zika Virus Infection. *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 2):S161-S6.
120. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology.* 2016;134(5):529.
121. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA ophthalmology.* 2016;134(8):912-8.
122. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE, Kuhnert-Tallman W, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(41):1089-99.
123. Singh MS, Marquezan MC, Omiadze R, Reddy AK, Belfort R, May WN. Inner retinal vasculopathy in Zika virus disease. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018;10:6-7.
124. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(10):951-8.

125. Driggers RW, Ho C-Y, Korhonen EM, Kuivainen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(22):2142-51.
126. Jouannic J-M, Friszer S, Leparç-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet*. 2016;387(10023):1051-2.
127. Schaub B, Vouga M, Najjioullah F, Gueneret M, Monthieux A, Harte C, et al. Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(5):520-7.
128. Rodó C, Suy A, Sulleiro E, Soriano-Arandes A, Antón A, García I, et al. In utero negativization of Zika virus in a case with serious Central Nervous System abnormalities. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017.
129. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol*. 2011;28(10):2731-9.
130. Nikolay B, Dupressoir A, Firth C, Faye O, Boye CS, Diallo M, et al. Comparative full length genome sequence analysis of Usutu virus isolates from Africa. *Virology*. 2013;10:217.
131. Bocanegra C, Sulleiro E, Soriano-Arandes A, Pou D, Suy A, Llubra E, et al. Zika virus infection in pregnant women in Barcelona, Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(7):648-50.
132. Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012;84(9):1501-5.
133. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Protocol d'actuació davant de casos de febre vírica de Zika en l'àmbit obstètric i pediàtric de Catalunya. Feb 22, 2016. http://canalsalutgencatcat/web/content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/zika/ProtocolObstetric_provdefpdf.
134. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabie A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018;378(11):985-94.
135. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA*. 2017;317(1):59.
136. Halai U-A, Nielsen-Saines K, Moreira ML, de Sequeira PC, Junior JPP, de Araujo Zin A, et al. Maternal Zika Virus Disease Severity, Virus Load, Prior Dengue Antibodies, and Their Relationship to Birth Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):877-83.
137. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting ant flavivirus immunity. *Science*. 2017;356(6334):175-80.
138. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KND, White JL, Bingham AM, Slavinski SA, et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(4):724-30.
139. Pacheco O, Beltran M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016.
140. van der Eijk AA, van Genderen PJ, Verdijk RM, Reusken CB, Mogling R, van Kampen JJ, et al. Miscarriage Associated with Zika Virus Infection. *N Engl J Med*. 2016;375(10):1002-4.
141. Baud D, Van Mieghem T, Musso D, Truttmann AC, Panchaud A, Vouga M. Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;16(5):523.
142. St George K, Sohi IS, Dufort EM, Dean AB, White JL, Limberger R, et al. Zika Virus Testing Considerations: Lessons Learned from the First 80 Real-Time Reverse Transcription-PCR-Positive Cases Diagnosed in New York State. *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):535-44.
143. Lozier MJ, Rosenberg ES, Doyle K, Adams L, Klein L, Munoz-Jordan J, et al. Prolonged detection of Zika virus nucleic acid among symptomatic pregnant women: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2018.
144. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(8):211-4.
145. Ogilvie C, Akolekar R. Pregnancy Loss Following Amniocentesis or CVS Sampling-Time for a Reassessment of Risk. *J Clin Med*. 2014;3(3):741-6.

BIBLIOGRAFIA

146. Reagan-Steiner S, Simeone R, Simon E, Bhatnagar J, Oduybo T, Free R, et al. Evaluation of Placental and Fetal Tissue Specimens for Zika Virus Infection - 50 States and District of Columbia, January-December, 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(24):636-43.
147. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter LBC, et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerging Infectious Diseases*. 2017;23(3):405-14.
148. Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, Gil LH, Marques ET. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *The Lancet*. 2016;387(10030):1811-2.
149. del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, Fran?a GVA, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(4):841-57.
150. Parra-Saavedra M, Reefhuis J, Piraquive JP, Gilboa SM, Badell ML, Moore CA, et al. Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(1):207-12.
151. Coelho AVC, Crovella S. Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
152. Ribeiro BG, Werner H, Lopes FPPL, Hygino da Cruz LC, Fazecas TM, Daltro PAN, et al. Central Nervous System Effects of Intrauterine Zika Virus Infection: A Pictorial Review. *Radiographics*. 2017;37(6):1840-50.
153. Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ, Weinbaum M, Opitz JM. In utero brain destruction resulting in collapse of the fetal skull, microcephaly, scalp rugae, and neurologic impairment: the fetal brain disruption sequence. *American journal of medical genetics*. 1984;17(2):509-21.
154. Moore CA, Weaver DD, Bull MJ. Fetal brain disruption sequence. *J Pediatr*. 1990;116(3):383-6.
155. Corona-Rivera J, Corona-Rivera E, Romero-Velarde E, Hernández-Rocha J, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Report and review of the fetal brain disruption sequence. *European Journal of Pediatrics*. 2001;160(11):664-7.
156. Levine D, Jani JC, Castro-Aragon I, Cannie M. How Does Imaging of Congenital Zika Compare with Imaging of Other TORCH Infections? *Radiology*. 2017;285(3):744-61.
157. Petribu NCdL, Aragao MdFV, van der Linden V, Parizel P, Jungmann P, Araújo L, et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. *BMJ*. 2017;j4188.
158. Levine D. Invited Commentary on "Central Nervous System Effects of Intrauterine Zika Virus Infection". *Radiographics*. 2017;37(6):1850-3.
159. Malinge G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizrycki S, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn*. 2011;31(9):881-6.
160. Malinge G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(2):117-26.
161. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175065.
162. PAHO. Epidemiological Alert: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 1 December 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=32405&Itemid=270&lang=en. 2015.
163. Carvalho BR, Taitson PF, Brandao KS, Ferriani RA, Nakagawa HM, Silva AA, et al. Reproductive planning in times of Zika: getting pregnant or delaying plans? The opinion of the Brazilian Society of Assisted Reproduction Committee - a basis for a bioethical discussion. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(3):159-64.
164. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(5):120-1.
165. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ*. 2003;169(3):209-12.
166. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Insect Repellent Use & Safety. <http://www.cdc.gov/westnile/faq/repellent.html>.
167. Diaz JH. Chemical and Plant-Based Insect Repellents: Efficacy, Safety, and Toxicity. *Wilderness Environ Med*. 2016;27(1):153-63.

V.ANNEXOS

V. ANNEXOS

ANNEX I. DEFINICIONS

(<https://www.cdc.gov/nndss/conditions/zika/case-definition/2016/06/>)

A. Malaltia per virus Zika

Cas sospitós: Pacient que presenta febre i/o exantema i almenys un dels següents: artràlgies / artritis / conjuntivitis (no purulenta / hiperèmica).

Cas probable:

- Cas sospitós + anticossos IgM anti-ZIKV (sense signes d'infecció per altres flavivirus) + vincle epidemiològic.
- Anticossos IgM anti-ZIKV positius + prova de neutralització per reducció en placa (PRNT90) per ZIKV positiva.

Cas confirmat: pacient amb confirmació de laboratori d'infecció recent per virus Zika:

- RNA o antigen de ZIKA virus en mostres biològiques (sèrum, saliva, teixits, orina...) o
- Anticossos IgM anti-ZIKV positius + prova de neutralització per reducció en placa (PRNT90) per ZIKV positiva a títols 4 o més vegades superior a altres flavivirus. Actualment no es disposa d'aquesta tècnica.

B. Síndrome congènita associada a la infecció pel virus Zika

Cas probable de síndrome congènita associada amb el virus Zika: Nounat que compleix els criteris d'un cas sospitós de síndrome congènita associada amb el virus Zika (I)

- presenta alteracions morfològiques intracranials detectades per qualsevol mètode d'imatge i que no s'expliquen per altres causes conegudes; O.
- la mare va tenir una erupció cutània durant l'embaràs

Cas confirmat de síndrome congènita associada amb el virus Zika: Nounat que compleix els criteris d'un cas sospitós de síndrome congènita associada amb el virus Zika i s'ha detectat la infecció pel virus Zika mostres del nadó, independentment de la detecció d'altres patògens.

C. Avortament o òbit intrauterí associat amb virus del Zika

Sospita d'avortament o òbit intrauterí associat amb virus Zika: Avortament o òbit intrauterí en una dona que durant el seu embaràs va presentar una erupció cutània (I)

- residia o va viatjar a una zona on hi havia vectors de virus Zika; O
- tenia relacions sexuals sense protecció durant l'embaràs amb una parella que residia o va viatjar a una zona on hi havia vectors de virus de Zika

Avortament o òbit intrauterí associat amb el virus Zika: Cas sospitós en què les mostres maternes (sang o orina) o de l'avortament / òbit són positives per al virus Zika.

D. Transmissió vertical (sense síndrome congènita)

Sospita de transmissió vertical (sense síndrome congènita): Nounat que no hagi complert els criteris d'un cas sospitós de síndrome congènita associada amb el virus Zika, la mare del qual va complir criteri de cas sospitós, probable o confirmat d'infecció per Zika durant l'embaràs.

Cas probable de transmissió vertical (sense síndrome congènita): Nounat que compleix criteris de sospita de transmissió vertical en què es detecten anticossos Zika-IgM o virus ARN en una mostra de sang del cordó umbilical.

Cas confirmat de transmissió vertical (sense síndrome congènita): Nounat que compleix criteris de sospita de transmissió vertical en els quals es detecten anticossos Zika-IgM en una mostra de sèrum.

ANNEX 2. RECOMANACIONS PER A VIATGERS A ZONES ENDÈMIQUES

Abans del viatge^{133,159}:

Es recomana que posposar el viatge fins al final de l'embaràs.¹⁶⁰

No hi ha recomanacions en contra de diferir el viatge durant la lactància.

Durant el viatge:

Es recomana fer servir un mètode contraceptiu de barrera durant tot el viatge¹⁶¹ i prendre les precaucions necessàries per evitar les picades de mosquit:

- Dormir amb mosquitera.
- Portar roba de màniga llarga i pantalons llargs i protegir-se sobretot durant les hores de llum.
- Utilitzar repel·lents d'insectes homologats.^{162,163} Tant els repel·lents que contenen NN-dietil-meta-toluamida (DEET) com picaridina (carboxilat de sec-butil-2-(2-hidroxietil)-1-piperidina) es consideren segurs durant la gestació i la lactància.¹⁶⁴

Després del viatge:

a. Per a la dona

- Si una dona embarassada ha viatjat a zones endèmiques, es recomana que ho esmenti en les revisions prenatales posteriors perquè sigui avaluada adequadament.
- Si es tracta d'una dona que es planteja quedar embarassada, quan torni del viatge ha d'utilitzar el preservatiu per evitar l'embaràs durant un període de 8 setmanes.

b. Per a la parella sexual

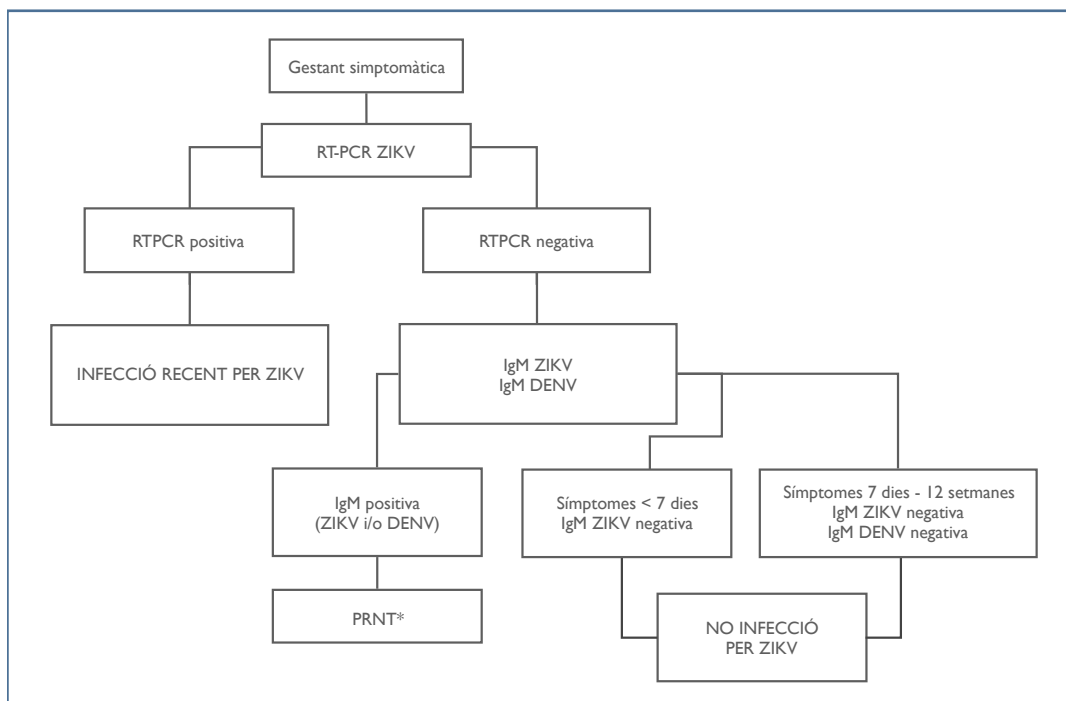
El virus de Zika ha estat identificat en el semen dels homes que han tingut la infecció, i no se sap quant de temps hi pot persistir. Si la parella d'una dona embarassada o que pugui quedar embarassada ha viatjat a un país amb transmissió activa, es recomana utilitzar preservatiu pel sexe vaginal, anal i oral:

- Durant 8 setmanes després del seu retorn a casa, si no ha presentat símptomes d'infecció;
- Durant 6 mesos després de la recuperació, si ha presentat símptomes d'infecció en el viatge o en els 15 dies posteriors al seu retorn;
- Durant tot l'embaràs en cas que la dona estigui gestant.

ANNEX 3. ALGORITME DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA SEGONS EL CDC

A. GESTANT SIMPTOMÀTICA⁶²

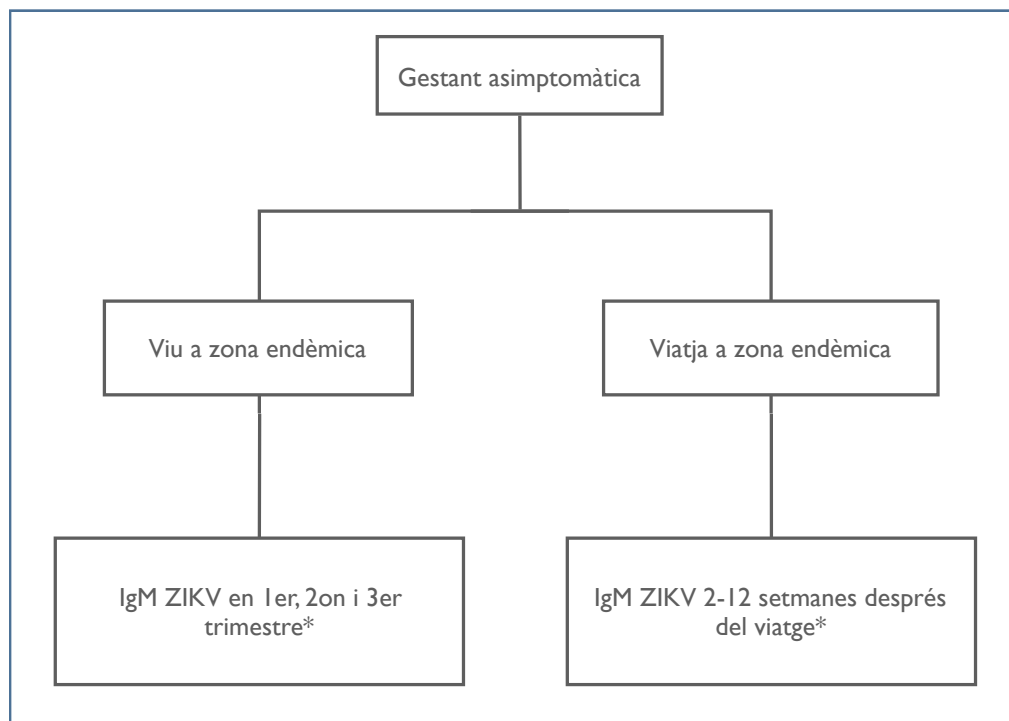
(https://www.cdc.gov/zika/pdfs/testing_algorithm.pdf)



*Les limitacions de la tècnica a l'estat espanyol no permetran confirmar la infecció.

B. GESTANT ASIMPTOMÀTICA⁶²

(<https://www.cdc.gov/zika/pdfs/testing-algorithm-asymptomatic.pdf>)



*La PRNT no es recomana pel baix rendiment de la tècnica.

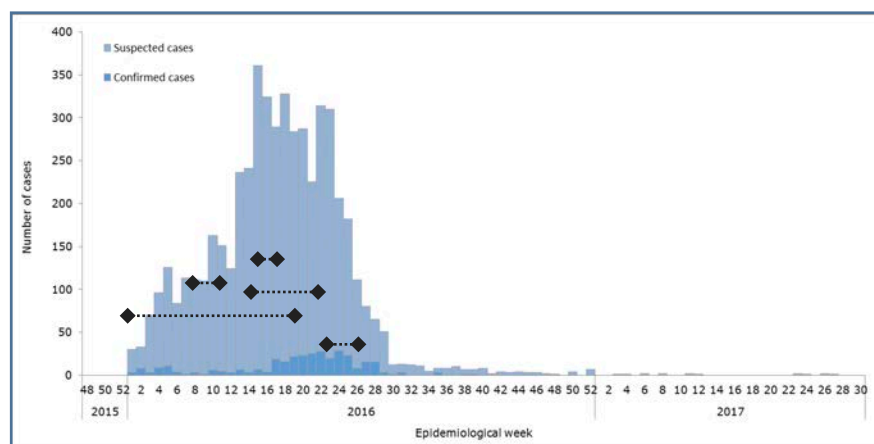
ANNEX 4. CASOS CONFIRMATS D'INFECCIÓ PER VIRUS DEL ZIKA SEGONS LA SETMANA EPIDEMIOLÒGICA, 2015-2017

Actualitzat a 25 de Setembre 2017.

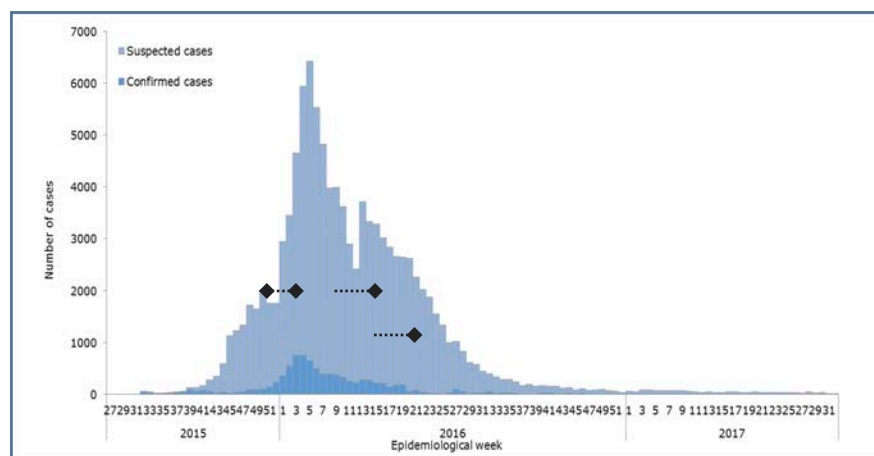
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11603&Itemid=41696&lang=en

Els punts i línies marquen el període de viatge de les gestants amb infecció confirmada pel virus.

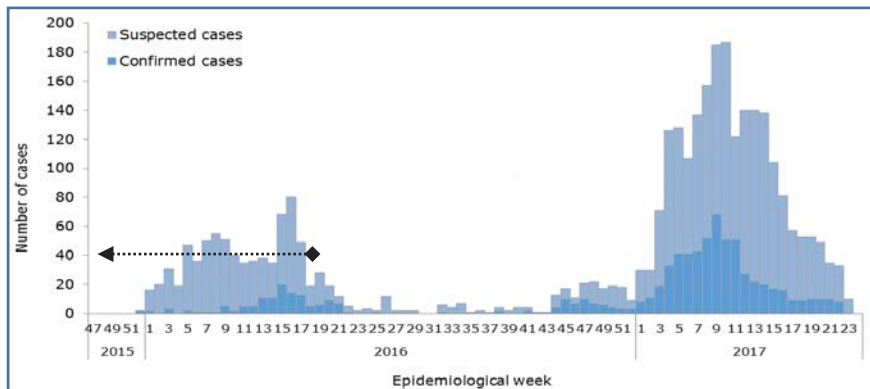
A. República Dominicana



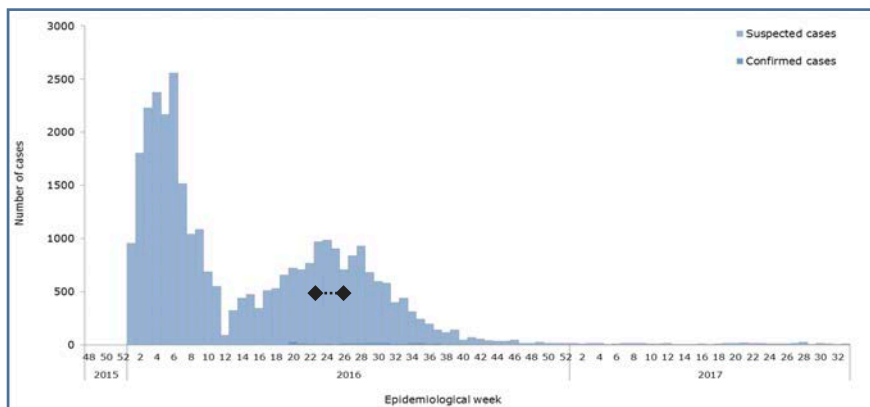
B. Colòmbia



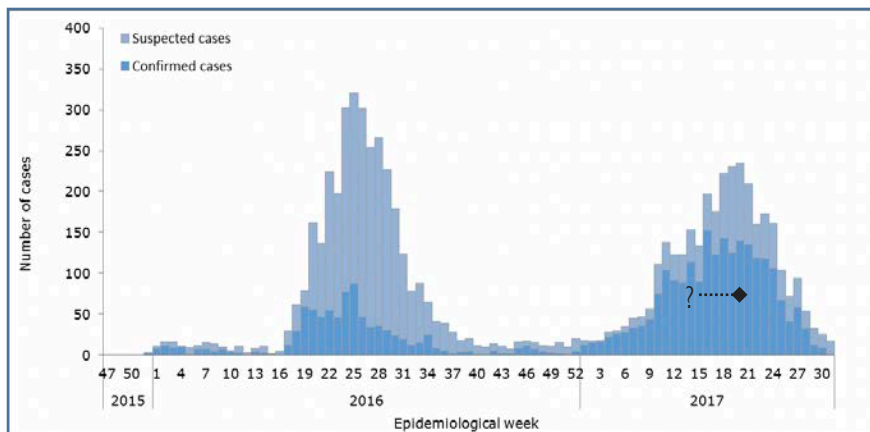
C. Bolívia



D. Honduras



E. Ecuador



ANNEX 5. TREBALLS PUBLICATS

Rodó C, Suy A, Sulleiro E, Soriano-Arandes A, Antón A, García-Ruiz I, Arévalo S, Vázquez É, Vázquez A, de Ory F, Sánchez-Seco MP, Rodrigo C, Pumarola T, Carreras E. In utero negativization of Zika virus in a foetus with serious central nervous system abnormalities. Clin Microbiol Infect. 2017 Oct 10. pii: S1198-743X(17)30539-6. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.022.

Factor d'impacte 2016	5.292	Factor d'impacte 5 anys	5.245
Categoria JCR	Infectious Diseases		
Classificació dins la categoria	8/84	Quartil en la categoria	Q1
Nombre de cites	3		

Suy A, Sulleiro E, **Rodó C**, Vázquez É, Bocanegra C, Molina I, Esperalba J, Sánchez-Seco MP, Boix H, Pumarola T, Carreras E. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2611-2613. doi: 10.1056/NEJMc1607580.

Factor d'impacte 2016	72.406	Factor d'impacte 5 anys	64.201
Categoria JCR	Medicine, General & Internal		
Classificació dins la categoria	1/155	Quartil en la categoria	Q1
Nombre de cites	25		

Bocanegra C, Sulleiro E, Soriano-Arandes A, Pou D, Suy A, Llurba E, **Rodó C**, Espasa M, Campins M, Martín A, Rodrigo C, Vázquez A, De Ory F, Sánchez-Seco MP, Pumarola T, Carreras E, Molina I. Zika virus infection in pregnant women in Barcelona, Spain. Clin Microbiol Infect. 2016 Jul;22(7):648-50. doi:10.1016/j.cmi.2016.03.025.

Factor d'impacte 2016	5.292	Factor d'impacte 5 anys	5.245
Categoria JCR	Infectious Diseases		
Classificació dins la categoria	8/84	Quartil en la categoria	Q1
Nombre de cites	3		

Martínez de Salazar P, Suy A, Sánchez-Montalvá A, **Rodó C**, Salvador F, Molina I. Zika fever. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Apr;34(4):247-52. doi: 10.1016/j.eimc.2016.02.016. Epub 2016 Mar 15. Review.

Factor d'impacte 2016	1.714	Factor d'impacte 5 anys	1.65
Categoria JCR	Microbiology		
Classificació dins la categoria	89/125	Quartil en la categoria	Q3
Nombre de cites	8		

Rodó C, Suy A, Sulleiro E, Soriano-Arandes A, Maiz N, García-Ruiz I, Arévalo S, Rando A, Anton A, Vázquez E, Garrido M, Frick A, Fernández-Oliva A, Rodrigo C, Pumarola T, Carreras E. Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection in a non-endemic region, Catalonia, 2016-2017.

Enviat a publicar

Rodó C, Soriano-Arandes A, Suy A, Sulleiro E, Garcia I, Frick A, Rando A, Arévalo S, Pumarola, Carreras, E. 3P79 Epidemiological, microbiological and clinical data of traveller pregnant women returning from vector-borne endemic areas for Zika virus. *Tropical Medicine & International Health* 2017;22(1):200.

Factor d'impacte 2016	2.85	Factor d'impacte 5 anys	2.677
Categoria JCR	Tropical Medicine		
Classificació dins la categoria	2/19	Quartil en la categoria	Q1
Nombre de cites	0		

Sulleiro E, Romero D, Rando A, Moure Z, Suy A, Esperalba J, Moreno R, **Rodó C**, Espasa, M, Sanchez-Seco P, Pumarola T. 3P18 Comparison of two Zika virus serological techniques and the influence of previous dengue infection for the screening of asymptomatic pregnant women in a reference centre in Barcelona. *Tropical Medicine & International Health* 2017;22(1):174.

Factor d'impacte 2016	2.85	Factor d'impacte 5 anys	2.677
Categoria JCR	Tropical Medicine		
Classificació dins la categoria	2/19	Quartil en la categoria	Q1
Nombre de cites	0		

