



Herramientas de diagnóstico del zika, algoritmos de las pruebas y directrices para su interpretación

Julie M. Villanueva, PhD

Subdivisión de preparación y respuesta de los laboratorios

Ann M. Powers, PhD

Subdivisión de Enfermedades Arbovirales

Teleconferencia de seguimiento de la Reunión Cumbre del Plan de Acción contra el Virus del Zika (ZAP)

13 de junio del 2016

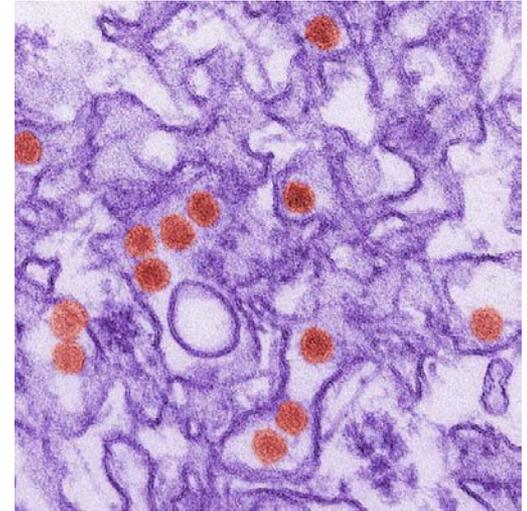
VISIÓN GENERAL

- Virología y antecedentes del zika
- Diagnóstico del zika
- Algoritmo de pruebas de diagnóstico
- Directrices para la interpretación de las pruebas
- Preguntas y respuestas

Virología y antecedentes del zika

Virus del Zika

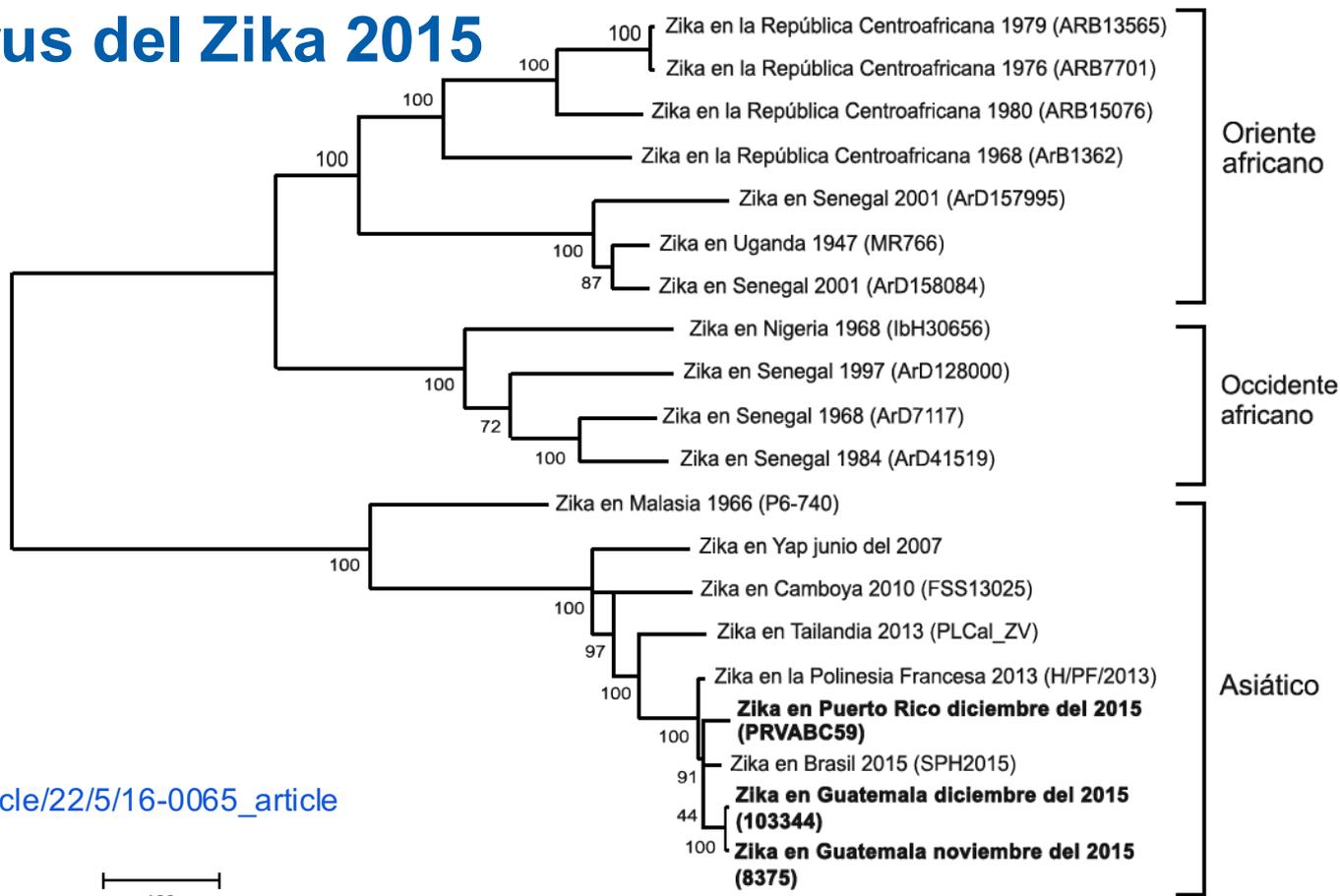
- Descubierta en el bosque Zika, Uganda, 1947
- Flavivirus, ARN monocatenario
- Transmitido por mosquitos (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*)
- Los síntomas pueden incluir fiebre, sarpullido, conjuntivitis y mialgia
- La mayoría de las infecciones son asintomáticas
- El virus se detecta en suero, orina, saliva y semen
- Los brotes recientes abarcan la Isla Yap, los Estados Federados de Micronesia 2007, y la Polinesia Francesa 2013-2014



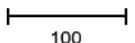
Brote del virus del Zika 2015: Hemisferio occidental

- En mayo del 2015, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta sobre el primer caso confirmado de infección por el virus del Zika en Brasil
- Informes sobre el síndrome de Guillain-Barré y mujeres embarazadas que tienen bebés con defectos congénitos y resultados negativos para el embarazo

Brote del virus del Zika 2015



Lanciotti et al., EID 2016:
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0065_article



Actualización epidemiológica del virus del Zika

Casos de enfermedad por el virus del Zika reportados a ArboNET, 2015-2016 hasta el 12 de junio del 2016

- **EE. UU.**

- 691 casos asociados a viajes
 - 206 mujeres embarazadas
 - 2 casos de SGB
 - 11 casos de transmisión sexual

- **Territorios de los Estados Unidos**

- 1305 casos (~ 99 % de transmisión local)
 - 166 mujeres embarazadas
 - 7 casos de SGB

Diagnóstico del zika

Prueba rRT-PCR de Trioplex de los CDC

- **Autorización de uso de emergencia emitida el 17 de marzo del 2016**
- **Detecta el zika, el dengue y el chikunguña en el suero y el líquido cefalorraquídeo**
- **Detecta el zika en la orina y el líquido amniótico**
- **Las pruebas se realizan en laboratorios calificados, designados por los CDC**

Prueba rRT-PCR de Trioplex Modificaciones a la EUA

- **Protocolo de lisis externa añadido (31 de mayo del 2016)**
- **Aumentar el volumen de entrada de muestras para elevar la sensibilidad: recopilación de datos actuales**
- **Incluir plataformas adicionales de extracción automática para aumentar la productividad: el plan se concluirá con la FDA**

Centrar el diagnóstico del virus del Zika en la RT-PCR cualitativa en tiempo real del ARN

- Autorización de uso de emergencia emitida el 28 de abril del 2016
- Las pruebas se realizan en laboratorios de Quest Diagnostics
- Espécimen aceptable: Suero
- Solo detecta el zika

RT-PCR Altona RealStar[®] para el virus del Zika

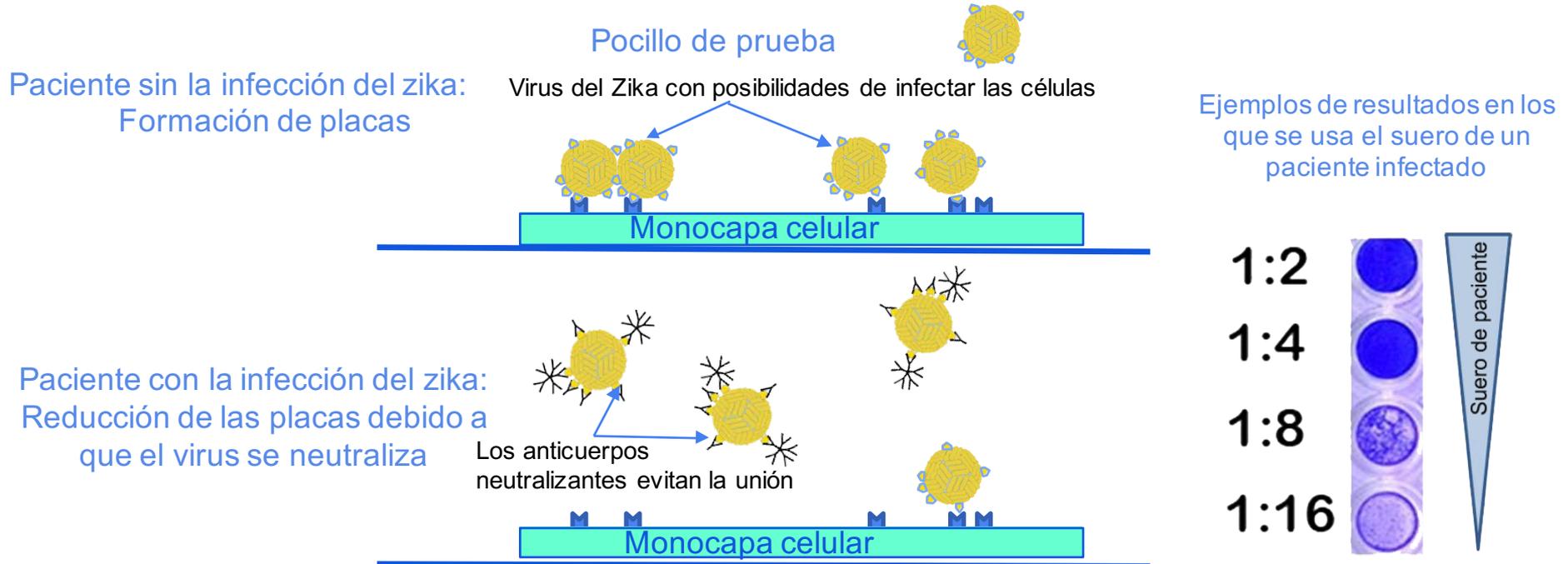
- **Autorización de uso de emergencia emitida el 13 de mayo del 2016**
- **Las pruebas se realizan en laboratorios CLIA certificados para llevar a cabo pruebas de alta complejidad**
- **Especímenes aceptables: Suero y orina**
- **Solo detecta el virus del Zika**

CDC MAC-ELISA para el zika

- **Autorización de uso de emergencia emitida el 26 de febrero del 2016**
- **Las pruebas se realizan en laboratorios calificados, designados por los CDC**
- **Los resultados presuntamente positivos, equívocos o repetidos no concluyentes requieren de una prueba confirmatoria**
- **Especímenes aceptables: Suero y líquido cefalorraquídeo**

Prueba de anticuerpos confirmatoria: Prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT)

- Los anticuerpos contra el zika presentes en un espécimen neutralizan el virus



CDC MAC-ELISA para el zika: Modificaciones a la EUA

- **Incorporar las partículas similares al virus del Zika (VLP, por sus siglas en inglés) a la prueba MAC-ELISA para el zika a fin de acelerar la producción de antígeno: datos en estudio por parte de la FDA**
 - **Puede crecer con facilidad en grandes cantidades y no son infecciosos**
- **Añadir un sistema robótico automatizado a la prueba MAC-ELISA para el zika: se han recolectado los primeros datos**

Capacidad de prueba de la red de respuesta de los laboratorios en los EE. UU.

- **Trioplex rRT-PCR de los CDC**

- 102 laboratorios han recibido reactivos (todos los estados además de DC y PR)
- 74 han completado el panel de verificación (39 estados además de DC y PR)

- **CDC MAC-ELISA para el zika**

- 52 laboratorios han recibido reactivos: 42 estados, DC y PR
- 38 laboratorios han completado el panel de verificación (32 estados además de DC)

Aumento de la capacidad para realizar pruebas de diagnóstico para el zika en los EE. UU.

- **Reunirse con los estados con alto riesgo de transmisión local y desarrollar la capacidad para satisfacer la posible demanda de pruebas**
- **Instar a los laboratorios a que consideren la máxima capacidad, incluso cuando el estado no sea considerado de alto riesgo**
- **Identificar los retos que supone el envío de muestras entre estados e informar los resultados**
- **Conceder \$40 millones a los subsidiados de ELC en agosto para las actividades de vigilancia, diagnóstico en laboratorio y comunicación del virus del Zika**

Algoritmos de pruebas de diagnóstico

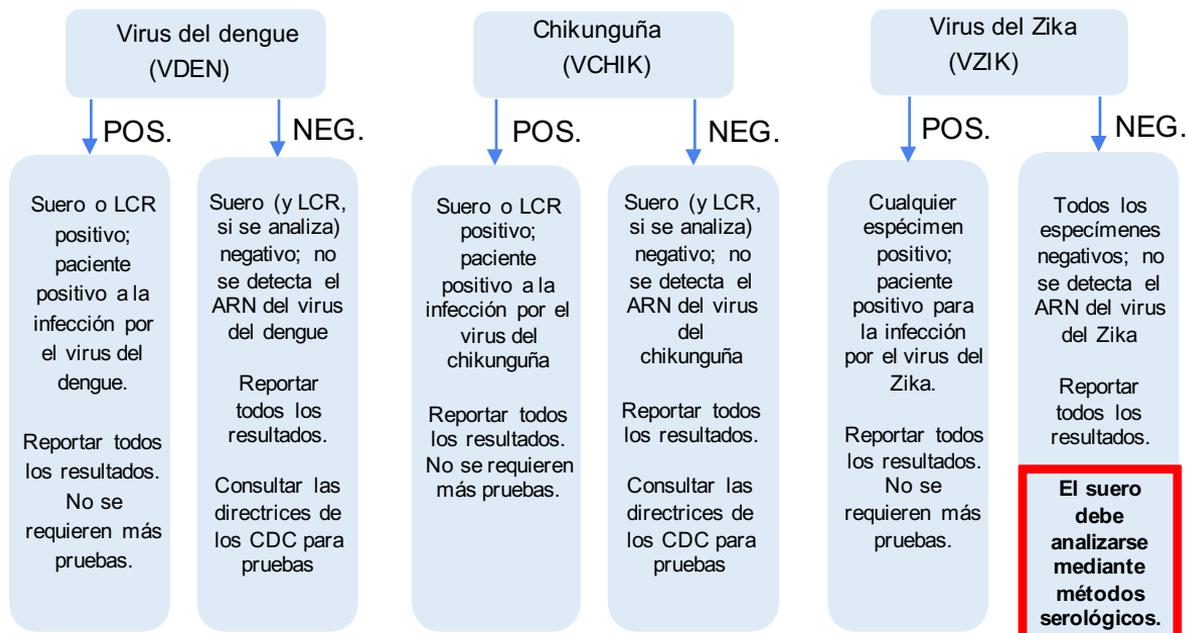
Recolección de muestras de orina de pacientes sintomáticos

- Las muestras de orina de menos de 14 días deben recolectarse y analizarse mediante rRT-PCR, conjuntamente con el suero del paciente
- El MMWR describe la detección del ARN del virus del Zika en la orina 5/10/2016
- Advertencia de salud de la Red de Alerta de Salud (HAN, por sus siglas en inglés) de los CDC con respecto a las pruebas de diagnóstico de especímenes de orina en busca de presunta infección por el virus del Zika el 5/25/2016

Algoritmo para hacer pruebas a pacientes sintomáticos:
Suero y orina recolectados menos de 7 días y menos de 14 días respectivamente
después de la aparición de los síntomas
(LCR o líquido amniótico para algunas pruebas)

Analizar todos los especímenes mediante **Trioplex rRT-PCR**

Nota: La pruebas de la orina y el líquido amniótico solo están autorizadas para el VZIK.



Algoritmo para hacer pruebas a pacientes sintomáticos:

Suero y/o LCR tomado más de 7 días después de la aparición de los síntomas

Pruebas serológicas

El espécimen de suero y/o LCR debe analizarse mediante:

- MAC-ELISA para el zika
- una prueba de IgM para el dengue
- una prueba de IgM para el chikunguña

POS.

Cualquier prueba **presuntamente positiva, equívoca o no concluyente.**

Reportar los resultados.

Enviar para su confirmación mediante PRNT

NEG.

Todas las pruebas son **negativas**, no hay evidencia de infección viral reciente.

Reportar los resultados.

No se requieren más pruebas del espécimen.

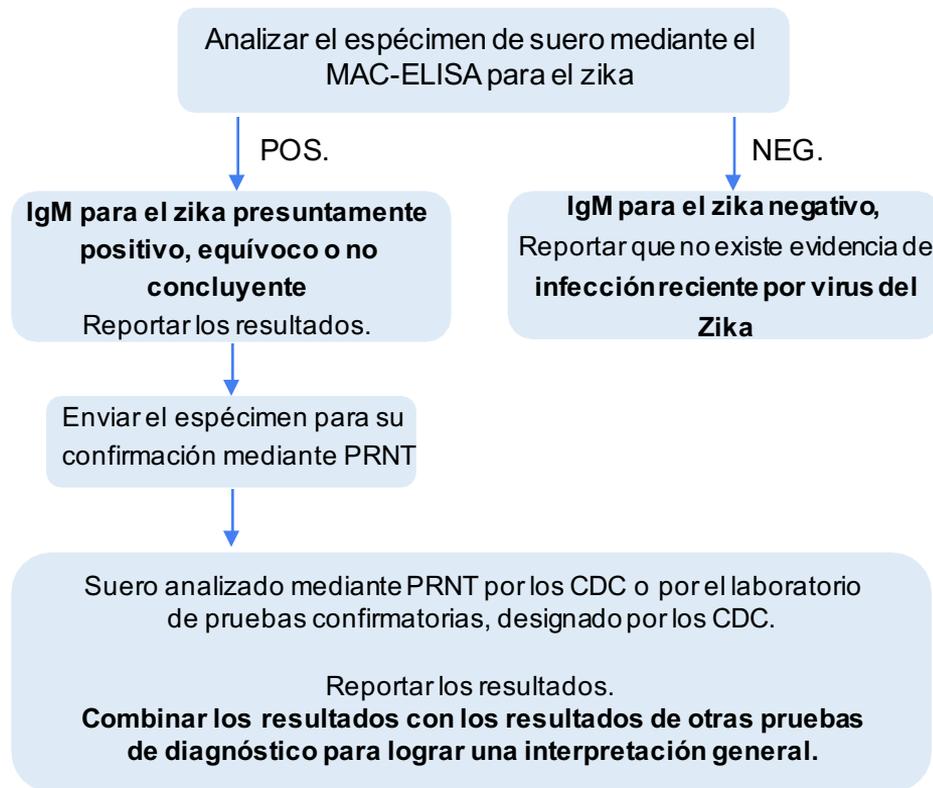
Suero analizado mediante PRNT por los CDC o por el laboratorio de pruebas confirmatorias, designado por los CDC.

Reportar los resultados.

Combinar los resultados con los resultados de otras pruebas de diagnóstico para lograr una interpretación general.

Algoritmo para hacer pruebas a mujeres embarazadas asintomáticas:

Mujeres que residen en un área con transmisión activa del zika o que regresaron de un área con transmisión activa del virus del Zika en las últimas de 2 a 12 semanas, o contacto sexual con una persona con la infección por el virus del Zika confirmada.



Reportar

- **La enfermedad por el virus del Zika debe ser notificada a nivel nacional**
 - [ArboNET](#): Sistema nacional de vigilancia de enfermedades arbovirales
- **Registros de embarazos en los EE. UU.**
 - SVAZE: Sistema de Vigilancia Activa de Zika en Embarazos (Puerto Rico)
 - USZPR: Registro de Casos de Zika en el Embarazo (pacientes de los EE. UU.)

Directrices para la interpretación de las pruebas

Directrices provisionales: Interpretación de los resultados de las pruebas de anticuerpos para el virus del Zika

- Una diferencia de 4 veces en el título de PRNT puede que no permita distinguir entre los anticuerpos contra el virus del Zika y los anticuerpos de reacción cruzada en personas que hayan estado infectadas o que estén vacunadas contra un flavivirus relacionado
- Las interpretaciones del resultado de PRNT se han actualizado para reducir la posibilidad de llegar a un diagnóstico equivocado de la infección por el virus del Zika o del dengue
- Las mujeres embarazadas con interpretación de infección por zika o flavivirus deben evaluarse y tratarse por las consecuencias adversas para el embarazo e reportarse al registro correspondiente.

Directrices provisionales: Interpretación de los resultados de las pruebas de anticuerpos para el virus del Zika

TABLA. Interpretación de los resultados de pruebas de anticuerpos para presunta infección por el virus del Zika * 1,5,6, — Estados Unidos, 2016**

ELISA IgM para el virus del Zika y el dengue	PRNT del virus del Zika	PRNT del virus del dengue	Interpretación
Positivo o equívoco (en cualquiera de las pruebas)	≥ 10	< 10	Infección reciente por el virus del Zika
Positivo o equívoco (en cualquiera de las pruebas)	< 10	≥ 10	Infección reciente por el virus del dengue
Positivo o equívoco (en cualquiera de las pruebas)	≥ 10	≥ 10	Infección reciente por flavivirus; no se puede identificar un virus específico
No concluyente en una prueba Y no concluyente o negativo en la otra	≥ 10	< 10	Evidencia de infección por el virus del Zika; no se puede determinar el tiempo
No concluyente en una prueba Y no concluyente o negativo en la otra	< 10	≥ 10	Evidencia de infección por el virus del dengue; no se puede determinar el tiempo
No concluyente en una prueba Y no concluyente o negativo en la otra	≥ 10	≥ 10	Evidencia de infección por flavivirus; no se puede determinar el tiempo ni el virus específico
Cualquier resultado (en cualquiera de las pruebas o en ambas)	< 10	< 10	No existe evidencia de infección por el virus del Zika o del dengue
Positivo para el virus del Zika Y negativo para el virus del dengue	No realizado aún		Presunta infección reciente por el virus del Zika
Positivo para el virus del dengue Y negativo para el virus del Zika	No realizado aún		Presunta infección reciente por el virus del dengue
Positivo para el virus del Zika Y positivo para el virus del dengue	No realizado aún		Presunta infección reciente por flavivirus
Equívoco (en cualquiera de las pruebas o en ambas)	No realizado aún		Resultados equívocos
No concluyente en una prueba Y no concluyente o negativo en la otra	No realizado aún		Resultados no concluyentes
Negativo para el virus del Zika Y negativo para el virus del dengue	No se indica		No existe evidencia de infección reciente por el virus del zika o del dengue

Acronimos: ELISA = ensayo de inmunoabsorción enzimática; IgM = anticuerpos de inmunoglobulina M; PRNT = prueba de neutralización por reducción de placas

* Para personas con sospecha de padecer la enfermedad por el virus del Zika, la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) debe realizarse en especímenes de suero tomados menos de 7 días después de la aparición de los síntomas y los especímenes de orina recolectados menos 14 días después de la aparición de los síntomas.

¹ En ausencia de la prueba de rRT-PCR y de las pruebas de anticuerpos neutralizantes o IgM negativas con especímenes tomados menos de 7 días después del inicio de la enfermedad pudiera reflejar que se hayan tomado las muestras antes del desarrollo de anticuerpos detectables y no descarta la infección por el virus para el cual se hizo la prueba.

⁵ El resultado positivo de IgM para el zika se informa como "presunto positivo" para denotar la necesidad de realizar una PRNT confirmatoria.

⁶ Reportar cualquier resultado positivo o equívoco de IgM para el zika o el dengue al departamento de salud estatal o local.

** Para evitar los resultados falsos positivos que pudiesen estar provocados por reactividad cruzada o reactividad no específica, los resultados presuntamente positivos de IgM para el zika deben confirmarse con los títulos de PRNT contra el zika, el dengue y otros flavivirus a los cuales pudiera haber estado expuesta la persona. Además, los resultados equívocos y no concluyentes que no se solucionen volviendo a hacer la prueba también se les debe realizar títulos de PRNT para descartar un resultado falso-positivo.

Directrices provisionales: Interpretación de los resultados de las pruebas de anticuerpos para el virus del Zika

- Una PRNT que use un valor límite del 90 % con un valor de ≥ 10 contra el virus del Zika, con PRNT negativas (o sea, < 10) contra flavivirus, confirma la infección por el virus del Zika
- Un valor de PRNT de ≥ 10 para el virus del Zika y del dengue (u otro flavivirus) ofrece evidencias de infección por flavivirus, pero impide la identificación del virus infectante específico
- Para los especímenes recolectados menos de 7 días después de la aparición de los síntomas, la combinación de una rRT-PCR negativa y un valor de PRNT < 10 sugiere que no hubo infección por el virus del Zika

¿Alguna pregunta?

Para obtener más información, contacte a los CDC
1-800-CDC-INFO (232-4636)
TTY: 1-888-232-6348 www.cdc.gov

Los resultados y conclusiones de este informe pertenecen a los autores y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

