

PROTOCOLO DE VIGILANCIA EN MEDICINA TRANSFUSIONAL; ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

REALIZADO POR EL PROGRAMA DE SANGRE DEL MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD,
CON BASE EN LOS ACUERDOS DEL COLEGIADO NACIONAL DE BANCOS DE SANGRE, FEBRERO 2016

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre por virus Zika (ZIKA) es una enfermedad febril, zoonótica, emergente; de curso agudo, benigno y auto limitado; de origen selvático la cual es causada por el virus Zika. Su sintomatología es inespecífica por lo cual puede confundirse con otros síndromes febriles y en varias ocasiones puede cursar de forma asintomática, o presentarse con una clínica moderada. Fue detectada en primates no humanos y en *Aedes africanus* en el año de 1947 en el bosque Zika en Uganda y por primera vez en humanos en Nigeria en 1954 (1).

La enfermedad por Virus Zika fue considerada una enfermedad emergente hasta el año 2007 cuando se reportó el primer brote en la isla de Yap (Micronesia) con 49 casos confirmados y una duración de 13 semanas de abril a julio. En el 2013 se presentó una epidemia con 10.000 casos, 70 graves con complicaciones neurológicas (Síndrome de Guillain Barre y meningoencefalitis). Entre 2013 y 2014 se reportaron 146 casos en Nueva Caledonia (2, 3, 4, 5, 6). En el año 2014, se identificó el primer caso en Suramérica, en la Isla de Pascua en Chile. Este fue un caso único e importado el cual no generó otros más ni en la Isla de Pascua ni en Chile continental. A la fecha en América se ha identificado transmisión autóctona confirmada por laboratorio en Barbados, Brasil, Chile –insular-, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guyana Francesa, Guyana, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, Surinam, Venezuela (7).

El 7 de mayo de 2015 la OMS/OPS emitió a sus Estados Miembros una Alerta Epidemiológica de Infección por virus Zika, en la cual, recomiendan establecer y mantener la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika, tratar a los enfermos e implementar una efectiva estrategia de comunicación con la ciudadanía, para reducir la presencia del mosquito transmisor de esta enfermedad y evitar sus picaduras, en especial en las áreas en donde está presente.

En noviembre del 2015 se reporta la primera transmisión autóctona en Venezuela, semana epidemiológica 48.

El 01 de diciembre de 2015 la OMS emitió una alerta epidemiológica (8) sobre la posible relación temporo espacial de la enfermedad por ZIKA con la presentación de síndromes neurológicos (Síndrome de Guillain Barré–SGB, poli-neuropatías ascendentes, entre otras afecciones neurológicas similares). El 13 de enero de 2016 la OMS realiza una actualización de esta situación en referencia al aumento inusual de casos de SGB detectado en El Salvador (9). Aunque en El Salvador la relación causal entre el aumento de casos de SGB y la infección por ZIKA no había sido establecida, tampoco puede descartarse. Adicionalmente el Ministerio de Salud de Brasil informó en sus últimos boletines epidemiológicos semanales (8), sobre el aumento alarmante de recién nacidos diagnosticados con microcefalia en estados donde se ha confirmado la circulación virológica del ZIKA. Hasta la semana epidemiológica 01 de 2016, se habían notificado 3.530 casos de microcefalia con sospecha de infección por ZIKA, de los cuales se habían descrito 46 defunciones. Como resultado de la cooperación con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC / EE.UU), el Ministerio de Salud de Brasil recibió los resultados de laboratorio de cuatro casos de malformación congénita (dos fetos y dos muertes neonatales) sospechosos de infección por ZIKA. Las muestras de los cuatro casos fueron positivas para PCR-RT de ZIKA.

2. ANTECEDENTE DE LA ENFERMEDAD.

Fue identificado por primera vez el 18 de abril de 1947, en un Macaco Rhesus (primate no humano) en cautiverio y que desarrolló fiebre durante una investigación sobre la fiebre amarilla selvática y al cual se le realizaron pruebas de

laboratorio que permitieron identificar este virus. Se ha detectado en mosquitos, primates no humanos y humanos en 19 países a lo largo de África, Asia, Oceanía y recientemente en América del Sur.

Modos de transmisión: Esta enfermedad se transmite a los humanos a través de la picadura de hembras de mosquitos del género *Aedes* infectadas con el virus Zika. En Colombia las especies circulantes son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, presentes en áreas urbanas y algunas áreas rurales por debajo de los 2200 msnm. El *Aedes aegypti* se encuentra actualmente involucrado en la transmisión de los virus de Dengue y Chikungunya en nuestro país. Además de la transmisión por el vector, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), menciona la existencia de transmisión inusual de madre a hijo durante el parto.

El Zika, el Dengue y el Chikungunya se transmiten de la misma manera, a través de la picadura de la hembra del zancudo *Aedes aegypti*; de los 3 virus, solo el Zika ha encontrado la manera de transmitirse de persona a persona, por lo que la transmisión de la enfermedad por transfusiones de sangre, suma una nueva preocupación a los esfuerzos para contener el brote.

3. OBJETIVO GENERAL.

Evitar la transmisión del virus Zika por transfusiones sanguíneas, fortaleciendo el sistema de vigilancia epidemiológica en nuestros bancos de sangre, y que esto nos permita identificar y caracterizar de manera temprana, el apareamiento de casos sospechosos para contribuir a la respuesta efectiva en el abordaje del evento.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Capacitar el recurso humano de los bancos de sangre del país, para identificar oportunamente casos sospechosos.
- Extremar medidas en el interrogatorio y examen físico del donante de sangre.
- Control y registro de temperatura axilar a todos los donantes de sangre.
- Diferimiento de donantes sospechosos por clínica e interrogatorio.
- Concientizar a los médicos y personal de salud en el uso racional de sangre y sus componentes, en mujeres en edad fértil y embarazadas en el 1er y 2do trimestre del embarazo.
- Concientizar al donante sobre la necesidad de informar al banco de sangre la aparición de síntomas sugestivos y fiebre, posterior a la donación de sangre y sus componentes.

5. DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS.

Tras la picadura del mosquito infectado, los signos y síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 3 a 12 días. La infección puede cursar de forma asintomática o presentar síntomas con enfermedad moderada. En los casos sintomáticos con enfermedad moderada los síntomas se establecen de forma aguda e incluyen: fiebre, conjuntivitis no purulenta, cefalea, mialgia y artralgia, astenia, exantema maculopapular, edema en miembros inferiores, y menos frecuentes, dolor retro orbitario, anorexia, vómito, diarrea o dolor abdominal. Los síntomas duran de 4 a 7 días y son autolimitados. Las complicaciones neurológicas y autoinmunes (SGB), se han reportado en varios estados de nuestro país.

6. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

6.1. AGENTE CAUSAL.

Virus Zika, género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, grupo IV

6.2. RESERVORIO.

El hombre y los mosquitos del género *Aedes Aegypti*, *albopictus*, también las especies *africanus*, *apicoargenteus*, *furcifer*, *luteocephalus* y *vitattus*.

6.3. VÍA DE TRANSMISIÓN.

Principal vía de transmisión por la picadura de mosquitos infectados.

Secundariamente transmisión inusual madre a hijo durante el parto, relaciones sexuales, transfusiones sanguíneas.

6.4. PERÍODO DE INCUBACIÓN.

De 3 a 12 días. En promedio 7 días.

6.5. PERÍODO DE TRANSMISIBILIDAD

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

6.6. FACTORES DE RIESGO

- Viajeros procedentes de zonas endémicas. En los últimos 30 días.
- Transfusiones sanguíneas.
- Contacto con enfermos de Zika, confirmación de casos por laboratorio.
- Presencia de criaderos del mosquito. Recipientes útiles: Depósitos de agua, toneles, floreros. Recipientes No útiles: cauchos chatarra, basura orgánica.
- Presencia del vector. Identificación del mosquito del genero *Aedes*.
- Población susceptible: cualquier persona que no haya padecido la enfermedad.
- Factores socioeconómicos: Pobreza, hacinamiento, educación formal insuficiente.
- Factores ambientales: precipitación pluvial, humedad, temperatura.

7. PATOGÉNESIS.

La patogénesis del virus es la de infectar las células dendríticas cerca del sitio de inoculación y luego extenderse a los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo. La replicación se produce en el citoplasma celular. Se han encontrado antígenos del virus en los núcleos de células infectadas.

8. PRUEBAS DE LABORATORIO.

8.1. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Tipo de muestra: Suero (Recolectado en tubo sin anticoagulante).

Dado que la enfermedad por virus Zika suele ser leve, los síntomas iniciales pueden pasar desapercibidos lo cual disminuye la oportunidad para la toma de la muestra, aunque el periodo de viremia aún no ha sido plenamente establecido, pero se ha establecido entre 4 a 5 días. Sin embargo, el ARN viral ha sido detectado en suero hasta 10 días después de iniciados los síntomas. Sin embargo se requieren mayores estudios al respecto. SE RECOMIENDA TOMAR UNA MUESTRA DE SUERO DENTRO DE LOS PRIMEROS 5 DIAS DE INICIADOS LOS SINTOMAS. Así mismo, el ARN del virus ha sido detectado en orina durante un tiempo prolongado de la fase aguda, por lo que podría considerarse como una alternativa..

8.2. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO.

Tipo de muestra: Suero (colectado en tubo sin anticoagulante).

La detección de anticuerpos IgM ESPECÍFICOS PARA VIRUS Zika es posible por ensayos de Elisa o inmunofluorescencia a partir del día 5 de iniciados los síntomas. Un suero único en fase aguda es presuntivo, se recomienda la toma de una segunda muestra en una o dos semanas después de la primera muestra, para demostrar seroconversión, (negativo a positivo) o incremento de hasta cuatro veces el título de anticuerpos (con un ensayo cuantitativo). La interpretación de los ensayos serológicos tiene una relevancia especial para el diagnóstico de virus 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 suero de individuos con historia previa de infección por otros flavivirus (especialmente Dengue, Fiebre Amarilla) pueden cruzar en estos ensayos. Si bien la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT), ofrece una mayor especificidad para detección de anticuerpos neutralizantes (IgG). La reacción cruzada también ha sido documentada, de hecho se han

encontrado pacientes con historia previa de infección por otros flavivirus que ante infección por virus Zika elevan hasta cuatro veces los títulos de anticuerpos neutralizantes.

Es preciso evidenciar aumento del título de anticuerpos en muestras pareadas, con intervalo de una a dos semanas. Se recomienda la confirmación de los resultados positivos con el PRNT (Test de neutralización mediante reducción en placa) evidenciando al menos un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes frente a virus Zika. Debido a esta reactividad cruzada entre flavivirus los resultados de la serología deben interpretarse con cuidado.

9. CONSIDERACIONES DEL IMPACTO DEL ZIKA EN LA SEGURIDAD DEL SUMINISTRO DE SANGRE

El Grupo Cooperativo Ibero-Americano de Medicina Transfusional (GCIAMT) en su reciente publicación 02/2016, considera como prioritario para reducir la transmisión de infecciones por transfusión, adoptar los lineamientos recomendados en el Plan Regional de Acceso Universal a Sangre Segura 2014-2019, para contribuir al fortalecimiento de los programas nacionales de sangre a través de:

1. Una buena organización de los servicios de sangre y concentración de los procesos.
2. Implementación de programas de Gerencia de Calidad en toda la cadena transfusional y garantizando las BPM.
3. Donación de sangre a través de la donación voluntaria y repetida a partir de poblaciones de bajo riesgo y eliminación de la reposición obligatoria.
4. Uso apropiado de la sangre y sus componentes.
5. Capacitación continua del personal de los Bancos de Sangre y de los usuarios de la sangre y sus componentes.
6. Vigilancia Sanitaria, Hemovigilancia y Gestión del riesgo.

No cabe duda que las medidas específicas, recomendadas para prevenir la infección por el Zika, solo pueden llevarse a cabo adecuadamente en escenarios en los que estas premisas ocupen un lugar central en las estrategias.

Además de lo anterior, para asegurar la existencia y disponibilidad del suministro de sangre, se recomiendan las siguientes intervenciones específicas en áreas afectadas y áreas no afectadas:

9.1. ÁREAS AFECTADAS

9.1.1. Donantes:

- a) **Diferimiento.** Aquellos donantes que durante la entrevista previa a la donación refieran haber tenido, en los últimos 28 días previos a esa entrevista, una historia confirmada de Zika, clínica y/o de laboratorio o que manifiesten haber tenido o tener en ese momento hipertermia u otros dos o más síntomas de posible Zika (eritema maculopapular, dolores musculares, conjuntivitis, etc.), deben ser diferidos hasta 28 días posteriores a la desaparición de los síntomas. Se recomienda que se abstengan de donar sangre quienes comparten la vivienda con personas afectadas de Zika, Dengue o Chikungunya. Las medidas de diferimiento son importantes a pesar del bajo impacto que pudieran tener en la reducción de la infección.
- b) **Información post-donación.** Los bancos de sangre deberán suministrar información a los donantes sobre la infección del Zika y promover el reporte de posibles síntomas compatibles, al menos dentro de los siguientes 14 días posteriores a la donación. Igualmente facilitarle un número telefónico y/o correo electrónico para hacer su reporte oportunamente. Un banco de sangre que recibe el informe de que una unidad colectada correspondió a un donante al que se le hizo diagnóstico clínico y/o de laboratorio de Zika, debe solicitar la devolución y descarte de todos los componentes no vencidos que hubieran sido colectados en los 14 días anteriores de la aparición de los síntomas en ese donante (8).
- c) **Consejería:** Todo donante que resultara diferido por estar en riesgo de transmitir el virus del Zika, debe recibir información acerca de qué conducta adoptar como donante y cómo prevenir la infección por el virus en su grupo comunitario.

9.1.2. Pacientes: Seguimiento de pacientes que han sido transfundidos con componentes de donantes que hubieran tenido síntomas o diagnóstico de laboratorio de Zika. Se recomienda fortalecer las acciones de

hemovigilancia de casos de Zika en pacientes transfundidos, que tengan un diagnóstico clínico y/o de laboratorio con el objetivo de conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad y el riesgo transfusional.

9.1.3. Disponer de un suministro de sangre alternativo (de áreas no afectadas, si las hubiera). Se debería reforzar la captación, donación y procesamiento de sangre en las áreas no endémicas o de menor actividad, para proveer a los Bancos de Sangre con situación crítica.

9.1.4. Cuarentena de los componentes donados: Esta medida es relevante en las áreas afectadas a pesar que solo 20% de los infectados presentan síntomas. Se debe considerar la posibilidad de poner en práctica una cuarentena por un período de 14 días). Se debería reforzar la captación, donación y procesamiento de sangre en las áreas no endémicas o de menor actividad, para proveer a los Bancos de Sangre con situación crítica.

Es esencial que las medidas de cuarentena y el suministro de sangre alternativo se adecuen a la situación crítica o no de las existencias de sangre (9).

9.2. ÁREAS NO AFECTADAS O DE MENOR ACTIVIDAD.

9.2.1. Reforzar la captación, donación y procesamiento de sangre en las áreas no afectadas o de menor actividad para proveer a los bancos de sangre con situación crítica.

9.2.2. Diferir por 28 días a los donantes que hayan visitado áreas afectadas.

9.2.3. Realizar campañas de difusión sobre la infección, y los aspectos vinculados con la importancia de la donación de sangre.

9.2.4. Hacer seguimiento del estado de la epidemia en el país y verificar si el área afectada se extiende.

Para ambos escenarios, tanto en áreas afectadas, como no afectadas, es importante tener en consideración que la mayoría de las personas infectadas por el Zika no muestran síntomas claros, sin embargo, el 20 % de los infectados pueden presentar síntomas de la enfermedad leve que duran hasta una semana, por lo que es significativo realizar una entrevista bien conducida antes de la donación.

Es sustancial que los Bancos de Sangre eduquen a su personal para que esté en condiciones de aplicar los procedimientos recomendados, incorporándolos al manual de procedimientos operativos que deben seguir en la atención de los donantes.

Es esencial contar en los servicios nacionales de sangre con material educativo que contemplen las recomendaciones precedentes.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Dick GW, Kitchen SF, Hadow AJ. Zika virus isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46:509–20. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-.

2. Duffy, M; Tai-Ho C.; Thane, W; Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia, *N Engl J Med* 2009; 360:2536-43.

Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0805715>

3. Monitoring current threats: ECDC Communicable Disease Threats Report (CDTR), week 10/2014.

Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DisForm.aspx?List=8db7286cfe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=966.

4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. Stockholm: ECDC; 2014.

Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virusFrench-Polynesia-rapid-riskassessment.pdf>.

5. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Travel Health Notices, Zika Fever in French Polynesia (Tahiti).

Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/watch/zika-fever-french-polynesia-tahiti>.

6. Virus Zika en Polynésie, 2013-2014 et île de Yap, Micronésie, 2007 - Janvier 2014.

Disponible en: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-lesnumeros/International/Virus-Zika-en-Polynesie-2013-2014-et-ile-de-YapMicronesie-2007>

7. OMS-OPS. Actualización epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. 17 de enero de 2016.
OPS, alerta epidemiológica Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus zika; implicaciones para la salud pública en Las Américas.
8. OPS Vigilancia del virus Zika en Las Américas; recomendaciones provisionales para detección y diagnóstico por laboratorio. 29 de Junio de 2015.
9. OPS/OMS Documento de trabajo, recomendaciones preliminares para los servicios de sangre frente a la epidemia del virus del zika, Washington DC, 17 de Febrero del 2016.