

Guías de manejo a nivel hospitalario de pacientes con dengue, chikungunya y Zika

Marzo 2016



Índice

1. Cuidado del paciente con infección por virus DENGUE atendido a nivel hospitalario	1
2. Cuidado del paciente con infección por virus CHIKUNGUNYA atendido a nivel hospitalario	14
3. Cuidado del paciente con infección por virus ZIKA atendido a nivel hospitalario	28
4. Diagnóstico de laboratorio en el ámbito hospitalario para la detección de infecciones causadas por los virus dengue chikungunya y Zika	32

Esta Guía ha sido elaborada por:

Mar Lago Núñez. Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)

Jose Antonio Pérez Molina y Juan Carlos Galán Montemayor. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Coordinada por Carmen Amela Heras y M^a José Sierra Moros. Centro de Coordinación de Alergias y Emergencias Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

1. Cuidado del paciente con infección por virus DENGUE atendido a nivel hospitalario

Cuestiones preliminares

- En el nivel hospitalario deben ser atendidos los pacientes con dengue o sospecha de dengue y signos de alarma, con manifestaciones de gravedad y siempre que lo considere su médico de atención primaria tras haber hecho una valoración del paciente (generalmente en casos esporádicos).
- En la medida de lo posible, los pacientes deben ser atendidos en centros con experiencia en el cuidado de pacientes infectados por el virus del dengue y otras infecciones importadas.
- El dengue grave es un cuadro clínico que puede confundirse con otras enfermedades infecciosas, algunas de las cuales tiene tratamiento antimicrobiano específico como la malaria, leptospirosis, sepsis meningocócica, otras sepsis bacterianas, la fiebre tifoidea, el tifus y otras rickettsiosis.
- En pacientes graves y sin confirmación diagnóstica de una infección por virus del dengue, habrá que determinar la necesidad de medidas de aislamiento ante la posibilidad de una fiebre hemorrágica viral o una sepsis meningocócica.
- Una correcta investigación epidemiológica del caso permitirá la detección temprana de casos importados o autóctonos (historia de viajes a zonas endémicas, residencia en áreas con *Ae. albopictus*, casos de dengue en el entorno).
- El reconocimiento precoz del shock y una adecuada fluidoterapia son básicos para un correcto cuidado de los pacientes con dengue grave, cuya mortalidad es <1% cuando el paciente es atendido por personal experimentado.

Cuidados del paciente con Dengue confirmado o con sospecha de dengue

Los pacientes del **Grupo A** (pacientes que no presentan signos de alarma, no presentan un cuadro grave o no presentan factores de riesgo) serán atendidos en Atención Primaria

En el nivel hospitalario se atenderán preferentemente los pacientes clasificados como:

Grupo B: sujetos con signos de alarma, factores de riesgo o comorbilidades que pueden empeorar el dengue o hacer sus cuidados más complejos. Entre estas cabe mencionar: el embarazo, edades extremas de la vida, obesidad, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes y enfermedades hemolíticas crónicas (como la drepanocitosis). También se ingresará en el hospital a aquellas personas que por sus condiciones sociales tengan dificultades para un acceso rápido al hospital, o vivan solos.

Grupo C: sujetos que por su gravedad requieren tratamiento urgente o en unidades de cuidados intensivos al estar en la fase crítica de la enfermedad.

1. Valoración inicial

Siempre que sea posible en la historia clínica deberán recogerse detalladamente datos epidemiológicos, sobre comorbilidades y relacionados con la evolución del cuadro clínico. Se practicará una exploración clínica meticulosa. En los casos graves se priorizará la información necesaria para un correcto cuidado del paciente tanto en la historia como en la exploración física.

La historia clínica debe incluir:

- Datos epidemiológicos y comorbilidades:
 - Viaje a zonas endémicas (ver mapa).
 - Contacto con otros casos de dengue.
 - Residencia en áreas con presencia confirmada de *A. aegypti* o *A. albopictus*.
 - Factores de riesgo y comorbilidades.
- Datos clínicos:
 - Fecha de inicio de la fiebre: para determinar si el paciente está en la fase febril, crítica o de recuperación.
 - Cantidad de ingesta líquida diaria.
 - Existencia de diarrea (número y cantidad de pérdidas aproximada).
 - Diuresis (frecuencia, volumen y hora de la última micción).
 - Otros datos clínicos relativos a posibles diagnósticos alternativos: infección aguda por VIH, fiebre hemorrágica viral, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, síndrome de shock tóxico, leptospirosis, fiebre tifoidea, tifus, otras rickettsiosis, malaria.

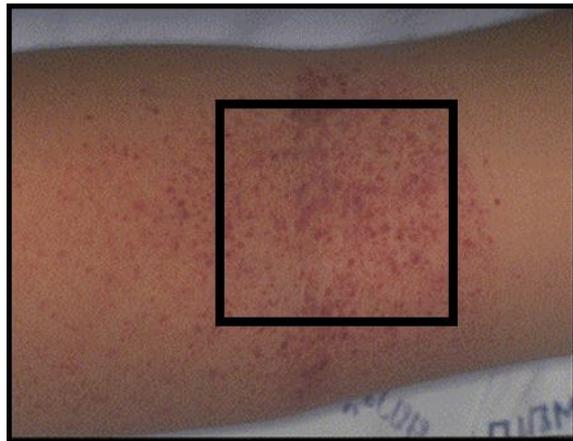
La exploración física debe incluir:

- Estado mental: determinar la puntuación en la escala de Glasgow.

Desarrollo reciente de confusión, letargia, agresividad, convulsiones, fotofobia o rigidez de nuca (valorar infecciones del SNC).

- Estado de hidratación: presencia de taquicardia, sequedad de mucosas, signo del pliegue, mal relleno capilar, o fontanelas hundidas. Determinar la ingesta de líquidos y las pérdidas en las últimas 12-24h. Valorar diuresis.
- Situación hemodinámica: relleno capilar, temperatura, color y sequedad cutánea, intensidad del pulso periférico, tensión arterial, frecuencia respiratoria y volumen de diuresis. Es crítico identificar a los pacientes con shock compensado e intervenir antes de que se descompensen y el cuadro se haga irreversible. Signos precoces de shock incluyen: disminución de la presión arterial diferencial con incremento progresivo de la diastólica, relleno capilar lento (>2 segundos) y taquicardia en ausencia de fiebre (Tabla 1).
- Signos indicativos de extravasación plasmática: ascitis, derrame pleural.
- Manifestaciones hemorrágicas: petequias, sangrado mucosas, sangrado gastrointestinal, genital o a otros niveles.
- Signos de afectación orgánica: hepatomegalia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria.

Prueba del torniquete



Fuente: Centers for Disease Control. EEUU

Las pruebas complementarias a solicitar serían:

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

Pruebas diagnósticas específicas (ver apartado 4):

En los pacientes con criterios de ingreso y sospecha de dengue, especialmente en los más graves, no hay que esperar el resultado de las pruebas diagnósticas confirmatorias para iniciar los cuidados específicos. No obstante, la confirmación de laboratorio es fundamental para diferenciar esta enfermedad de otros cuadros clínicos similares, para detectar los casos precozmente y para la vigilancia epidemiológica (ver apartado 4).

Las muestras deben obtenerse lo más rápidamente posible tras la aparición de la fiebre para maximizar el rendimiento diagnóstico. El virus está presente en sangre desde un día antes del inicio de los síntomas hasta unos 5-7 días después. El antígeno NS1 aparece también durante ese periodo de tiempo aunque suele estar presente en sangre algunos días más. A partir del 3-4^o día se detecta la presencia de IgM anti dengue que permanecerá detectable durante varios meses. La IgG es más tardía apareciendo hacia los 10-14 días tras el debut de la fiebre. Pruebas diagnósticas disponibles:

- En fase aguda (primeros 5-7 días tras el debut de la fiebre):
 - o Determinación del antígeno NS1: incluida en test de diagnóstico rápido
 - o Determinación de ARN del virus en suero o en orina (RT-PCR): permite el diagnóstico de certeza y la determinación del serotipo del virus.
 - o Cultivo viral: con fines de investigación más que asistenciales
- En fase convaleciente (tras 5-7 días del debut de la fiebre):
 - o Determinación de IgM: incluida en test de diagnóstico rápido
 - o Determinación de IgG: no es útil para el diagnóstico en fase precoz y en personas procedentes de área endémica puede ser positiva por exposiciones previas. Puede dar reacciones cruzadas por exposición o vacunación previa a otros flavivirus (fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa o virus West Nile).

Criterio de laboratorio para confirmar el diagnóstico:

Al menos **UNO** de los siguientes:

- Aislamiento del virus en muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico o de antígenos virales en muestra clínica.
- Seroconversión de anticuerpos IgG específicos del virus, aumento de cuatro veces el título entre muestras tomadas en fase aguda y fase convaleciente. El primer suero se recoge al inicio de la enfermedad, y el segundo de 10 a 14 días después. Si la seroconversión o el aumento significativo de anticuerpos es el único criterio positivo, debe excluirse la infección por otro *flavivirus*.

Para el diagnóstico inmediato de la infección por el virus del dengue existen test rápidos que pueden realizarse a la cabecera del paciente. Se recomiendan aquellos que incluyen la determinación simultánea de antígeno NS1 e IgM. La realización de

estas pruebas no excluye la necesidad de realizar pruebas diagnósticas serológicas y de PCR, más sensibles y específicas.

El dengue es una enfermedad de declaración obligatoria.

Cuidados del paciente ingresado

Pacientes del grupo B:

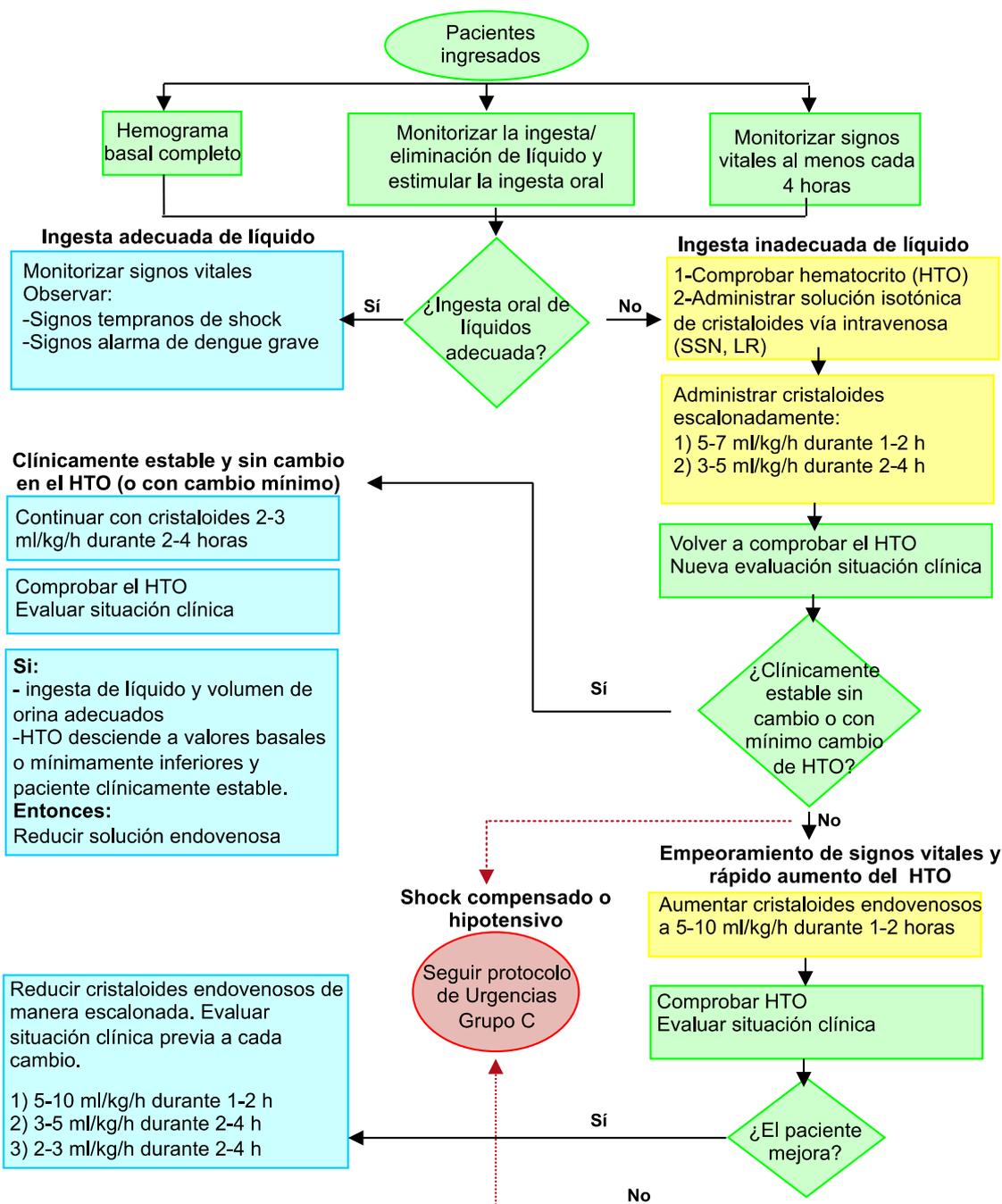
En aquellos pacientes SIN signos de alarma pero con factores de riesgo o comorbilidades debe vigilarse la defervescencia del cuadro clínico y el desarrollo de signos de alarma. Se alentará la ingesta de líquidos, se hará un balance de ingesta y pérdidas (vómitos, diarrea, orina) y ritmo de diuresis. Cuando la ingesta de líquidos no sea posible, iniciar fluidoterapia con suero salino al 0,9% o Ringer lactato (con o sin glucosa) (Algoritmo 1). Administrar el volumen mínimo requerido para mantener una buena perfusión y diuresis. Generalmente la fluidoterapia sólo son necesarios 24-48 horas. En muchas ocasiones, a las horas de haber iniciado la fluidoterapia el paciente comienza a tolerar por vía oral. Adicionalmente se deberá hacer un seguimiento del hematocrito y el recuento plaquetario (siempre hay que hacer una determinación del hematocrito antes de iniciar la fluidoterapia).

En los sujetos CON signos de alarma, además de las medidas de vigilancia anteriores, habrá que mostrar especial atención a:

- La presencia de signos de extravasación plasmática.
- Mantener un balance de fluidos adecuado.
- Monitorizar parámetros vitales y analíticos.
 - o Signos vitales y perfusión periférica (cada 1-2 horas hasta el final de la fase crítica).
 - o Hematocrito antes y después de la infusión de sueroterapia, y luego cada 6-8 horas.
 - o Glucosa, enzimas de función hepática, electrolitos, lactato, balance ácido-base, y otras pruebas dirigidas por el estado del paciente.

La fluidoterapia y los cuidados de los pacientes del grupo B con signos de alarma se resumen en el Algoritmo 1.

Algoritmo 1. Cuidados hospitalarios para los pacientes del grupo B



SSN: solución salina normal; LR: solución Ringer lactato

Pacientes del grupo C:

Todos los pacientes del grupo C (con shock compensado o descompensado. Tabla-1) deben estar ingresados en un hospital y a menudo en una unidad de cuidados intensivos. El uso adecuado de la fluidoterapia es esencial en la recuperación del paciente, y a menudo, el único tratamiento necesario. Siempre debe determinarse la

cifra de hematocrito antes y después de la infusión de la sueroterapia. Las pérdidas de plasma deben ser repuestas con soluciones isotónicas de cristaloides (salino al 0,9% o Ringer lactato) en una cantidad suficiente para mantener un volumen circulatorio efectivo (generalmente durante 24-48 horas). En los casos de shock hipotensivo se prefiere el uso de soluciones coloidales. Para los pacientes obesos la infusión de líquidos se calcula sobre la base de su peso ideal.

La resucitación con sueroterapia debe diferenciarse claramente de la simple administración de fluidos intravenosos: es una estrategia en la que se administran grandes volúmenes (bolos de hasta 10-20 ml/kg) durante periodos de tiempo muy limitados, con el objetivo de evaluar la respuesta del paciente sin causar edema pulmonar. Estos fluidos no deben contener glucosa. Las transfusiones de sangre sólo deben administrarse en casos de sangrado grave o cuando se sospeche la existencia del mismo (hipotensión sin una causa evidente).

Los objetivos de la fluidoterapia son:

- Mejorar la circulación central y periférica: disminución de la taquicardia, mejoría de la tensión arterial, mejoría de la tensión arterial diferencial (diferencia entre TAS y TAD), tiempo de relleno capilar <2 minutos, y mejoría de la temperatura y coloración de las extremidades.
- Mejorar la perfusión de los órganos: mejorar el estado de conciencia, la acidosis metabólica o la diuresis (≥ 0.5 ml/kg/hora).

Se deben obtener cultivos bacterianos y test para malaria (en procedentes de área endémica) por si existieran infecciones concomitantes con tratamiento específico. Signos que pueden indicar la presencia de una infección bacteriana son la aparición de fiebre tras la defervescencia, el incremento rápido de los leucocitos o la presencia de clínica compatible.

En los algoritmos 2 a 4 se resume la fluidoterapia en casos de shock compensado y descompensado en adultos y niños. Para una información más detallada se puede consultar el manual de la OMS acerca de los cuidados clínicos de los pacientes con dengue:

http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook_for_clinical_management_of_dengue.pdf

Medidas terapéuticas que no deben ser usadas:

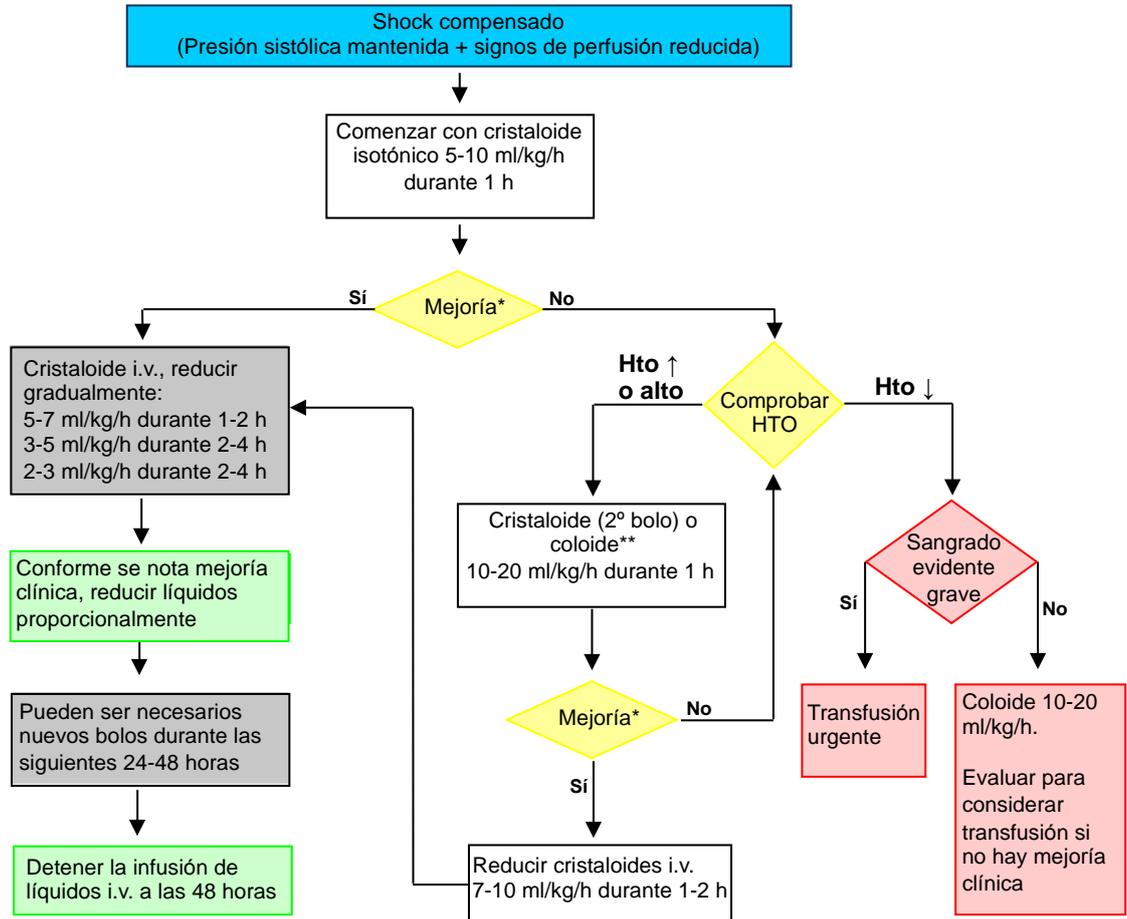
- Uso de corticoides. No se han mostrado eficaces en el tratamiento del dengue y pueden ser causa de reacciones adversas graves.
- Uso de Aspirina y otros AINES por el riesgo de sangrado.
- Transfusión profiláctica de plaquetas. Los pacientes con trombopenia grave no son infrecuentes. Se les debe recomendar reposo en cama y evitar traumatismos por el riesgo de sangrado. La transfusión de plaquetas en sujetos hemodinámicamente estables y sin signos de sangrado no está indicada por varias razones:

- El riesgo de sangrado no se correlaciona con el recuento plaquetario.
- El periodo de trombocitopenia no se acorta.
- Pueden dar lugar a sobrecarga de fluidos.

Tabla 1. Valoración hemodinámica de los pacientes con Dengue

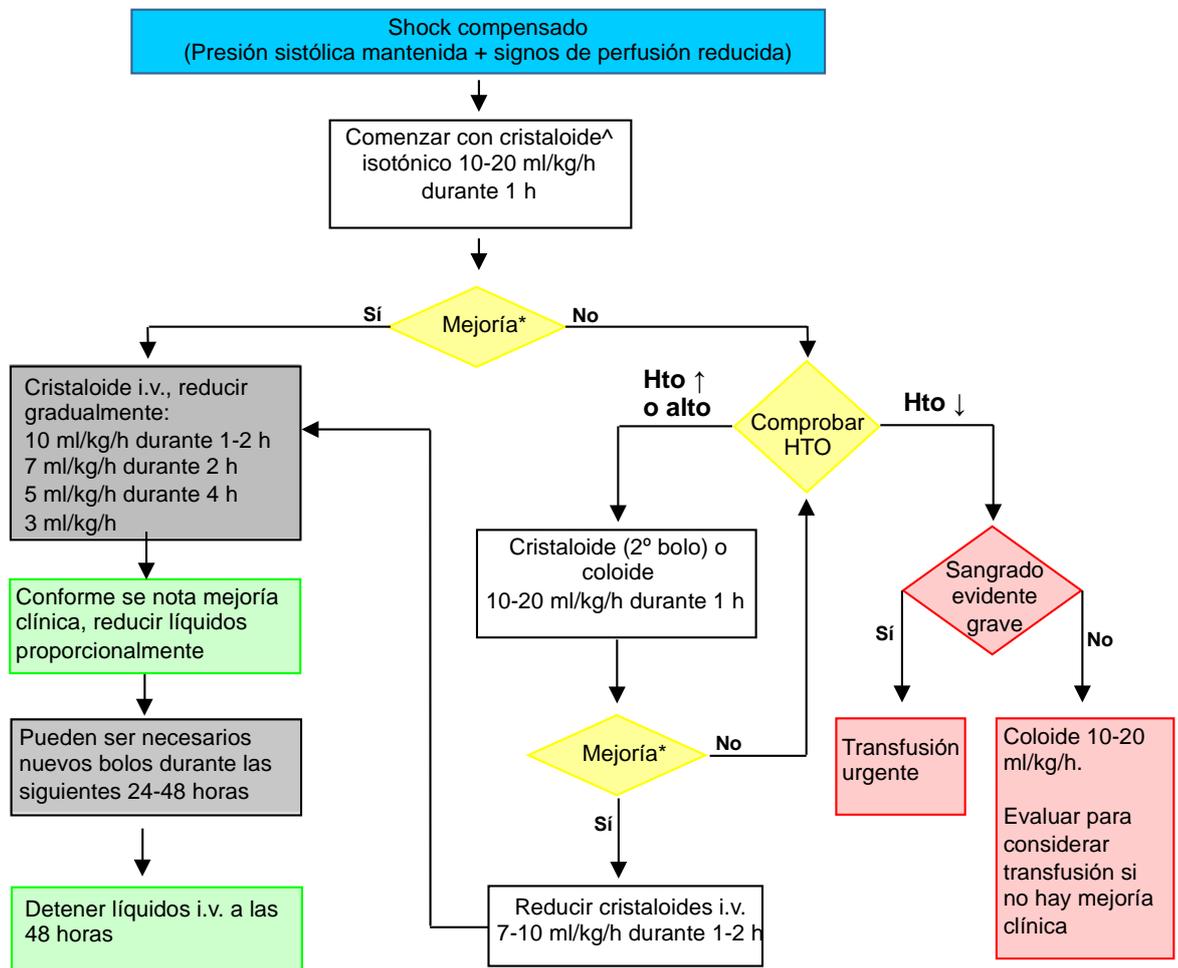
Parámetros hemodinámicos	<i>Estado hemodinámico estable</i>	<i>Shock compensado</i>	<i>Shock descompensado</i>
Nivel de consciencia	Normal, claro, lúcido	Normal, claro, lúcido	Inquieto, agitado
Relleno capilar	Rápido (< 2 segundos)	Prolongado (> 2 segundos)	Muy prolongado, piel moteada
Extremidades	Calientes y rosadas	Frialdad periférica	Frías, húmedas y pegajosas
Pulso periférico	Patente, buen volumen	Débil, filiforme	Débil o ausente
Frecuencia cardíaca	Normal	Taquicardia	Taquicardia grave o bradicardia en shock evolucionado
Tensión arterial	Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Normal con aumento progresivo de la diastólica • Reducción de la TA diferencial • Hipotensión postural 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la TA diferencial a <20 mm Hg • Hipotensión • TA no detectable
Frecuencia respiratoria	Normal	Taquipnea	Hiperpnea o respiración de Kussmaul (acidosis metabólica)
Diuresis	Normal	Tendencia a la reducción	Oliguria o anuria

Algoritmo 2. Administración de fluidos intravenosos en adultos con shock compensado



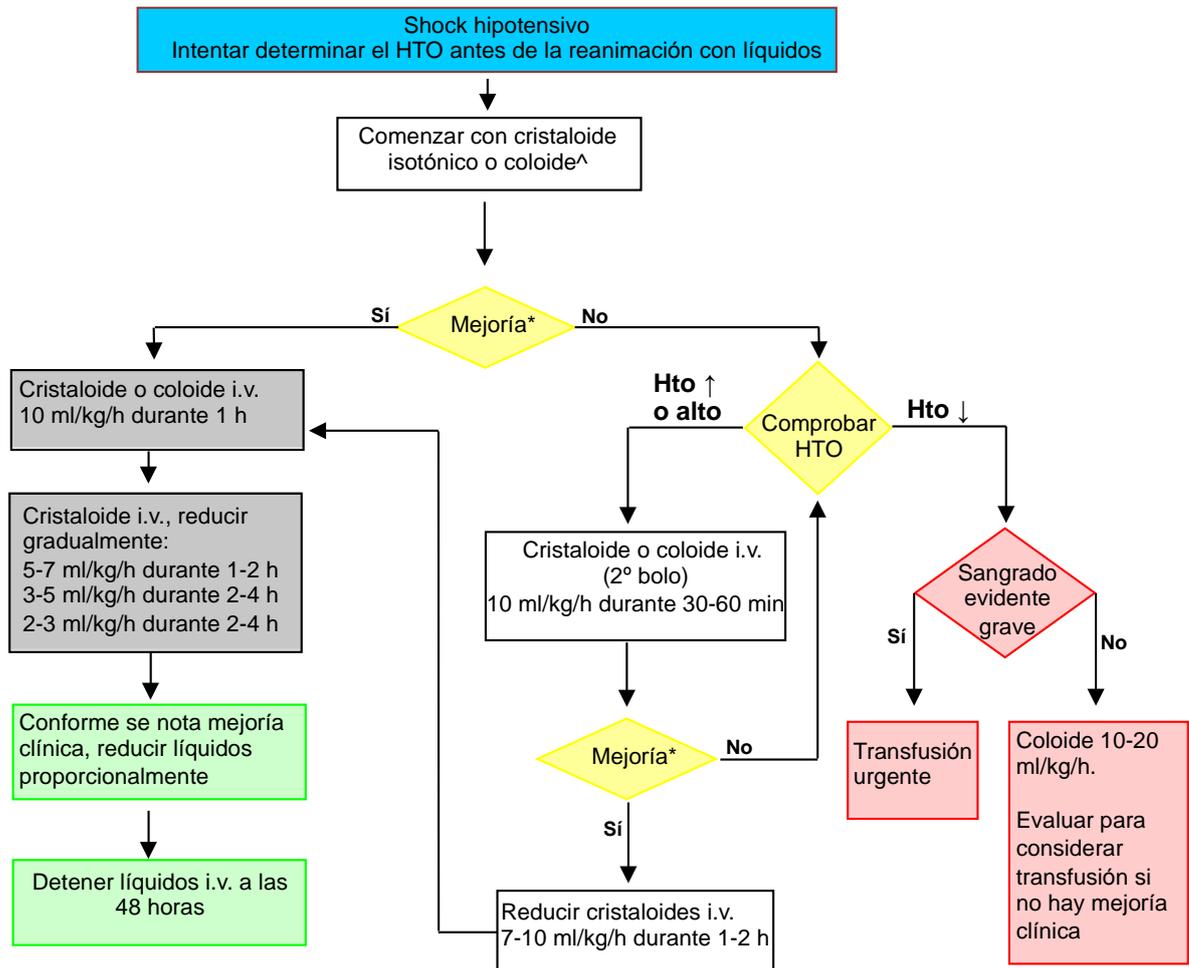
*Volver a evaluar la condición clínica del paciente, signos vitales, pulso, prueba de llenado capilar y temperatura en extremidades. ** Es preferible el coloide si el paciente ya ha recibido bolos previos con cristaloides i.v.:intravenoso; HTO: hematocrito; ↑: elevado; ↓: reducido

Algoritmo 3. Administración de fluidos intravenosos en niños con shock compensado



^ Preferible usar coloides si el paciente ya ha recibido bolos previos de cristaloides. *Volver a evaluar la condición clínica del paciente, signos vitales, pulso, prueba de llenado capilar y temperatura en extremidades.
i.v.:intravenoso; HTO: hematocrito; ↑: elevado; ↓: reducido

Algoritmo 4. Administración de fluidos intravenosos en niños y adultos con shock hipotensivo



^ Preferible usar coloides si el paciente ya ha recibido bolos previos de cristaloides. *Volver a evaluar la condición clínica del paciente, signos vitales, pulso, prueba de llenado capilar y temperatura en extremidades.
i.v.:intravenoso; HTO: hematocrito; ↑: elevado; ↓: reducido

Referencias

1. World Health Organization. Handbook for clinical management of dengue. 2012. ISBN 978 92 4 150471 3.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Clinical and Laboratory Guidance. <http://www.cdc.gov/Dengue/clinicalLab/index.html>. Accedido el 28 de diciembre de 2015.
3. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, Diet TV, Bethell DB, Kneen R, Hien TT, White NJ, Farrar JJ. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Infect Dis 1999;29:787-94.
4. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniowska K, White NJ, Farrar JJ. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med 2005;353:877-89.

2. Cuidado del paciente con infección por virus CHIKUNGUNYA atendido a nivel hospitalario

El **objetivo** de la derivación al medio hospitalario de la infección por virus Chikungunya comprendería:

1. Identificar las manifestaciones clínicas del chikungunya, priorizando los pacientes graves y grupos de riesgo.
2. Establecer el diagnóstico diferencial con otras afecciones prevalentes, en especial el dengue grave e infecciones graves que precisan tratamiento específico como la malaria, leptospirosis, rickettsiosis, fiebre tifoidea y sepsis meningocócica y de otros orígenes. teniendo en cuenta los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.
3. Remitir oportunamente los casos graves y pacientes de riesgo a Unidades especializadas o en su caso a Medios hospitalarios, una vez estabilizados se remitirían a unidades de enfermedades infecciosas o, según criterios, a su médico de cabecera para seguimiento.
4. Identificar los pacientes en fase crónica y remitirlos a unidades de referencia hospitalarias.

Motivos de derivación a unidades especializadas

- Los motivos para derivar a pacientes diagnosticados y/o con sospecha de fiebre de Chikungunya en fase aguda de la enfermedad para manejo hospitalario con unidades especializadas (definida como la fase entre los 0 a 21 días de síntomas) serían:
 1. Presentación de manifestaciones atípicas (tabla 2).
 2. Síntomas/Signos de alarma:
 - Hipoperfusión.
 - Alteración neurológica, cardiovascular, cardíaca, respiratoria, renal, digestiva, hepática.
 - Deshidratación.
 - Descompensación de comorbilidad.
 - Trombosis.
 - Sospecha de diagnóstico diferencial con malaria, dengue, leptospirosis, sepsis bacteriana.
 - Riesgo de toxicidad por autotratamiento e interacciones medicamentosas.

Tabla 2. Manifestaciones atípicas de la infección por virus Chikungunya

Sistema	Manifestaciones Clínicas
Neurológico	Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía.
Ocular	Neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveítis.
Cardiovascular	Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica.
Dermatológico	Hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculobulosas.
Renal	Nefritis, insuficiencia renal aguda.
Otros	Discrasias sangrantes, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipoadrenalismo.

Adaptado de Rajapakse et al.²⁰

Fuente: Tomado de OPS/OMS/CDC. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del Virus Chikungunya en las Américas.

- Los motivos para derivar para manejo en consultas de unidades especializadas a pacientes diagnosticados y/o con sospecha de fiebre de chikungunya en fase aguda y/o subaguda de la enfermedad (Fase aguda definida como la fase entre los 0 a 21 días de síntomas; fase subaguda definida como la fase entre las 3 semanas y los 3 meses de duración de los síntomas):

Factores de riesgo para cuadro severo

Edad superior a los 65 años de edad.

Inmunocomprometidos.

Comorbilidades: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, patología cardiovascular, enfermedad hepática crónica.

Enfermedad osteoarticular severa previa.

Alcoholismo.

Entre los factores de riesgo para cronificación, se considerarían

- Fase aguda severa:
 - Artritis \geq 6 articulaciones.
 - Alto nivel de viremia

Depresión (por la influencia sobre percepción e interpretación de la enfermedad y de los síntomas).

Enfermedad osteoarticular severa previa.

Ausencia de tratamiento antiinflamatorio durante la fase aguda.
Estrés articular durante la fase aguda.

Embarazadas

Paciente que ha superado la fase aguda de la enfermedad y persisten los síntomas

Particularidades en el neonato

En embarazadas la infección no incrementa el riesgo de abortos, muerte fetal intrauterino, pero si el 50% de neonatos se infectan cuando nacen del día anterior y hasta el día 5 después de los primeros síntomas de la madre. El chikungunya neonatal o congénito tiene una presentación clínica típica después de un período de incubación de 3 a 7 días se presenta con fiebre, dificultad para la alimentación, trombocitopenia, linfopenia, y hepatitis leve.

En un 25% de ocasiones tiene una presentación atípica: encefalopatía con edema progresivo cerebral, sepsis, hemorragias por coagulación intravascular y cardiomiopatía. La mortalidad en estos casos es 50%, y es frecuente la aparición de secuelas neurológica.

En niños de más de 28 días y menos de 2 años y niños más mayores es similar a los adultos, pero tienen unas manifestaciones atípicas como hiperalgesia resistente a analgésicos, rash bulloso, desórdenes hemodinámicos, deshidratación, convulsiones y síndrome meníngeo.

En fase aguda

1. Exploraciones complementarias:

- Hemograma, función renal y hepática, iones.
- Cribado de diagnóstico diferencial: malaria, dengue, sepsis, leptospirosis, fiebre reumática, otras infecciones virales.
- Diagnóstico de confirmación de Chikungunya:
 - RT-PCR día 0-día 5.
 - RT-PCR y serología entre día 5-7.
 - Serología después de día 7.

2. Medidas terapéuticas:

1.1. Generalidades:

- Reposo relativo: no es conveniente una inmovilización completa.
- Retirar anillos y otros elementos ornamentales ajustados que se encuentran en cualquiera de las extremidades.
- Evitar prendas de vestir ajustadas (dificultan retorno venoso).

- En caso de artritis se puede valorar la necesidad de inmovilización parcial con ortosis nocturna.
- No hay tratamiento antiviral, solo sintomático.

1.2. Medicación:

- Es recomendable evitar el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) ante el riesgo de Síndrome de Reye.
- No emplear anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) hasta no haber descartado infección/coinfección con dengue.
- No es recomendable aplicar corticoides durante las tres semanas de la fase aguda ante el riesgo de rebrote de las artritis/tenosinovitis.
- No es recomendable aplicar fármacos antineuropáticos durante las tres semanas de la fase aguda.

2.2.1. Primer escalón de analgesia: Comenzaremos por acetaminofén o paracetamol. A este primer escalón de analgesia se le podría otorgar 15 días para comprobar la evolución clínica, a menos que la sintomatología fuera tan severa que el paciente precisara mayor intervención terapéutica.

1.2.2. Si no existe mejoría con la primera línea con paracetamol o acetaminofén:

- Si queda descartada la infección/coinfección con dengue se pueden emplear AINES. Recordar los periodos ventana para la positividad del diagnóstico
- Codeína sola o en combinación con paracetamol.
- Tramadol solo o en combinación con paracetamol.

1.2.3. Polineuropatía severa : Indicadas las inmunoglobulinas.

1.2.4. Manifestaciones severas: solo en UCI hospitalaria.

Embarazo:

- Tratamiento sintomático con Acetaminofén (dosis Max 4 gr/ día).
- No emplear AINES.
- Remitir a obstetra en el último trimestre.

Niños y Neonatos:

- Monitorizar a neonatos durante 7 días tras el parto en el caso de sospecha de CHI en la madre.
- No dar AINES en < 3 meses. La codeína no se recomienda antes de los 12 años.

Prevención de contagio a convivientes.

Solo en los casos de CHIK diagnosticados en áreas donde circule el vector. Se usarían medidas de protección individual (mosquiteras y repelentes adaptados a la condición y edad del paciente) en los primeros 7 días de enfermedad (fase virémica). El Chikungunya se puede adquirir por exposición accidental en fase virémica por lo que se deben mantener precauciones universales.

En fase subaguda

Definida como la fase entre las 3 semanas y los 3 meses de duración de los síntomas.

1. Exploraciones complementarias: Aspectos clínicos de especial vigilancia:

- 1.1. Se recomienda valorar el dolor empleando escalas de graduación del dolor articular y neuropático (figura 1):
 - DN4.
 - RAPID3.
- 1.2. Es muy importante una exploración articular para diferenciar si existe sólo dolor o se acompaña de signos inflamatorios (sinovitis).
- 1.3. Se debe realizar despistaje de otras patologías como adyuvantes al cuadro o como posible diagnóstico alternativo:
 - Analizar TSH.
 - Despistaje de artritis microcristalinas: ácido úrico.
 - Analizar CPK.
 - Analizar HbAC1 en pacientes con Diabetes.
 - Examinar VIH. VHC y VHB.
 - Esencial confirmar diagnostico serológico de CHIK (Coexistencia IgM/IgG).
 - Pedir análisis de orina (detección de alteraciones de la función renal).
- 1.4. Despistaje de autoinmunidad: anticuerpos anticitrulinados, factor reumatoide, HLA B27.
 - Solo a pacientes con historia médica previa a la fiebre por Chikungunya de patología reumatológica o con historia médica previa de artralgias, síntomas inflamatorios, etc.
 - Síntomas inflamatorios persistentes después de 6 semanas de tratamiento médico optimizado

2. Medidas terapéuticas:

2.1. Generalidades:

- Reposo relativo.
- Higiene postural.
- No descansar/cargar sobre la articulación inflamada.

2.2. Medicación:

2.2.1. Valorar la posibilidad de optimizar los tratamientos recomendados en el apartado anterior de la Fase Aguda antes de progresar en los tratamientos aplicados.

2.2.2. AINES

- No hay evidencia de que unos AINES tenga mayor eficacia que otros en el control de síntomas de la fiebre de Chikungunya.
- Debemos elegir formulaciones que cubran las horas de descanso nocturno.
- Si durante 10 días de tratamiento adecuado y con buen cumplimiento con AINES no hay mejoría se recomienda cambiar de AINE.
- La retirada de los AINES debe ser progresiva a lo largo de 1-2 semanas y usando pautas, como por ejemplo, de administración cada 48h.

2.2.3. Corticoides

- Generalidades:
 - Después del ciclo de corticoides, administrar AINES para evitar el efecto rebote.
- Cuándo valorar emplear corticoides en el tratamiento:
 - Control de síntomas refractario al empleo de AINES.
 - Contraindicación o intolerancia a AINES.
 - Presentaciones poliarticulares muy inflamatorias.
 - Asociación a sinovitis.
 - Asociación a tensinovitis.
- Pautas:
 - Presentaciones sintómicamente no severas, realizar este esquema completo no más de 4 semanas
 - 10 mg/día durante 5 días seguido de desescalación en 10 días.
 - Al retirar corticoides, dejar AINES.

- Presentaciones sintomáticamente severas:
 - Comenzar con una dosis ajustada al peso de 0,5 mg/Kg/día durante 5 días y desescalar en los siguientes 10 días.
 - Al retirar corticoides, dejar AINEs.
- Cuándo valorar infiltración intraarticular: se valora en los siguientes supuestos y cuando no se haya logrado con tratamiento optimizado vía oral con corticoides:
 - Sinovitis.
 - Tenosinovitis.
 - Bursitis.
 - Capsulitis.
 - Síndrome del túnel del carpo.

2.2.4. Tratamientos para dolores neuropáticos: en aquellos pacientes cuya puntuación en la escala DNA haya sido superior a 4 puntos (figura 1): pregabalina, gabapentina, etc.

2.2.5. Agentes biológicos y Metrotexate:

- Ante la posibilidad de fracaso de las anteriores pautas terapéuticas descritas.
- Nunca barajarlos antes de las 8 semanas de evolución.
- Siempre estudio minucioso de enfermedad reumatológica subyacente.

2.3. Rehabilitación: se valorará interconsulta con Medicina Física y Rehabilitación, quien podría plantearse:

- Tablas de ejercicios para la auto-rehabilitación.
- Masaje en grandes músculos sobre las regiones próximas a las articulaciones.
 - En caso de tendinitis: masaje transversal por fricción, contracción excéntrica, estimulación local por vibración.
 - Movilización suave, tanto activa como pasiva, de articulaciones.
 - Contracciones musculares isométricas.
 - Ortesis de descarga nocturna.
 - Las técnicas fisioterapéuticas combinadas con analgésicos presentan poca evidencia de beneficio.

3. Pruebas de imagen radiológica:

Valoraremos realizarlas en caso de síntomas inflamatorios persistentes o sospecha de AR previa o rotura del tendón de Aquiles, en ese caso y cuando en la prueba de imagen se ha objetivado erosión articular se derivara a Reumatología.

4. Valorar asistencia psicológica

En fase crónica

Es la fase definida como la que sobrepasa los 3 meses de duración de los síntomas. Esta fase se debe de manejar siempre en Unidades especializadas de Enfermedades Infecciosas.

1. Aspectos clínicos de especial vigilancia:

1.1. Valorar la severidad de la actividad inflamatoria:

- Número de veces que el dolor despierta al paciente por la noche.
- Número de articulaciones dolorosas y/o inflamadas.
- Duración de la rigidez matinal.

1.2. En esta fase si continúan o se plantean dudas diagnósticas valoraremos si es necesario volver a realizar despistaje de otras patologías como adyuvantes al cuadro o como posible diagnóstico alternativo y/o despistaje de autoinmunidad.

- Exámenes complementarios: Hemograma, VSG, PCR, FR, ANA, C3-C4-CH50; HLAB27 (si sospecha de EA) Ionograma, Transaminasas, Glucemia, HbA1C si diabetes; S. Orina.
- Ac. Úrico, TSH; CPK; Serología VIH, VHB y VHC.
- Radiografías manos/pies.

1.3. En esta fase evaluaremos la clasificación de los pacientes en dos grandes grupos:

- Pacientes con afectación musculo esquelética (difusa o local).
- Pacientes que pueden cumplir criterios de enfermedad reumatológica:
 - Afectación músculo esquelética difusa definida como afectación de más de 4 articulaciones y sin criterios de enfermedad reumatológica (Anexo 3) y sin signos de artritis.
 - Pacientes que pueden cumplir criterios de enfermedad reumatológica: AR o Espondiloartritis. (Anexo 2)

2. Medidas terapéuticas:

2.1. Generalidades:

- Reposo relativo.
- Medicina física y rehabilitación.
- Realizar Mantoux ante la posibilidad de aplicar tratamientos inmunomoduladores.
- Analizar la posibilidad de una strongyloidiasis ante la posibilidad de aplicar tratamientos inmunomoduladores.

2.2. Medicación:

2.2.1. Pacientes con afectación musculo esquelética local:

- AINES
- Si dolor neuropático > 4/10 asociar antidepresivos tricíclicos o antiepilépticos.
- Corticoides. Curso corto y retirar antes de 6 meses. Asociar calcio y vitamina D.
- Relajantes musculares.
- Diferir cirugía en túnel carpiano.

2.2.2. Pacientes con afectación musculo esquelética difusa:

- Mialgia.
 - AINEs: Formulaciones que cubran las horas de descanso nocturno.
 - Relajantes musculares.
- Poliartralgia más edema distal
 - Corticoides: Misma pauta que en locorregional.

2.2.3. Clasificados bajo los criterios de enfermedad reumatológica (tabla 3):

- Poliartritis indiferenciada, el orden de la escalada en el planteamiento terapéutico sería:
 - Corticoides.
 - Metotrexate.
- Artritis reumatoide, el orden de la escalada en el planteamiento terapéutico sería:
 - Metotrexate.
 - Agentes biológicos (prescripción reumatológica).
- Espondiloartropatía, el orden de la escalada en el planteamiento terapéutico sería:
 - AINEs.
 - Metotrexate.
 - Agentes biológicos (prescripción reumatológica).

- Rehabilitación, se valorará interconsultar con Medicina Física y Rehabilitación.

3. Pruebas de imagen radiológica:

- Plantear radiografía simple de cualquier articulación dolorosa.
- Síntomas/signos sugerentes de artritis reumatoide:
 - Radiografía simple postero-anterior (PA) de ambas manos.
 - Radiografía simple PA de ambas muñecas.
 - Radiografía simple dorso-plantar y oblicua de ambos pies.
- Síntomas/signos sugerentes de espondiloartritis:
 - Radiografía simple PA de ambas articulaciones sacro-ilíacas.
 - Radiografía simple PA de pelvis.
 - Radiografía simple PA de columna dorso-lumbar.
 - Si las radiografías son normales habrá que hacer RMN de articulaciones sacro-ilíacas y columna dorso-lumbar.
- Ecografía: en sospecha de rotura tendinosa, discriminar edema de partes blandas de sinovitis.

4. Valorar interconsulta:

- Reumatología.
 - En caso de que el paciente cumpla los criterios clasificatorios de enfermedad reumatológica (Anexo 2).
 - Pacientes con patología musculoesquelética (difusa o local) que no mejora después del ciclo de AINEs y/o corticoides propuesto en el esquema terapéutico.
- Medicina Física y Rehabilitación.
- Asistencia psicológica.

Figura 1. Modelo de cuestionario DN4 para la detección del dolor neuropático e Índice RAPID 3

Cuestionario DN4 para la detección del Dolor Neuropático

CUESTIONARIO
Por favor, en las 4 preguntas de abajo, complete el cuestionario marcando una respuesta para cada número:

ENTREVISTA CON EL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?

	SI	No
1. Quemazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?

	SI	No
4. Hormigueo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sensación de alfileres y agujas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Picazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Esta el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?

	SI	No
8. Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hipoestesia a los pinchazos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:

	SI	No
10. Cepillado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Suma de todos los puntos positivos. Puntuación del paciente: /10

INTERPRETACIÓN: Se confirma el diagnóstico y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 3/10

Tabla 3. Criterios de clasificación de enfermedades reumatológicas

ARTRITIS REUMATOIDE	
Sinovitis sin otra explicación en al menos una articulación, con una puntuación \geq a 6/10	
ARTICULACIONES INVOLUCRADAS	
Una gran articulación	0
2-10 grandes articulaciones	1
1-3 pequeñas articulaciones (acompañado o no de afectación de grandes articulaciones)	2
4-10 pequeñas articulaciones (acompañado o no de afectación de grandes articulaciones)	3
> 10 articulaciones (al menos una será pequeña articulación)	5
SEROLOGÍA (es necesario al menos un test)	
Factor reumatoide negativo Y Ac anticitrulinados negativos	0
Factor reumatoide negativo O Ac anticitrulinados positivos débil	2
Factor reumatoide negativo O Ac anticitrulinados positivos	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
PCR y VSG no elevados	0
PCR O VSG elevados	1
DURACIÓN DE LA SINOVITIS	
< 6 semanas	0
\geq a 6 semanas	1

Fuente: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR).

ESPONDILOARTRITIS
Al menos 1 criterio mayor + 1 criterio menor
CRITERIOS MAYORES
1. Dolor inflamatorio en la espalda si aparecen 4/5 de los siguientes:
Inicio de este síntoma antes de los 40 años de edad
Inicio insidioso
Persistencia de este síntoma al menos 3 meses
Asociado a rigidez matinal
Mejoría sintomática con el ejercicio físico
2. Sinovitis o asimétrica o de predominio en miembros inferiores
Eritema y/o calor sobre una articulación
Dactilitis (dedo en salchicha)
CRITERIOS MENORES
Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Uretritis, cervicitis o diarrea en el mes anterior a la artritis
Dolor alternante en regiones glúteas
Entesitis
Sacroileítis
Historia familiar

Fuente: Clasificación de la European Spondylarthropathy Study Group (ESSG).

POLIARTRITIS INDIFERENCIADA
> de 4 articulaciones con artritis Y duración de los síntomas \geq a 6 semanas Y ausencia de diagnóstico alternativo
A. ARTRITIS
<ul style="list-style-type: none"> • Sinovitis. • Calor y/o rubor sobre la articulación. • Rigidez matinal > 30 minutos. • Dolor de características inflamatorias: dolor que mejora con la actividad física o que empeora después del reposo o que empeora durante el descanso nocturno.
B. Que no cumple los criterios completos de Artritis Reumatoide o de Espondiloartritis y habiendo descartado otras causas de poliartritis (gota, sarcoidosis, etc)

Referencias

1. Specific management of post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of Cases in Reunion Island from 2006-2012. Emilie Javelle. PLOS Neglected Tropical Diseases. (DOI: 10.1371/journal.pntd.0003603 March 11, 2015.
2. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. F. Simon . Medecine et maladies infectieuses.
3. Guia para el manejo clínico de la enfermedad producida por el virus del Chikungunya. Dra Syrley Noemi Ferreira Barijho, Pediatr. (Asuncion), Vol.42;Nº 1 Abril 2015; pag . 54-69.
4. Chkungunya virus, epidemiology, clinics and phylogesis: A rewiew. Alessandra Lo Presti, Alessia Lai. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine (2014) 925-932.

3. Cuidado del paciente con infección por virus ZIKA atendido a nivel hospitalario

En la mayoría de los pacientes que se infectan por el virus Zika, la enfermedad es leve o asintomática (70-80%), por lo que su hospitalización constituye una excepción. No obstante, se ha descrito un aumento en la aparición de síndromes neurológicos asociados a esta arbovirosis como el síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis y mielitis, entre otros. Aunque aún no está establecida la relación causal con el virus Zika, no se puede descartar esta hipótesis.

¿Qué pacientes se recomienda derivar a cuidados hospitalarios?

- Al hospital deben remitirse los casos de sospecha o confirmados de infección por virus Zika, que sean derivados por sus MAP o desde unidades especializadas ante cualquier signo de alarma o gravedad (principalmente enfermedad neurológica)
- En la medida de lo posible los pacientes deben ser atendidos en Unidades especializadas en el cuidado de infecciones importadas.
- La infección por virus Zika debe sospecharse en caso de complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, meningitis, meningoencefalitis o mielitis) tras el regreso de área endémica (con un máximo de 21 días) haya habido o no cuadro febril compatible con la infección.
- La infección por virus Zika es indistinguible clínicamente de un dengue o una fiebre por virus Chikungunya. Mientras no esté confirmado el diagnóstico, los cuidados deben ser como los de un paciente con dengue.
- La infección por virus Zika plantea el diagnóstico diferencial con infecciones con tratamiento específico como malaria, sepsis meningocócica u otras sepsis bacterianas, fiebre tifoidea, rickettsiosis o leptospirosis.

Cuidados del paciente con infección o sospecha de infección por virus Zika

A nivel hospitalario se atenderán dos tipos de pacientes:

- A- Sujetos con afectación significativa del estado general y factores de riesgo o comorbilidades que pueden empeorar la evolución de la infección por virus Zika o hacer sus cuidados más complejos. Entre estas cabe mencionar: edades extremas de la vida, obesidad, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes y enfermedades hemolíticas crónicas (como la drepanocitosis).
- B- Pacientes que presentan síntomas neurológicos como síndrome de Guillain-Barré, S. de Fisher, Meningitis, encefalitis, meningitis, mielitis y meningoencefalitis tras estancia en zona endémica hayan tenido o no síntomas compatible con Zika.
- C- Mujeres embarazadas con diagnóstico de infección por virus Zika

1. Valoración inicial

Siempre que sea posible en la historia clínica deberán recogerse detalladamente datos epidemiológicos, sobre comorbilidades y relacionados con la evolución del cuadro clínico. Se practicará una exploración clínica meticulosa. En los casos graves se priorizará la información necesaria para un correcto cuidado del paciente tanto en la historia como en la exploración física.

La historia clínica debe incluir:

- Datos epidemiológicos y comorbilidades:
 - Viaje a zonas endémicas.
 - Historia de vacunación de F. amarilla o infección por otros flavivirus (dengue y Nilo occidental).
 - Contacto con otros casos de Zika/Dengue/Chikungunya.
 - Residencia en áreas con presencia confirmada de *A. aegypti* o *A. albopictus*.
 - Factores de riesgo y comorbilidades.

- Datos clínicos:
 - Fecha de inicio de la fiebre: para determinar si el paciente está en la fase inicial virémica que dura unos 5-7 días como máximo tras el inicio de los síntomas.
 - Cantidad de ingesta líquida diaria.
 - Existencia de diarrea (número y cantidad de pérdidas aproximada.)
 - Diuresis (frecuencia, volúmen y hora de la última micción).
 - Otros datos clínicos relativos a posibles diagnósticos alternativos: infección aguda por VIH, fiebre hemorrágica viral, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, síndrome de shock tóxico, leptospirosis, fiebre tifoidea, tifus, otras rickettsiosis, malaria.

La exploración física debe incluir:

- Estado mental: determinar la puntuación en la escala de Glasgow. Desarrollo reciente de confusión, letargia, agresividad, convulsiones, fotofobia o rigidez de nuca (valorar infecciones del SNC).
- Estado de hidratación: presencia de taquicardia, sequedad de mucosas, signo del pliegue, mal relleno capilar, o fontanelas hundidas. Determinar la ingesta de líquidos y las pérdidas en las últimas 12-24h. Valorar diuresis.
- Situación hemodinámica: relleno capilar, temperatura, color y sequedad cutánea, intensidad del pulso periférico, tensión arterial, frecuencia respiratoria y volumen de diuresis. Es crítico identificar a los pacientes con shock compensado e intervenir antes de que se descompensen y el cuadro se haga irreversible. Signos precoces de shock incluyen: disminución de la presión arterial diferencial con incremento progresivo de la diastólica, relleno capilar lento (>2 segundos) y taquicardia en ausencia de fiebre.
- Signos indicativos de extravasación plasmática: ascitis, derrame pleural.
- Manifestaciones hemorrágicas: petequias, sangrado mucosas, sangrado gastrointestinal, genital o a otros niveles.

- Signos de afectación orgánica: hepatomegalia, insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria.

2. Las **pruebas complementarias** a solicitar serían:

- Hemograma: para el control del hematocrito, cifras de hemoglobina y recuento plaquetario.
- Bioquímica sérica: pruebas de función hepática, renal y de otros órganos potencialmente afectados. Albúmina para evaluar la extravasación plasmática.
- Test de embarazo en mujeres que desconozcan su estado
- Coagulación sanguínea
- Se realizará un diagnóstico diferencial con otras infecciones que causen exantema y fiebre, en particular, flavivirus como dengue o alfavirus como chikungunya, entre otras. Hemocultivos, prueba rápida de malaria, frotis y gota gruesa, otros cultivos bacterianos y suero/plasma de archivo para completar estudios microbiológicos posteriores si fueran necesarios.
- Diagnostico virológico: Se solicitará PCR. El tipo de muestra a usar puede estar influido por los días que han transcurrido desde la aparición de los síntomas de la infección. El ARN del virus se puede encontrar en suero hasta unos 5-7 días tras el comienzo de la sintomatología y en orina durante algunos días más.
- Diagnostico serológico, detecta anticuerpos anti IgM específicos para virus Zika por técnica de ELISA. Esto se puede conseguir a partir de los 5 días de iniciados los síntomas. La interpretación de los ensayos serológicos tiene una relevancia especial para el diagnóstico del Zika. En infecciones primarias (primera infección con un flavivirus) se ha demostrado que las reacciones cruzadas con otros virus genéticamente relacionados son mínimas. Sin embargo, se ha demostrado que sueros de individuos con historia previa de infección por otros flavivirus (especialmente dengue, virus West Nile y la fiebre amarilla, incluyendo su vacuna) pueden presentar reacciones cruzadas. La detección de anticuerpos IgG se produce más tardíamente y pueden persistir elevados mucho tiempo.
- Otras pruebas analíticas en función de la situación del paciente: gasometría, lactato, etc.
- Pruebas de imagen (según la situación del paciente): Rx de tórax, ecografía abdominal, ecografía cardiaca, TAC craneal.

Vigilancia de complicaciones neurológicas y autoinmunes

Los pacientes con infección confirmada de Zika se seguirían por posibles complicaciones neurológicas.

En el caso de que aparezca una complicación neurológica en un paciente que haya estado en un país endémico, haya tenido o no clínica, se deben remitir muestras para su diagnóstico al laboratorio de referencia establecido en cada CCAA. Se mandaran muestras tanto de LCR (para determinación de PCR y serología) como de sangre (determinación de serología).

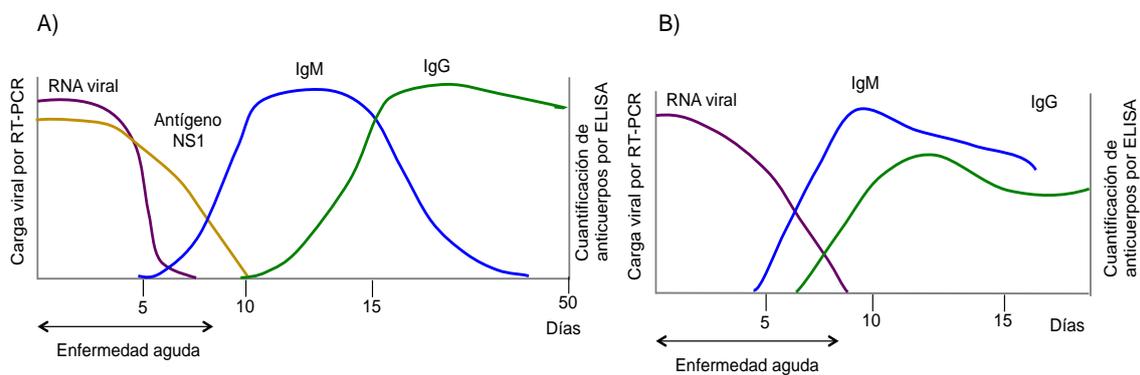
Referencias

1. Brasil. Ministério da Saúde. Novos casos suspeitos de microcefalia são divulgados pelo Ministério da Saúde, [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponible en: <http://bit.ly/1Kc2H6s>.
2. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica .Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika.17 de enero de 2016. Disponible en: <http://bit.ly/1K7Fs2M>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015. Stockholm: ECDC, 2015. Disponible en: <http://bit.ly/20pU7KM>
4. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? Oliveira Melo AS. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):6-7.
5. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? Oliveira Melo AS. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):6-7.
6. Zika virus outbreak prompts US to issue travel alert to pregnant women. McCarthy M. BMJ. 2016 Jan 18;352:i306
7. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Jan 29;65(3):63-7.
8. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Jan 22;65(2):30-3.

4. Diagnóstico de laboratorio en el ámbito hospitalario para la detección de infecciones causadas por los virus dengue chikungunya y Zika

Debido a que las viremias de los virus Dengue (DENV) y Chikungunya (CHKV) son muy cortas, (inferior a 5 días en infecciones por virus DENV e inferior a 8 días en infecciones por virus CHKV), se requieren diferentes aproximaciones técnicas en función de la fase de la enfermedad.

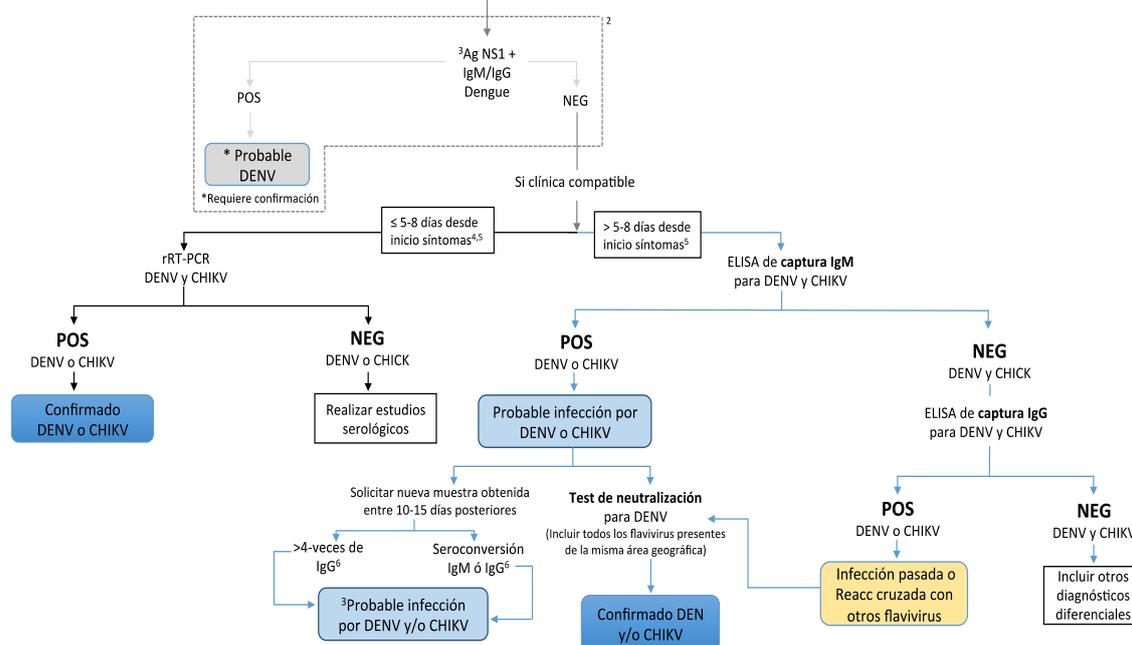
Figura 2. Representación de la evolución de los principales marcadores de la infección por DENV (A), o CHKV (B) a lo largo del tiempo (1)(2).



Por lo tanto, la disponibilidad de información clínica y sobre los días desde la aparición de los síntomas en el paciente es necesaria para decidir el algoritmo diagnóstico. Además de la búsqueda dirigida de estos agentes, es importante, establecer un diagnóstico diferencial basado en la clínica y la información epidemiológica disponible. A modo orientativo una lista detallada sobre el posible diagnóstico diferencial puede verse en la tabla anexa al final de este apartado.

Existen varias estrategias y aproximaciones técnicas para realizar el diagnóstico de las infecciones por estos arbovirus. Desde técnicas rápidas *point-of-care*, técnicas moleculares, serológicas, inmunofluorescencia indirecta o inhibición de la hemaglutinación, genotipado, secuenciación y cultivo. En general, todas ellas se pueden agrupar en dos categorías: técnicas de detección directa basadas en la búsqueda del virus o de alguno de los componentes estructurales y técnicas de detección indirecta basadas en la búsqueda de anticuerpos generados en un individuo en respuesta a la infección. Cada una de estas técnicas diagnósticas debe ser implementada en los laboratorios en función del grado de complejidad y nivel de bioseguridad. Siguiendo las recomendaciones de CDC y PAHO (3), se describe un algoritmo diagnóstico modificado, común para los arbovirus DENV y CHKV ya que comparten algunos síntomas clínicos, cocirculan en las mismas áreas geográficas y son transmitidos por los mismos vectores. La misma muestra clínica puede ser empleada en el diagnóstico secuencial o simultáneo de estos arbovirus. Si bien DENV y CHKV comparten algunos síntomas clínicos y nexos epidemiológicos, mantienen algunas diferencias respecto a su biología que afecta al algoritmo de diagnóstico de laboratorio.

Algoritmo 5. Algoritmo diagnóstico de laboratorio en casos sospechosos de infecciones por dengue y chikungunya



Fuente: Elaboración propia siguiendo los esquemas de CDC y PAHO (Pan American Health Organization).

¹En casos sospechosos de infección por DENV la muestra de orina es válida para la detección del antígeno viral y material genético. En casos sospechosos de CHIKV también puede analizarse líquido sinovial o saliva. ²Esta fase primera de diagnóstico rápido solo es recomendable para el cribado de la infección por DENV, para el CHIKV, si bien existen test rápidos, éstos tienen a día de hoy una baja sensibilidad. ³Permite diferenciar entre infección primaria y secundaria. ⁴Al ser la viruria más prolongada, la muestra de orina es más adecuada en esta fase de cribado. ⁵La viremia es ≤ 5 días en infecciones por DENV y ≤ 8 días en infecciones por CHIKV. ⁶La seroconversión o el aumento de cuatro veces el título de indica una infección por flavivirus pero debido a problemas de reacciones cruzadas, en el contexto de cocirculación con virus Zika, se requiere pruebas adicionales para descartar este otro virus. Las líneas en gris corresponden a técnicas rápidas de *point-of-care*, las líneas negras a técnicas moleculares y las líneas azules a técnicas serológicas.

Ante un caso sospechoso, se remitirá una muestra de suero (en casos de meningoencefalitis por estos virus se enviará muestra de LCR o en casos de artritis con nexo epidemiológico por CHIKV y después de descartar otras causas, se puede remitir una muestra de líquido sinovial), al laboratorio de Microbiología a la mayor rapidez posible, donde se decidirá la técnica más adecuada para realizar el diagnóstico en función de la etapa o periodo de evolución de la infección. Aquellos centros que no dispongan de técnicas diagnósticas deberán ponerse en contacto con un laboratorio de referencia autonómico o el Centro Nacional de Microbiología. En el caso de sospecha de casos autóctonos ha de mandarse en paralelo una muestra al Centro Nacional de Microbiología. El transporte de las muestras se realizará en frío (2-8°C, en hielo seco o con geles de frío), en <24-48h. El envío se hará con las medidas de bioseguridad correspondiente a un agente infeccioso de categoría B. Si se sospecha que este tiempo puede ser mayor separar el suero y congelar entre -10°C a -20°C (la sangre no se puede congelar ya que puede alterar los resultados). Las medidas de seguridad biológica para trabajar con estos virus en el laboratorio son las

aplicables para virus de nivel de seguridad biológica 2 (en casos de infecciones por DENV) o nivel de seguridad biológica 3 (en casos de infecciones por CHIKV).

Las técnicas rápidas de cribado (Ag NS1 ± IgM/IgG) para la detección de virus DENV pueden ser realizadas junto al paciente, pero entendiendo que debido a su media-baja sensibilidad (50-75%)(4) un resultado negativo no excluye la infección por virus DENV. Este sistema de cribado, ampliamente implementado, puede sugerir la diferenciación entre infección primaria y/o secundaria, acorde a los siguientes patrones genéricos:

	NS1	IgM	IgG
Infección primaria	+	-	-
	+	++	-
Infección secundaria	+	-	++
	-	±	++

Así mismo, existen técnicas rápidas para el cribado de infecciones por CHIKV, basadas en inmunocromatografías de fase sólida para la detección de IgM; sin embargo, presentan muy baja sensibilidad (20-30%) (4b) y algunos problemas de especificidad, por lo que no se aconseja la implementación de esta estrategia diagnóstica para el cribado de infecciones por CHIKV.

Ante un resultado negativo del test rápido para la detección Ag NS1 ±IgM/IgG de DENV, si existe una sospecha elevada, se realizarán pruebas diagnósticas ya en laboratorio de hospital terciario o laboratorios de referencia autonómicos, siguiendo el algoritmo descrito. Así, si el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la toma de muestras es ≤5 días (para DENV), se realizará un ensayo de PCR en tiempo real o una PCR anidada (este tiempo es más amplio para sospechas de CHIKV, hasta aproximadamente ≤ 8 días). Existen varios procedimientos aceptados por el CDC (5,6) para realizar esta prueba, así como kits comerciales (7). Si bien se puede plantear una PCR conjunta para detectar simultáneamente DENV y CHIKV hay que tener en cuenta el tiempo de viremia en un virus y otro. Existe una amplia variedad de tipos de muestras sobre las que se puede realizar los estudios moleculares, si bien las más usadas son suero (al haber sido obtenido para el cribado de NS1) y orina ya que la eliminación de virus por orina (viruria) es más prolongada que la viremia. Además, la orina es más fácil de obtener y es muestra recomendable en individuos con síndrome hemorrágico.

Pasado este tiempo de 5 a 8 días desde el inicio de los síntomas, la PCR podría dar resultados falsos negativos por falta de virus en sangre (figura 2). En ambos virus, la disminución de la carga viral circulante tiene lugar con un incremento en la IgM; por lo que, a partir del 5-8 día de evolución resulta más conveniente realizar un ensayo serológico. Existen varios test diagnósticos aprobados para el diagnóstico de la infección por DENV o CHIKV, con diferente rango de sensibilidades y especificidades (8,9).

En general, las pruebas basadas en captura de IgM/IgG (MAC-ELISA) tienen mejores resultados que las pruebas indirectas. La determinación de únicamente IgG no es útil en fase precoz y en personas procedentes de áreas endémicas que pueden ser positivas por exposiciones previas o vacunaciones previas a otros flavivirus (como fiebre amarilla). La IgM para DENV aparece a partir del 3º día, si bien es detectable solo en el 50% de los casos, mientras que a partir del 10 día se detecta en el 99% de los casos (los mayores niveles se alcanzan a las 2 semanas del inicio de los síntomas)(10) y se mantiene durante 2-3 meses (30% de los casos) y la IgG a partir del 6-7 día desde la aparición de los síntomas y puede persistir durante varios años. Como consecuencia del largo período durante el que la IgM o IgG pueden ser positivas, o las posibles reacciones cruzadas con otros flavivirus, la confirmación del diagnóstico serológico, requiere la disponibilidad de una segunda muestra de suero o la realización de ensayos de neutralización del crecimiento viral. La segunda muestra de suero se obtendrá óptimamente entre 10-15 días (llamado suero convaleciente, en contraposición del suero en fase aguda), con una horquilla de 1-3 semanas desde el suero en fase aguda. La confirmación de una infección por DENV o CHKV ocurre cuando se observa una seroconversión de IgM o IgG en sueros pareados o bien un incremento de 4-veces en el título de IgG en sueros pareados. Si bien debido a los problemas de reacciones cruzadas con otros flavivirus, en situaciones epidemiológicas que sugieran la co-circulación de otros flavivirus, como virus Zika sería necesario estudios de neutralización.

El algoritmo diagnóstico para las infecciones por CHKV es similar al expuesto para DENV. La dinámica de aparición de IgM es en la primera semana (gráfico 1), pudiendo detectarse hasta 3-4 meses después de la infección primaria. La IgG aparece a partir del 5-6 día y puede persistir durante años. El diagnóstico confirmatorio de infecciones por CHKV sigue el mismo esquema descrito anteriormente, basado en análisis serológico de muestras pareadas.

Un comentario aparte requiere el diagnóstico de infecciones secundarias por DENV, al ser un factor de riesgo de Dengue severo. Como se ha comentado en este manuscrito existen al menos 4 serotipos de DENV (DENV 1-4) que coexisten en las mismas regiones geográficas y no confieren inmunidad cruzada. De hecho, hay evidencias que indican que la inmunidad a un serotipo incrementa el riesgo de enfermedad severa cuando se produce una reinfección por un nuevo serotipo. La determinación simultánea de IgM e IgG permite inferir, con mejor precisión que los test de neutralización, los casos de infección primaria e infección secundaria en casos de infección por DENV (La infección primaria por CHKV genera inmunidad muy duradera y posiblemente de por vida). Actualmente se establece con fin identificativo de infección primaria o secundaria, el *ratio* IgM/IgG. Aunque diferentes publicaciones usan cocientes diferentes que oscilan entre 1,1 a 1,7, mayoritariamente está establecido que en los casos de infección primaria el cociente IgM/IgG es mayor a 1,2 o 1,4 (usando una dilución 1:100 o 1:20 respectivamente); Por el contrario, si el cociente es inferior a 1,2-1,4 se sospecha de infección secundaria. Hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones de infección secundaria, los valores de IgM son muy bajos y pueden llegar a ser indetectables por algunos sistemas.

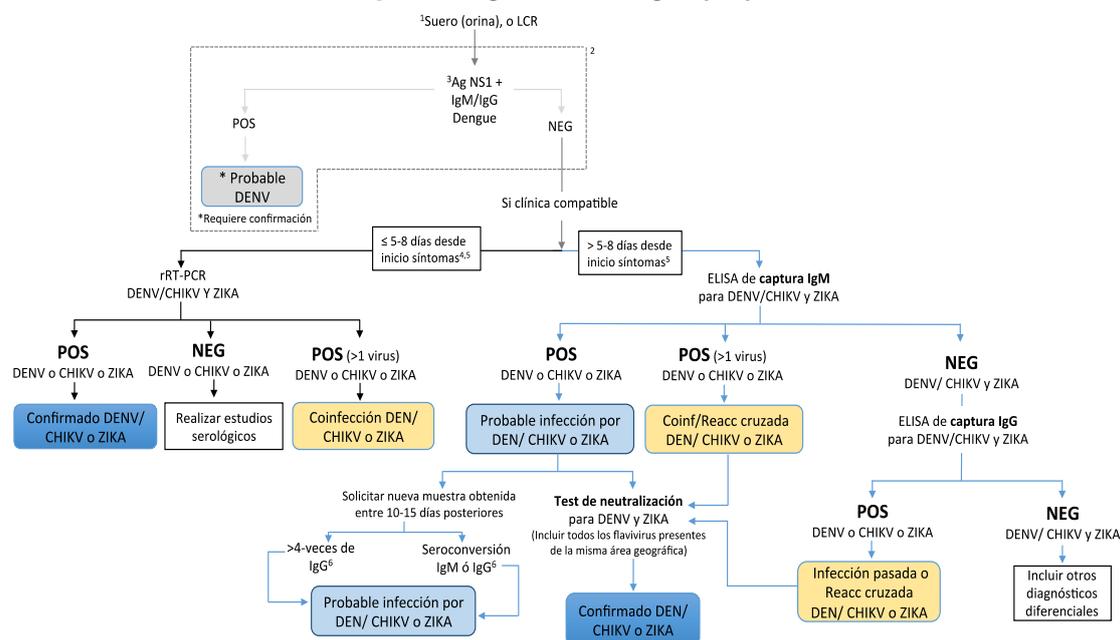
Este algoritmo diagnóstico puede ser implementado de manera escalonada desde el cribado basado en test de diagnóstico rápido (Ag NS1) que puede ser realizado junto al paciente, a técnicas de PCR y/o ELISA en laboratorios de hospitales terciarios o laboratorios de referencia locales, o autonómicos. Los resultados que requieran confirmación de los posibles casos o las sospechas de casos autóctonos, así como la caracterización de los genotipos (DENV 1-4) o la identificación de brotes por técnicas de epidemiología molecular deberían remitirse a un Centro Nacional de Referencia como el Centro Nacional de Microbiología.

El repentino cambio epidemiológico causado por la aparición de infecciones por el virus Zika (flavivirus de la misma familia de DENV), en América del Sur, América Central y Caribe, asociado a casos de Guillain-Barré y microcefalia en recién nacidos ha supuesto realizar una actualización del algoritmo diagnóstico propuesto inicialmente. La información disponible actualmente sobre este virus, indica varias particularidades que requieren una mas estrecha vigilancia y atención desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio (Algoritmo 5b). Estas situaciones son:

- a) Mujeres embarazadas con historia de viaje reciente a áreas de transmisión local del virus,
- b) Personas con síntomas neurológicos,
- c) Varones con deseo genésico, al haberse detectado el virus en muestras de semen durante mas de 15 días después de un diagnóstico confirmado en orina o suero. En estos casos se recomienda posponer mas de 28 días la donación de semen.
- d) Por supuesto un último supuesto serán cualquier persona procedente de áreas con casos autóctonos confirmados y algunos de los síntomas de infección compatible con Zika como fiebre, rash, exantema, conjuntivitis o artralgias.

La presencia del virus Zika se ha demostrado en varios tipos de muestras biológicas como suero, orina, saliva, leche materna, tejido cerebral, placenta y líquido amniótico (11, 12). A la hora de establecer un algoritmo diagnóstico es importante (igual que se ha descrito anteriormente) conocer el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas. Si el tiempo transcurrido es inferior a 7 días la mejor opción son las técnicas moleculares (ya existen disponibles en test moleculares diagnósticos con marcado CE).

Algoritmo 5b. Algoritmo diagnóstico de laboratorio en casos sospechosos de infecciones por dengue, chikungunya y Zika



Fuente: Elaboración propia siguiendo los esquemas de CDC y ECDC publicados en Febrero de 2016

¹En casos sospechosos de infección por DENV y/o ZIKA la muestra de orina es válida para la detección molecular. En casos sospechosos de CHIKV también puede analizarse líquido sinovial o saliva. ²Esta fase primera de diagnóstico rápido solo es recomendable para el cribado de la infección por DENV, para el CHIKV, si bien existen test rápidos, éstos tienen a día de hoy una baja sensibilidad. Actualmente no existen test rápidos para el cribado de Zika. ³Permite diferenciar entre infección primaria y secundaria en infecciones por DENV. ⁴Al ser la viruria más prolongada, la muestra de orina es mas adecuada en esta fase de cribado. ⁵La viremia es ≤ 5 días en infecciones por DENV y ZIKA y ≤ 8 días en infecciones por CHIKV. ⁶La seroconversión o el aumento de cuatro veces el título de indica una infección por flavivirus pero debido a problemas de reacciones cruzadas, en el contexto de cocirculación con virus Zika, se requiere pruebas adicionales para descartar este otro virus. Las líneas en gris corresponden a técnicas rápidas de *point-of-care*, las líneas negras a técnicas moleculares y las líneas azules a técnicas serológicas.

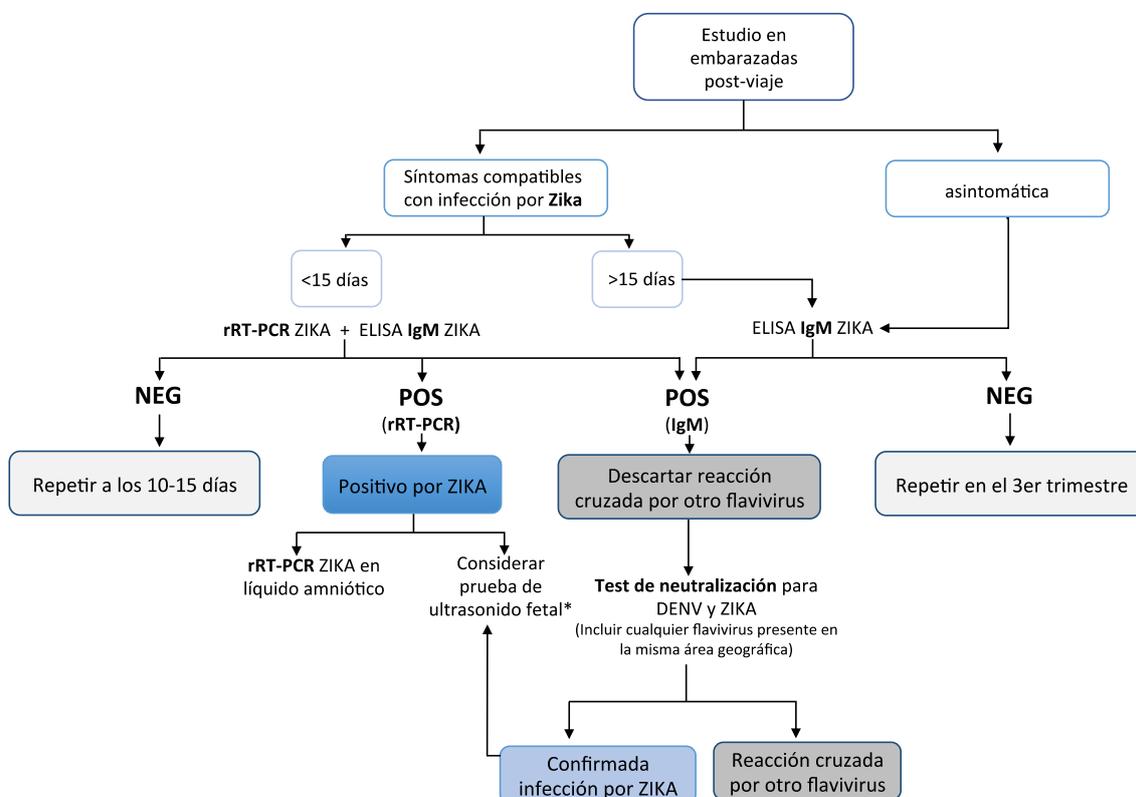
La muestra habitual es el suero pues sirve tanto para estudios moleculares como serológicos; Sin embargo, el virus Zika como otros *flavivirus* se elimina por orina, donde la carga viral es mayor y mas prolongado el tiempo de detección que en suero, por lo que se recomienda esta muestra para el diagnóstico inicial por técnicas moleculares (11). Atendiendo a algunos trabajos publicados, la sensibilidad de la muestra de orina es mejor a partir del 4^o día o puede durar positiva hasta los 15 días, alcanzándose la mayor sensibilidad entre el 5-7 día, mientras que la muestra de suero suele ser negativa al 5-7 día

Un caso especial son los varones con diagnóstico confirmado de Zika, ya que debido a los casos de transmisión sexual descritos (13). La carga viral en semen en 100.000 veces mayor que en suero u orina y se ha detectado presencia en 2-3 semanas posteriores al comienzo de los síntomas (14). Sin embargo no está bien definido cuanto puede durar el periodo de excreción del virus en semen, por lo que en determinados casos confirmados se podría valorar el seguimiento hasta negativización (14b).

A partir del 7 día desde la aparición de los síntomas, la aproximación al diagnóstico por técnicas serológicas resulta más efectiva. La IgM suele rendir un resultado positivo desde el 4º día desde el inicio de los síntomas y puede persistir entre 2-12 semanas después. Si el diagnóstico es simplemente serológico, debido a los problemas de reacciones cruzadas con otros *flavivirus* es necesario para confirmar el caso, realizar test de neutralización en un centro de referencia, los cuales deberían incluir todos los *flavivirus* presentes en la misma área geográfica de procedencia del paciente.

Los organismos internacionales han elaborado algoritmos diferentes para la mujer embarazada (algoritmo 6).

Algoritmo 6. Algoritmo diagnóstico de laboratorio en casos sospechosos de infecciones por Zika en mujeres embarazadas procedentes de áreas con casos autóctonos



Fuente: Elaboración propia siguiendo los esquemas de CDC publicados en Febrero de 2016 *Para una mas completo seguimiento de la mujer embarazada con infección por virus Zika recomendamos acceder al protocolo de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) disponible en http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Protocolo_actuacion_embarazadas_Zika_15022016.pdf

En el caso de mujeres embarazadas procedentes de áreas con casos autóctonos de infección por virus Zika, el tiempo transcurrido desde la vuelta del viaje a esas áreas, se amplía hasta 12 semanas. En la última recomendación de organismos internacionales sugieren ofrecer también el cribado de infección por Zika en mujeres embarazadas asintomáticas. En este grupo poblacional, aun con un

resultado serológico negativo, se podría ofrecer la posibilidad de realizar un nuevo test en el tercer trimestre.

Un informe mas detallado sobre el seguimiento de la mujer embarazada puede encontrarse en:

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/informacion/home.htm>

Otras particularidades para el diagnóstico de infección por Zika en embarazadas son las acciones diagnósticas derivada de un test molecular positivo. Se realizará un nuevo test de líquido amniótico (solo será recomendable después de la semana 15 de gestación), pero debido a la desconocida sensibilidad y especificidad en este tipo de muestra es recomendable que se realice en 2 centros diferentes que incluya al menos el Centro Nacional de Microbiología (15).

Por otra parte, una serología positiva no confirma la infección por el virus Zika, debido a las reacciones cruzadas por otros *flavivirus*, se recomienda como prueba de confirmación los test de neutralización en el Centro Nacional de Microbiología, que deben incluir todos los *flavivirus* que circulen en el área geográfica del viaje realizado por el paciente.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial en casos sospechosos de infecciones por Dengue y Chikungunya

Enfermedad de transmisión vectorial	Malaria, virus zika
Enfermedad tipo influenza	Gripe, sarampión, mononucleosis infecciosa, seroconversión por VIH
Enfermedad por erupción cutánea	Sarampión, rubeola, infección meningocócica, escarlatina, rickettsiosis, erlichiosis
Enfermedad diarreica	Rotavirus, enterovirus
Enfermedad con manifestaciones neurológicas	Meningoencefalitis
Otras infecciones	Leptospirosis, fiebre tifoidea, hepatitis viral, fiebre amarilla, leishmaniasis visceral, sepsis grave,
Enfermedad hemorrágica	Arenaviridae, Filoviridae, Bunyaviridae

Referencias

1. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, Hunsperger E, Kroeger A, Margolis HS, Martínez E, Nathan MB, Pelegrino JL, Simmons C, Yoksan S, Peeling RW. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Dec;8(12 Suppl):S7-16.
2. Preparedness and Response for Chikungunya Virus: Introduction in the Americas. Pan American Health Organization. Washington, D.C.: PAHO, © 2011.
3. CHIKV Surveillance in the Americas: Detection and laboratory diagnosis. Algorithm for detection of CHIKV. Pan American Health Organization. Washington, D.C.: PAHO, © 2013.
4. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15:436-40
- 4b Prat CM, Flusin O, Panella A, Tenebray B, Lanciotti R, Leparc-Goffart I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. *Emerg Infect Dis*. 2014 Dec;20(12):2129-32
5. Waggoner JJ, Abeynayake J, Sahoo MK, Gresh L, Tellez Y, Gonzalez K, Ballesteros G, Guo FP, Balmaseda A, Karunaratne K, Harris E, Pinsky BA. Comparison of the FDA-approved CDC DENV-1-4 real-time reverse transcription-PCR with a laboratory-developed assay for dengue virus detection and serotyping. *J ClinMicrobiol*. 2013 Oct;51(10):3418-20
6. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Velez JO, Lambert AJ, Campbell GL. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007 May;13(5):764-7.
7. Najjoulah F, Viron F, Césaire R. Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virologia*. 2014 Sep 15;11:164
8. Domingo C, Alves MJ, de Ory F, Teichmann A, Schmitz H, Müller R, Niedrig M. International external quality control assessment for the serological diagnosis of dengue infections. *BMC Infect Dis*. 2015 Apr 1;15:167
10. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment prevention and control. New edition 2009. World Health Organization, 2009.
11. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1):84-6.
12. Galvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ES, de Sequeira PC, de Mendonça MC, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, Nogueira RM, Tanuri A, de Filippis AM. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb 17. pii: S1473-3099(16)00095-5.
13. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, Mead P. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 4;65(8):215-6.
14. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, Izopet J, Martin-Blondel G. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar 3. pii: S1473-3099(16)00138-9.
- 14b. OsterAM, Russell K, Stryker JE, Friedman A, Kachur RE, Petersen EE, Jamieson DJ, Cohn AC. Update: interim guidance for prevention of sexual transmission of zika virus United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016. March, 25; 65 (Early Release)

15. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, Ellington SR, Fischer M, Staples JE, Powers AM, Villanueva J, Galang RR, Dieke A, Muñoz JL, Honein MA, Jamieson DJ. 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 Feb 12;65(5):122-7.