

Directrices para los laboratorios de los EE. UU. que realizan las pruebas de detección de la infección por el virus del Zika

16 de noviembre del 2016

Índice

Visión general.....	1
Métodos de realización de pruebas	2-5
Información detallada sobre especímenes.....	6-8
Visión general de los algoritmos de las pruebas	8-10
Uso de las pruebas de los CDC	10
Informes.....	11
Referencias.....	12
Algoritmos de pruebas.....	13-15

Visión general

Las pruebas de detección en especímenes, dentro de los Estados Unidos y los territorios estadounidenses para diagnosticar una posible infección por el virus del Zika deben limitarse a especímenes tomados de pacientes que reúnan los criterios clínicos y epidemiológicos de los CDC para realizar estas pruebas¹. En el siguiente enlace se analizan los signos y síntomas clínicos asociados a la infección por el virus del Zika:

<http://www.cdc.gov/zika/symptoms/index.html>. Es importante señalar que la infección por el virus del Zika puede causar signos y síntomas similares a los que padecen los pacientes con otras infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) entre las que se incluyen el virus del dengue, un flavivirus relacionado, y el virus de chikunguña, un alfavirus no relacionado. Además, es importante tener en cuenta que un resultado positivo para uno de estos virus no descarta la infección por los otros. La coinfección con el virus del Zika y los virus del dengue y chikunguña es poco común, pero posible.

Existen directrices e información general actualizadas acerca de la respuesta al zika en los EE. UU., disponibles en el sitio web de los CDC sobre zika en <http://www.cdc.gov/zika/index.html>. La información específica para los laboratorios está disponible en <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/index.html>.

La información y las directrices actuales específicas para el virus del Zika en Puerto Rico pueden encontrarse en el sitio web del Departamento de Salud de Puerto Rico: <http://www.salud.gov.pr/Sobre-tu-Salud/Pages/Condiciones/Zika.aspx>.

Las pruebas de detección de la infección por el virus del Zika son complicadas debido a la aparición y desaparición temporal de los analitos biológicos en la persona infectada; por lo tanto, con frecuencia se necesitan múltiples pruebas y tipos de muestras para establecer un diagnóstico por laboratorio definitivo de la infección por el virus del Zika. El ARN viral es el primer analito que puede detectarse en una persona infectada en múltiples tipos de especímenes. En la sangre, a medida que se desarrolla la respuesta inmunológica (los anticuerpos IgM aumentan)

¹ El término "criterios clínicos y epidemiológicos" se refiere a factores como síntomas, embarazo y riesgo de exposición. Consulte las directrices clínicas actualizadas de los CDC: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>

los niveles del ARN viral disminuyen. Sin embargo, el ARN viral puede detectarse en algunas personas infectadas por períodos de tiempo más prolongados en ciertos tipos de espécimen.

Los algoritmos completos de las pruebas de detección se presentan al final de este documento. **El suero y la orina son los especímenes principales para las pruebas diagnósticas de infección por el virus del Zika.** Otros tipos de especímenes tales como plasma, sangre total, líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquido amniótico tienen la autorización de uso en algunas pruebas que hayan recibido una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). **Para todas las pruebas diagnósticas realizadas en otros tipos de espécimen distintos del suero, también es necesario obtener simultáneamente un espécimen de suero para hacer la prueba IgM por reflejo.** Revise las instrucciones de la prueba a fin de establecer los tipos de espécimen aceptables para una prueba determinada. Los algoritmos de pruebas que se presentan al final de este documento deben usarse para determinar el orden de pruebas según la presencia de síntomas, el estado del embarazo y el tiempo entre la aparición del síntoma o la exposición y la recolección de especímenes. En el caso de personas sintomáticas, el tiempo entre la aparición de los síntomas y la recolección de especímenes es lo que determina el orden de la prueba. En el caso de mujeres embarazadas asintomáticas, reunir los criterios epidemiológicos para la prueba, el tiempo entre la exposición o el regreso del viaje es lo que determina el orden de la prueba. Las instrucciones de uso para cada prueba autorizada con la EUA pueden encontrarse bajo la viñeta “Etiquetado” en el sitio web de la FDA en:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>

Bioseguridad

Para garantizar la seguridad en el laboratorio al trabajar con el virus del Zika, revise las directrices de los CDC para el transporte y manipulación de especímenes para diagnóstico y el trabajo con el virus del Zika en laboratorios: <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-safety.html>. Consulte la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) (“Bioseguridad en los laboratorios microbiológicos y biomédicos”) para obtener más información sobre bioseguridad relacionada con estos arbovirus y las prácticas de bioseguridad del laboratorio. <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmb15/index.htm>.

Métodos de realización de pruebas

Pruebas moleculares

La detección del ARN del virus del Zika en cualquier tipo de espécimen aceptable debe interpretarse como evidencia suficiente de que una persona está infectada con Zika. La recolección de especímenes de pacientes sintomáticos al comienzo de la enfermedad (menos de 14 días después de la aparición de la enfermedad), puede ser una manera efectiva de diagnosticar una infección reciente por el virus del Zika. Sin embargo, la no detección del ARN del virus del Zika (es decir, un resultado negativo en una prueba molecular) no descarta la infección por el virus del Zika, y por lo tanto, debe analizarse el suero mediante una prueba (serológica) de anticuerpo IgM de reflejo. En situaciones en las que existe mayor riesgo de infecciones virales por Zika, dengue y chikunguña, el uso de la prueba RT-PCR en tiempo real (Trioplex) autorizada por la FDA, que permite la detección en simultáneo y la diferenciación del ARN de todos estos virus, puede ser ventajosa.

Las pruebas de ácido nucleico múltiples (NAT) recibieron la Autorización de Uso de Emergencia (EUA) de la FDA. La FDA mantiene un listado en su sitio web de todas las EUA para el virus del Zika. Consulte el sitio web de la FDA para acceder al listado más actualizado de pruebas y las cartas de autorización, hojas informativas y etiquetas de

productos asociadas. La información adicional específica para cada prueba (p. ej., características de la realización) aparece en la etiqueta. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>.

La información sobre pruebas moleculares autorizadas por la FDA para la detección de arbovirus distintos al virus del Zika puede encontrarse en la base de datos en este enlace:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/510kClearances/ucm089319.htm>

Métodos de detección de anticuerpos:

Los anticuerpos (IgM) dirigidos contra el virus del Zika, por lo general emergen después de que el ARN viral se vuelve indetectable. Si la muestra de suero que se va a analizar se recolectó ≥ 14 días después de la aparición de los síntomas (en el caso de personas sintomáticas) o de la exposición definida al virus (para mujeres embarazadas asintomáticas), las pruebas que detectan el anticuerpo IgM para el zika se realizan primero en el algoritmo de pruebas.

Los virus del Zika y dengue tiene presentaciones clínicas, ciclos de transmisión y distribución geográfica similares y la reactividad cruzada en las pruebas serológicas de estos virus es común. La prueba IgM para el dengue debe realizarse en cualquier persona sintomática con posible exposición al dengue. Actualmente, una prueba de detección de IgM para el zika con EUA autorizada por la FDA recomienda una prueba de seguimiento con un dispositivo para realizar el IgM para el dengue autorizado por la FDA cuando la interpretación final es “presunto resultado positivo de otro flavivirus” debido a la inclusión de un control de reactividad cruzada que incluye un antígeno del virus del dengue. Además, la misma prueba recomienda un seguimiento con un dispositivo para realizar el IgM para el virus del Nilo Occidental autorizado por la FDA cuando la interpretación final es “presunto resultado positivo de otro flavivirus”, ya que el otro componente del control de reactividad cruzada es el antígeno del virus del Nilo Occidental. En el caso de personas que estuvieron en regiones con actividad de flavivirus endémica conocida (por ej. virus del Nilo Occidental, virus de encefalitis de St. Louis) durante su posible período de exposición, la realización prueba de anticuerpo IgM para aquellas infecciones virales debe considerarse con una prueba autorizada por la FDA, si está disponible. Para obtener más información sobre el virus del Nilo Occidental, visite el siguientes enlace: <http://www.cdc.gov/westnile/index.html>. Como las infecciones por otros arbovirus, como el virus de chikunguña, también pueden producir síntomas similares a la infección por el virus del Zika, con frecuencia se necesita hacer pruebas adicionales para otros arbovirus a fin de llegar a un diagnóstico. En el caso de aquellas personas con riesgo de exposición al chikunguña y un cuadro clínico compatible², también se debe realizar la prueba de IgM contra el chikunguña.

La FDA tiene un listado en su sitio web de todas las EUA para el virus del Zika. Consulte el sitio web de la FDA para acceder al listado más actualizado de pruebas y las cartas de autorización, hojas informativas y etiquetas de productos asociadas. La información específica para cada prueba (p. ej., características de la realización) aparece en la etiqueta. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

² Puede encontrar información clínica sobre la infección por el virus de chikunguña, incluso las directrices de evaluación clínica, en el sitio web de los CDC: www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html

Pruebas serológicas para arbovirus distintos del virus del Zika que hayan sido autorizados por la FDA y/o están comercialmente disponibles a partir del 16 de noviembre del 2016.

Prueba	Tipo de espécimen aceptable
<i>IgM para dengue</i> ELISA de captura de IgM para DENV (InBios, EE. UU.) <i>Laboratorios comerciales con capacidad:</i> Focus Diagnostics (http://www.focusdx.com) ARUP Laboratories (http://www.aruplab.com) Quest Diagnostics (http://www.questdiagnostics.com) Mayo Medical Laboratories (http://www.mayomedicallaboratories.com/)	Suero
<i>IgM para chikunguña</i> <i>Laboratorios comerciales con capacidad:</i> Focus Diagnostics (http://www.focusdx.com/) ARUP Laboratories (http://www.aruplab.com/) Mayo Medical Laboratoires (http://www.mayomedicallaboratories.com/)	Suero
<i>IgM para Nilo Oriental</i> ELISA (IgM) para el virus del Nilo Oriental Euroimmun	Suero, plasma
Prueba Spectral West Nile Virus IgM Status	Suero, plasma
ELISA IgM para detectar Nilo Occidental (InBios, EE. UU.)	Suero
ELISA de captura IgM para virus del Nilo Occidental, modelo E-WNV02M (Panbio Limited, AU)	Suero
ELISA de captura IgM para virus del Nilo Occidental (Focus Technologies, Inc. EE. UU.) ELISA de captura IgM para virus del Nilo Occidental modelo EL0300M (Focus	Suero

Confirmación de resultados reactivo del IgM para zika y resultados reactivos IgM contra el dengue mediante prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT):

Actualmente, en los Estados Unidos y la mayoría de los territorios estadounidenses, cuando la prueba de detección de anticuerpo IgM del ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) indica la presencia de anticuerpos IgM para zika (resultado positivo, equívoco, presunto o posible resultado positivo para el virus del Zika), se requiere para el diagnóstico la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) que mide los anticuerpos neutralizantes específicos del virus del Zika y otros flavivirus endémicos. La PRNT deben realizarla los CDC o un laboratorio designado por los CDC. Si la prueba ELISA arroja un resultado positivo o equívoco para la infección por dengue, deben hacerse pruebas confirmatorias según se indica en la prueba de IgM.

Dado el alto grado de reactividad cruzada de anticuerpos observado con las infecciones del zika y el dengue, los resultados de la prueba de PRNT para zika/dengue deben interpretarse junto con los resultados de la prueba IgM inicial a fin de evaluar el estado y el momento de la infección. Las Directrices provisionales de los CDC para la interpretación de los resultados de pruebas de detección de anticuerpos para virus del Zika (Rabe et al., 2016, <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6521e1.htm>) contienen información específica que orienta para

llegar a la interpretación general de los resultados combinados de las pruebas ELISA y PRNT para el virus del Zika y el virus del dengue. Sin embargo, la PRNT no siempre permite obtener una confirmación definitiva del tipo específico de flavivirus que causó la infección reciente, especialmente en personas con historial de infecciones anteriores por flavivirus. Por esta razón, la confirmación de la PRNT actualmente no se recomienda como rutina en Puerto Rico, donde el virus del dengue es endémico y la reactividad cruzada es probable que ocurra en la mayoría de los casos. Los datos de vigilancia de Puerto Rico con respecto a los actuales flavivirus en circulación deben usarse en conjunto con los resultados serológicos de laboratorio para orientar el manejo clínico del paciente.

Para obtener información adicional, consulte las directrices de los CDC sobre el manejo clínico de pacientes con resultados de pruebas positivos: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>.

Las siguientes interpretaciones de resultados de la prueba de PRNT son para posible infección por zika y dengue con base en la detección de IgM mediante la prueba ELISA y los niveles de los valores de anticuerpos neutralizantes identificados en la PRNT. Los laboratorios que realizan la PRNT determinarán los resultados a continuación:

Interpretación de prueba de anticuerpos^{*,**}
Infección reciente por el virus del Zika [†]
Infección reciente por el virus del dengue [†]
Infección reciente por flavivirus; no se puede identificar un virus específico [†]
No existe evidencia de infección por el virus del Zika o del dengue
Evidencia de infección por el virus del Zika: no se puede determinar el momento [§]
Evidencia de infección por el virus del dengue; no se puede determinar el momento [§]
Evidencia de infección por flavivirus; no se pueden determinar el momento ni el virus específico [§]
Presunta infección reciente por el virus del Zika ^{†,§}
Presunta infección reciente por el virus del dengue ^{†,§}
Presunta infección reciente por flavivirus ^{†,§}
Resultados equívocos [§]
Resultados no concluyentes [§]
No existe evidencia de infección reciente por el virus del Zika o del dengue

*En el caso de personas con sospecha de padecer la enfermedad por el virus del Zika, se debe realizar la prueba ARN NAT para el virus del Zika en especímenes recolectados menos de 14 días después de la aparición de los síntomas.

†En ausencia de la prueba de ácido nucleico para detectar el ARN, las pruebas de anticuerpos neutralizantes o IgM con resultado negativo en especímenes tomados menos de 7 días después del inicio de la enfermedad podrían reflejar que las muestras se tomaron antes del desarrollo de anticuerpos detectables y no se descarta la infección por el virus para el cual se hizo la prueba.

§El resultado positivo de IgM para el zika se reporta como "presunto positivo" para indicar la necesidad de realizar una PRNT confirmatoria.

¶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.

Adaptado de CDC Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Results (Rabe et al., 2016)

Nota: Actualmente no se recomienda la prueba de PRNT como rutina en Puerto Rico para los especímenes que tengan interpretaciones de los resultados para el zika “positivas, equívocas o posibles” con base en pruebas con autorización EUA para pruebas IgM para el zika.

Información detallada para los tipos de especímenes aceptables para las pruebas del zika

La información a continuación describe más detalladamente las características de los diversos tipos de especímenes que han sido validados para usar en las pruebas de diagnóstico para el virus del Zika. **Es importante destacar que el suero se requiere para todos los algoritmos de diagnóstico y, por lo tanto, debe enviarse un espécimen de suero combinado junto con los demás tipos de muestras listados a continuación.**

Nota a los proveedores de atención médica: Para determinar a qué tipos de espécimen se les puede realizar pruebas y los requisitos específicos para la recolección, manipulación y almacenamiento de especímenes, consulte con el laboratorio que realiza las pruebas o la información en la etiqueta para saber cuáles son las pruebas actuales con Autorización de uso de emergencia.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

Suero

Se debe enviar suero de todos los pacientes a los que se les harán pruebas de detección de la infección por el virus del Zika. El suero se puede analizar para detectar la presencia tanto de ácido nucleico viral (por ej. ARN) y anticuerpos antivirales para los virus del Zika, dengue y chikunguña. Consulte el texto en las páginas 13-15, para mayor claridad. El ARN de los virus del Zika, dengue y chikunguña se detecta con frecuencia en el suero, durante la fase aguda de la infección (menos de 14 días después del inicio de la enfermedad). Hay datos que indican que el ARN de virus del Zika puede detectarse en el suero de algunos pacientes durante un período más prolongado (Bingham et al., 2016). En personas infectadas, los niveles de anticuerpos IgM para el zika suelen aparecer dentro de la primer semana después de la aparición de los síntomas y persisten durante aproximadamente 8 a 12 semanas (Rabe et al., 2016).

Nota a los proveedores de atención médica: El suero se debe recoger en tubos con separador para suero y se debe centrifugar para evitar la hemólisis. Luego el suero se debe decantar en un vial plástico, según se describe en las directrices de los CDC para la recolección y el transporte.

Orina

Se ha detectado ARN del virus del Zika en la orina durante un período de tiempo más prolongado que en el suero (Bingham et al., 2016). Con base en una cantidad limitada de casos, se ha demostrado que se detecta ARN del virus del Zika hasta 14 días después de la aparición de los síntomas. Actualmente, no se dispone de datos que apoyen una recomendación para realizar la prueba en la orina más allá de los 14 días después de la aparición de los síntomas en pacientes no embarazadas. En el caso de personas sintomáticas que se presenten menos de 14 días después de la aparición de los síntomas, deben tomarse especímenes de orina y suero y analizarlos mediante la prueba RNA NAT para el zika (MMWR, 2016).

Nota a los proveedores de atención médica: No envíe orina en frascos de recolección de orina para las pruebas de detección del virus del Zika. La orina debe transferirse a un vial limpio con tapa a rosca y arandela para prevenir pérdidas en el transporte. En el caso de pruebas en bebés, contáctese con el laboratorio que realiza las pruebas para informarse sobre los requisitos para la recolección de especímenes. Consulte las consideraciones para las pruebas de ARN en mujeres embarazadas y bebés a continuación.

Sangre total (EDTA u otro anticoagulante de acuerdo con la etiqueta de la EUA).

Evidencia reciente sugiere que el ARN del virus del Zika puede detectarse durante un período más prolongado en

sangre total en comparación con el suero de pacientes infectados (Lustig et al., 2016). Datos sistemáticos describen que la persistencia del ARN del virus del Zika en sangre total es limitada. En este momento, los CDC recomiendan que, en el caso de personas sintomáticas que se presenten hasta 14 días después de la aparición de los síntomas y las mujeres embarazadas asintomáticas que se presenten dentro de los 14 días de la posible exposición al virus del Zika, la sangre total se recolecte junto con el suero y se analicen mediante la prueba ARN NAT para el zika, de acuerdo con la etiqueta de la EUA.

Nota a los proveedores de atención médica: Confirme con su laboratorio de pruebas que ellos pueden aceptar especímenes de sangre total previo a la recolección y envío de este tipo de muestra.

Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo no es el espécimen principal para las pruebas diagnósticas para detectar el virus del Zika. Sin embargo, si el LCR se obtiene durante la evaluación por otras razones (p. ej. anomalías/síntomas presentes en un bebé <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm>), el espécimen puede analizarse para detectar la presencia de anticuerpos IgM para el zika y para detectar el ARN del virus del Zika mediante métodos moleculares. El LCR, junto con un espécimen de suero combinado, se deben analizar mediante la prueba ARN NAT para el zika menos de 14 días después de la aparición de los síntomas. El LCR y el suero deben analizarse mediante métodos de detección de anticuerpos si se recolectan más de 14 días después de la aparición de los síntomas o si el PCR tiene un resultado negativo en las muestras tomadas menos de 14 días después de la aparición de los síntomas.

Líquido amniótico

Si se indica, el líquido amniótico se puede analizar mediante algunos métodos moleculares autorizados para uso de emergencia, junto con las muestras de orina y suero combinadas. La decisión de realizar una amniocentesis se debe tomar según cada caso porque los datos con respecto a la sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar el virus del Zika en diferentes momentos durante el embarazo para diagnosticar la infección congénita por el virus del Zika son limitados. La presencia del ARN del virus del Zika en el líquido amniótico podría indicar infección fetal; sin embargo, un resultado negativo no excluye la infección congénita por el virus del Zika. Consulte Oduyebo et al, 2016, http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6529e1.htm?s_cid=mm6529e1_e para obtener información adicional con respecto al análisis del líquido amniótico.

Especímenes tisulares

Actualmente, no hay pruebas autorizadas por la FDA para realizar la prueba para detectar el virus del Zika en especímenes tisulares; sin embargo, pueden considerarse las pruebas para detectar el virus del Zika, dengue y chikunguña sobre tejido fijo y congelado en los CDC según cada caso en particular. Se recomiendan los tejidos fijos. Los pedidos de pruebas se deben coordinar a través de su departamento de salud estatal o local y se requiere la aprobación previa antes de enviarlos a los CDC. Encontrará más información disponible acerca de los procedimientos de toma y envío de especímenes en el sitio web de los CDC: <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/test-specimens-tissues.html>.

Otros tipos de especímenes

Los laboratorios han hecho pruebas en tipos de espécimen tales como semen y saliva, pero actualmente no hay pruebas autorizadas por la FDA para cuyo rendimiento se haya establecido con estos tipos de especímenes (Bingham et al., 2016, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e2>).

Derivación de especímenes

Los profesionales de atención médica y laboratorios deben dirigir sus solicitudes de pruebas de detección del virus del Zika a sus laboratorios de salud pública estatales o locales o a un laboratorio comercial que realice pruebas de detección de Zika con una prueba autorizada y con rendimiento analítico y clínico demostrado. Los profesionales de atención médica y laboratorios deben seguir las directrices de salud pública estatales o locales para los procedimientos de notificación de casos presuntos de infección por el virus del Zika.

Los laboratorios de salud pública que no hayan sido designados por los CDC como laboratorios de realización de pruebas de detección del virus del Zika deben coordinar con sus departamentos de salud pública estatales, locales o territoriales el análisis de los especímenes de especímenes sospechosos o su derivación a los CDC.

La información con respecto al envío de los especímenes a los CDC dentro de los 50 estados y el Distrito de Columbia puede encontrarla en: <http://www.cdc.gov/nceid/dvbd/specimensub/arboviral-shipping.html>.

En Puerto Rico, llame al 787-706-2399 si tiene alguna pregunta acerca de las pruebas. Para el envío de especímenes, envíe un informe de investigación de caso de dengue (DCIR, siglas en inglés) por cada espécimen, el cual se puede descargar en: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/index.html>

Visión general de los algoritmos de las pruebas para detectar la infección por el virus del Zika

Los algoritmos de pruebas se diseñaron para adecuar la índole temporal de la aparición y desaparición de los indicadores de la infección por el virus del Zika y para optimizar las pruebas en mujeres embarazadas. **La información con respecto a las pruebas en bebés al momento del nacimiento puede encontrarse en:**

<http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html> y además en las Directrices provisionales para la evaluación y el manejo de bebés con posible infección congénita por el virus del Zika, que puede encontrarse en: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w.

Los algoritmos para pruebas con base en la presencia de síntomas, el estado del embarazo y el tiempo entre la aparición del síntoma o la exposición y la recolección del espécimen se muestran al final de este documento.

Especímenes de suero tomados de todos los pacientes sintomáticos dentro de los 14 días a partir de la aparición de los síntomas:

- Analizar el suero y la orina mediante una prueba ARN NAT para el Zika. Un resultado positivo en la prueba ARN NAT para el virus del Zika resulta en que cualquiera de los dos especímenes es suficiente para diagnosticar infección por el virus del Zika.
- Si los resultados de la prueba ARN NAT para virus del Zika son negativos, se debe analizar el suero para detectar la presencia de anticuerpos IgM para el Zika. También debe realizar la prueba IgM para dengue si la paciente está embarazada o posiblemente expuesta al virus del dengue. Actualmente, una prueba IgM para el Zika con EUA recomienda que a los especímenes con un resultado de presunto positivo para otro flavivirus se les hagan pruebas de seguimiento con una prueba IgM para dengue autorizada por la FDA.

Suero tomado de personas sintomáticas \geq 14 días después de la aparición de los síntomas:

La prueba inicial debe hacerse con un método de detección IgM para el Zika. Para pacientes sintomáticas que no

están embarazadas, tras un resultado (equivoco, presunto positivo o posible positivo para el zika) reactivo del IgM para el zika se realiza una prueba PRNT para confirmar el diagnóstico*.

Nota a los proveedores de atención médica: Los datos que indican que el ARN puede persistir por períodos más prolongados en la orina y la sangre total son limitados, por lo que la recolección de estos tipos de especímenes, además del suero, puede ser beneficioso para realizar la prueba del ARN ≥ 14 días después de la aparición de los síntomas.

Criterios adicionales y estrategias de pruebas que se aplican a mujeres embarazadas:

- Si se obtiene un resultado IgM para el zika positivo en especímenes recolectados ≥ 14 días después de la aparición de los síntomas o la posible exposición, se debe hacer la prueba ARN NAT para el zika (en todos los tipos de especímenes correspondientes disponibles). Si los resultados de la prueba ARN NAT para el zika son negativos, se debe proceder y realizar la prueba PRNT para analizar la presencia de anticuerpos para el zika neutralizantes.
- Se recomienda hacer la prueba de IgM para dengue en mujeres embarazadas sintomáticas.

Mujeres embarazadas asintomáticas que reúnen los criterios epidemiológicos para las pruebas:

- Los especímenes tomados de mujeres embarazadas que se presentan dentro de los 14 días de la exposición deben analizarse mediante prueba ARN NAT para detectar el virus del Zika. Si el resultado es negativo, se debe tomar un segundo espécimen de suero 2 a 12 semanas después de la exposición y se debe analizar a través de métodos de detección del virus del Zika IgM.
- Los especímenes de suero tomados de mujeres embarazadas asintomáticas 2 a 12 semanas después de una posible exposición o de mujeres embarazadas asintomáticas que viven en un área de transmisión actual deben realizar la prueba IgM para el zika. Si es reactiva, la prueba ARN NAT para el zika debe hacerse en todos los tipos de especímenes correspondientes disponibles. Si la prueba ARN NAT para el zika es negativa debe hacerse la prueba PRNT* para confirmar el resultado de IgM.

El siguiente enlace tiene directrices clínicas adicionales para los proveedores de atención médica que atienden a mujeres embarazadas. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/pregnant-woman.html>

***Actualmente, la prueba PRNT no se recomienda como rutina para las pruebas de ningún espécimen en Puerto Rico.**

Criterios y estrategias de pruebas para bebés con posible infección congénita por el virus del Zika

La información con respecto a las pruebas en bebés al momento del nacimiento puede encontrarse en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html> y además en las Directrices provisionales para la evaluación y el manejo de bebés con posible infección congénita por el virus del Zika, que puede encontrarse en: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w. A continuación encontrará recomendaciones específicas para las pruebas en bebés con posible infección congénita por el virus del Zika:

- De ser posible, las pruebas de laboratorio en bebés para la prueba ARN NAT para el virus del Zika deben hacerse dentro de los primeros 2 días del nacimiento.

- Se debe realizar una prueba ARN NAT para el virus del Zika en el suero y la orina del bebé, y simultáneamente una prueba ELISA de anticuerpo IgM para el virus del Zika en el suero del bebé. La información con respecto a las pruebas en muestras al momento del nacimiento puede encontrarse en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html>.
- La sangre total se puede recolectar junto con el suero y analizarse mediante la prueba ARN NAT, de acuerdo con la etiqueta de la EUA.
- Si se toman muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) del bebé para otras indicaciones clínicas, también se debe analizar el LCR mediante ARN NAT el IgM del virus del Zika.
- La detección de ARN del virus del Zika en la placenta puede confirmar una infección materna, pero no puede hacer la distinción entre una infección materna o una congénita.
- Si el resultado de la muestra de suero inicial del bebé es negativo para la prueba de ARN pero positivo para la prueba de IgM, entonces se debe analizar la muestra inicial del bebé mediante PRNT si no se realizó en la madre. No obstante, la PRNT no permite distinguir entre los anticuerpos maternos y los del bebé*.

En el caso de bebés con una muestra inicial que fue negativa para el ARN del virus del Zika, la prueba serológica ≥ 18 meses de vida, cuando las respuestas de los anticuerpos son del niño y los anticuerpos maternos disminuyeron (Ades et al., 2016), puede asistir con el diagnóstico de infección congénita por el virus del Zika. Actualmente, la prueba PRNT se usa para este fin.

- La prueba PRNT debe hacerse en una muestra tomada de un bebé de ≥ 18 meses cuya muestra inicial haya arrojado un resultado positivo para IgM para el zika.
- Si la muestra inicial del bebé arroja un resultado negativo para la prueba ELISA IgM, puede considerarse la prueba PRNT a los 18 meses con base en las circunstancias clínicas y epidemiológicas.

Los departamentos de salud locales deben determinar cuándo implementar las pruebas en bebés de ≥ 18 meses de vida con base en el contexto local, incluso los flavivirus circulantes, además de las circunstancias clínicas y epidemiológicas. Para obtener información acerca de las implicancias de los resultados de la PRNT a los ≥ 18 meses para el diagnóstico de la infección congénita por el virus del Zika, consulte las Directrices provisionales para la evaluación y el manejo de bebés con posible infección congénita por el virus del Zika:

<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm>.

El siguiente enlace tiene información adicional para el envío de especímenes de bebés para la realización de pruebas.

<http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html>

***Actualmente, la prueba PRNT no se recomienda como rutina en Puerto Rico para los especímenes maternos y de los bebés.**

Uso de las pruebas de los CDC por laboratorios calificados

Las pruebas Triplex ARN NAT y MAC-ELISA para el zika de los CDC (prueba de detección de IgM para el zika) están disponibles para laboratorios calificados en los Estados Unidos y sus territorios. Los laboratorios de salud pública elegibles son aquellos que hayan demostrado competencia con los métodos serológicos ELISA (para la

prueba CDC MAC-ELISA para el zika) o con la ARN NAT (para la prueba Trioplex ARN NAT de los CDC) y que tengan instalaciones, personal y equipamiento adecuados para la manipulación segura de especímenes que puedan contener los virus del Zika, dengue o chikunguña. Los departamentos de salud pública estatales, locales y territoriales interesados en obtener los materiales descritos arriba deben ponerse en contacto con LRN@cdc.gov para enviar una solicitud.

Los laboratorios designados por los CDC para realizar las pruebas MAC-ELISA para el zika de los CDC y/o Trioplex ARN NAT son los primeros que deberán demostrar competencia con las pruebas con paneles de verificación de pruebas satisfactorios para cada ensayo. Únicamente los laboratorios a los que los CDC les notificó que completaron de manera satisfactoria las pruebas de verificación están autorizados a usar las pruebas diagnósticas de los CDC.

Informes

Cada resultado de una prueba generada para cada espécimen se debe informar según lo especificado en las instrucciones de uso de la prueba. En caso de estar disponible, se debe informar sobre el estado del embarazo para permitir que los proveedores de atención médica identifiquen sin problemas a estas mujeres. Los resultados generados a través de metodologías utilizadas bajo una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) de la FDA deben ir acompañados de las hojas de datos correspondientes cuando se informan a los proveedores y pacientes. Se han preparado hojas informativas para que los proveedores de atención médica y los pacientes puedan entender los resultados de las pruebas. Las hojas informativas autorizadas para cada prueba incluida en la EUA están publicadas en el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

Las tablas y algoritmos de este documento tienen como fin ayudar a los laboratorios a combinar los resultados de diferentes especímenes/métodos y tomar las decisiones adecuadas en las siguientes etapas de pruebas de detección.

Hay documentos con directrices disponibles para ayudar a basar las decisiones de atención y seguimiento de pacientes en los resultados de laboratorio:

Directrices clínicas para el zika dirigidas a los proveedores de atención médica que atienden a mujeres embarazadas, mujeres en edad reproductiva, bebés, niños y otras personas sintomáticas:

<http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>

Directrices clínicas para el dengue:

<http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/index.html>

Directrices clínicas para el chikunguña:

<http://www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html>

Se debe tener en cuenta que las infecciones por el virus del Zika, dengue o chikunguña aparecen en la lista de enfermedades de notificación obligatoria a nivel nacional del 2016:

<https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/notifiable/2016/>. Por lo tanto, los resultados de las pruebas deben reportarse al personal de los departamentos de salud estatales o locales para facilitar la investigación y clasificación del caso, así como a los CDC.

Referencias

Ades AE, Newell ML, Peckham CS, et al. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *The Lancet*. 1991; 337(8736):253–260.

Bingham AM, Cone M, Mock V, et al. Comparison of Test Results for Zika Virus RNA in Urine, Serum, and Saliva Specimens from Persons with Travel-Associated Zika Virus Disease — Florida, 2016. *Informe semanal de morbilidad y mortalidad (MMWR)* 2016;65. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e2>.

Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(1):84–86.

Interim Guidance for Zika Virus Testing of Urine — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e1>.

Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6521e1>.

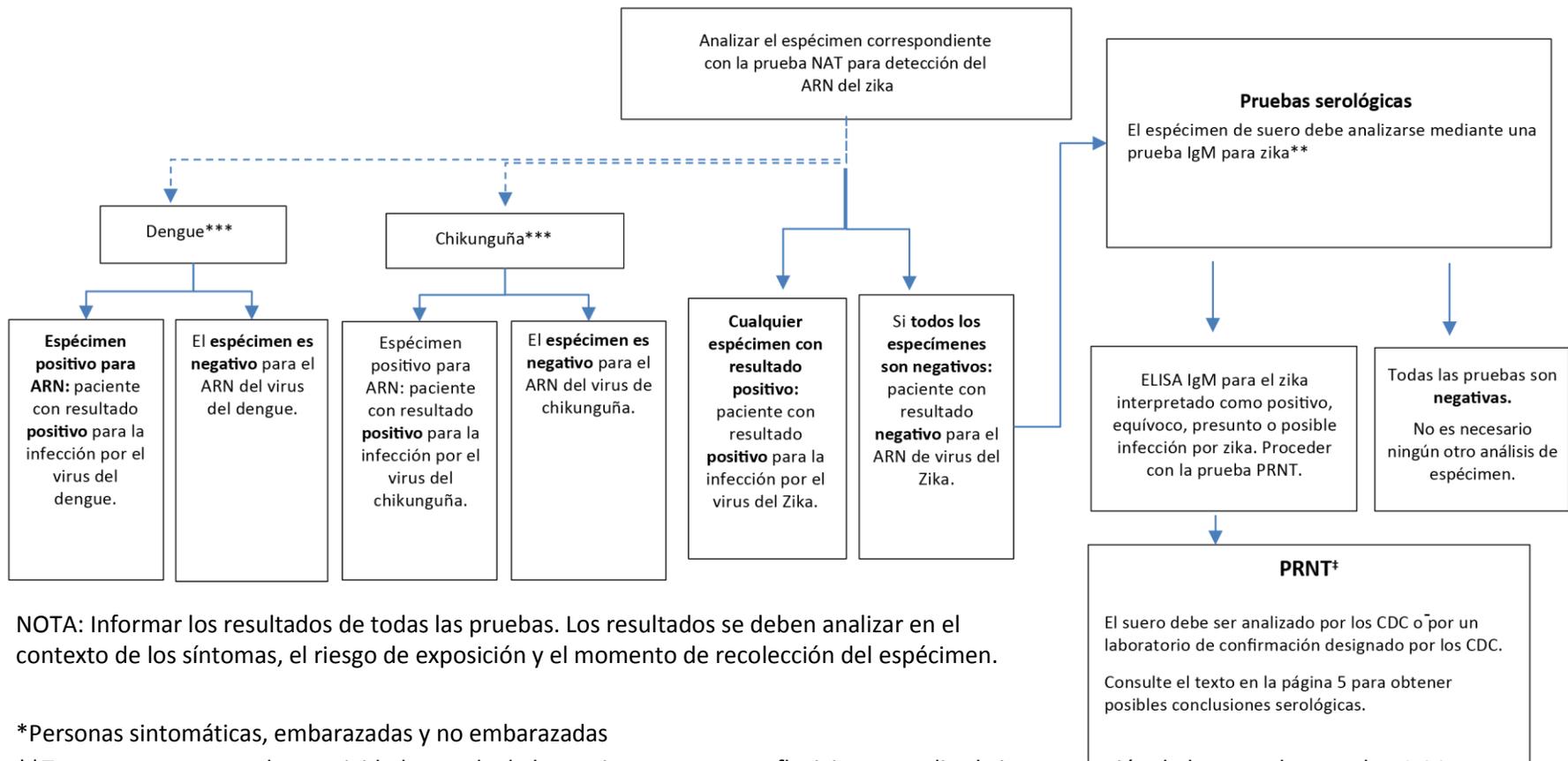
Lustig Y, Mendelson E, Paran N, Melamed S, Schwartz E. 2016. Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, December 2015 to April 2016. *Euro Surveill*. 2016; 21(26).

Russell, K, Oliver S, Lewis, L et al. Actualización: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — Estados Unidos, agosto del 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65 (33);870–878. DOI: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w

Oduyebo T, Igbinosa, I, Petersen EF et al. Actualización: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — Estados Unidos, julio del 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(29);739–744. DOI: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6529e1.htm?s_cid=mm6529e1_e

Idioma inglés, versión accesible: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/laboratory-guidance-zika.pdf>

Respuesta al zika 2016: Algoritmo de pruebas de detección en personas sintomáticas en los EE. UU.*
Especímenes tomados <14 días después de la aparición de los síntomas



NOTA: Informar los resultados de todas las pruebas. Los resultados se deben analizar en el contexto de los síntomas, el riesgo de exposición y el momento de recolección del espécimen.

*Personas sintomáticas, embarazadas y no embarazadas

**Tenga en cuenta que la reactividad cruzada de los anticuerpos a otros flavivirus complica la interpretación de las actuales pruebas IgM para zika. La prueba IgM para el dengue se debe realizar en mujeres embarazadas sintomáticas, individuos con una posible exposición al dengue y cuando se obtenga un resultado presunto de otro flavivirus. Consulte el texto en las páginas 3-4, para obtener más información.

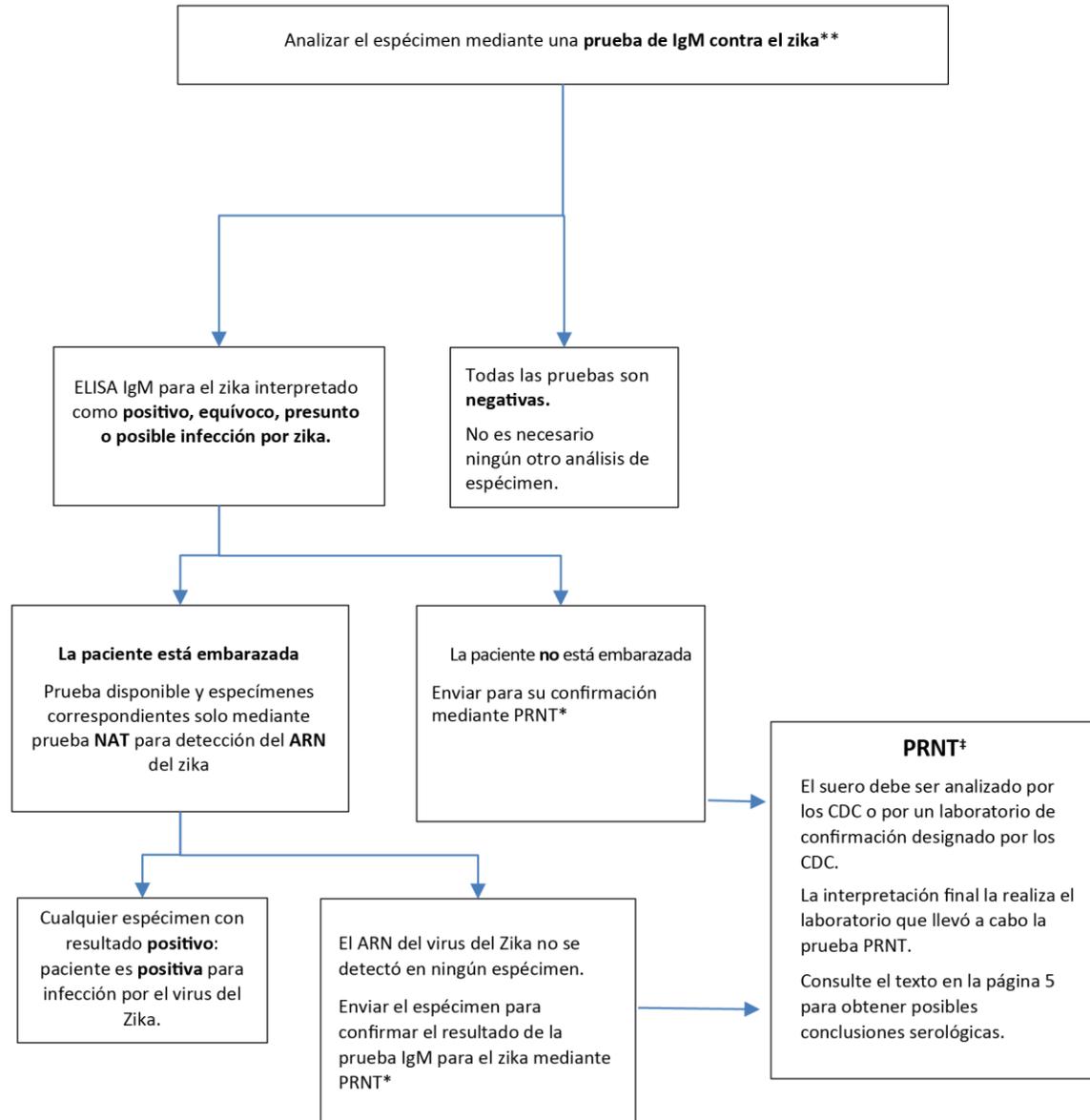
*** Indica la prueba y la interpretación para la prueba Trioplex de los CDC. Tenga en cuenta que cuando se realiza el análisis de orina y líquido amniótico con la prueba Trioplex de los CDC, solo se reporta el resultado para zika.

*Actualmente, la confirmación de la PRNT no se recomienda como rutina para Puerto Rico. Consulte la página 5 para más información.

Idioma inglés, versión accesible: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/algorithm-for-us-testing-of-symptomatic-individuals.pdf>

Respuesta al zika 2016: Algoritmo para la realización de pruebas de detección en personas sintomáticas en los EE. UU.*

Especímenes tomados ≥ 14 días después de la aparición de los síntomas



NOTA: Informar los resultados de todas las pruebas a las autoridades de salud correspondientes. Los resultados se deben analizar en el contexto de los síntomas, el riesgo de exposición y el momento de recolección del espécimen.

*Personas sintomáticas, embarazadas y no embarazadas

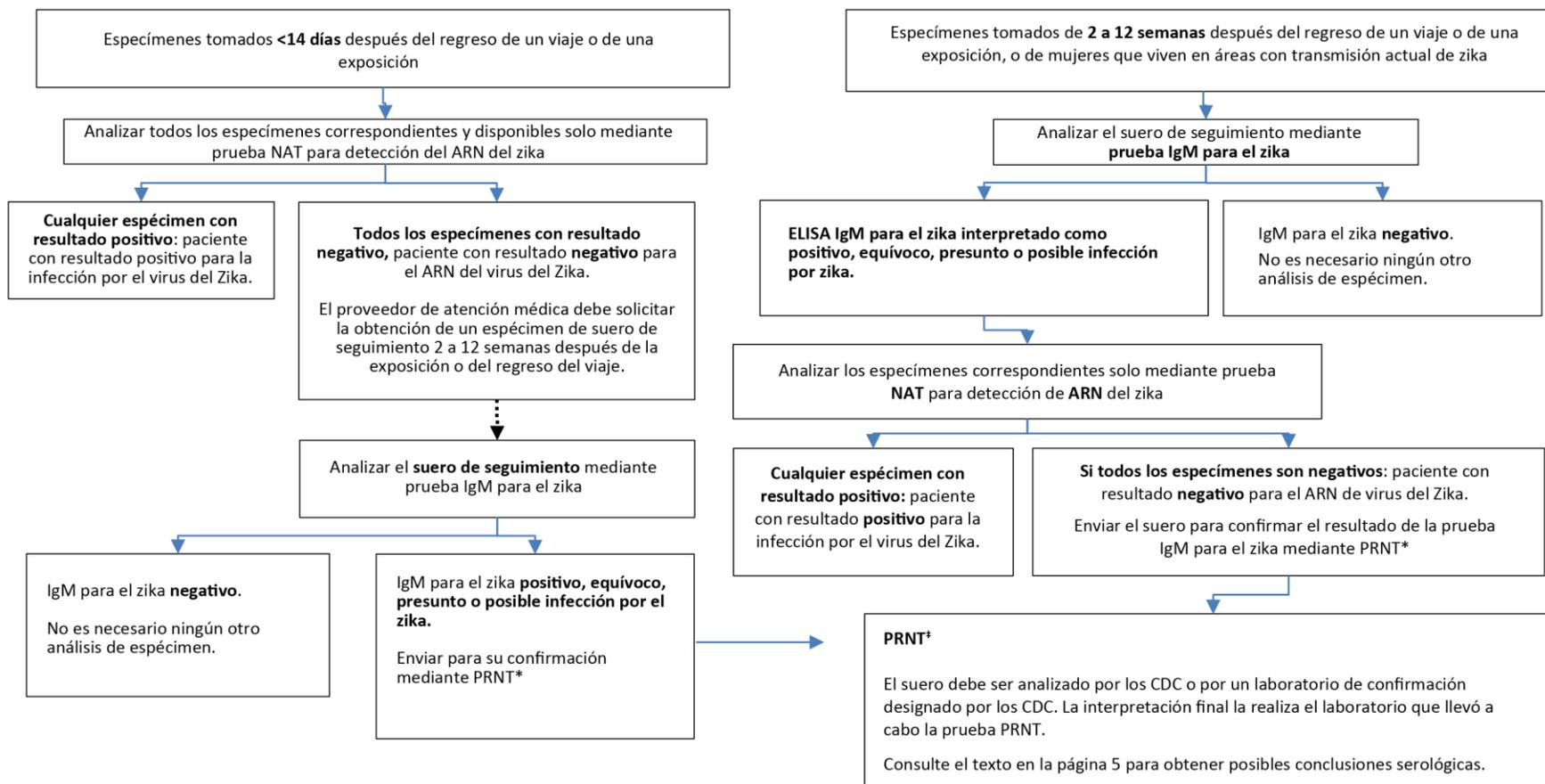
**Tenga en cuenta que la reactividad cruzada de los anticuerpos a otros flavivirus complica la interpretación de las actuales pruebas IgM para zika. La prueba IgM para el dengue se debe realizar en mujeres embarazadas sintomáticas, individuos con una posible exposición al dengue y cuando se obtenga un resultado presunto de otro flavivirus. Consulte el texto en las páginas 3-5, para obtener más información.

***Tenga en cuenta que si las pruebas de IgM para zika y dengue no son reactivas, debe realizarse la prueba de IgM contra el chikunguña en personas con riesgo de exposición al chikunguña y una enfermedad clínicamente compatible.

†Actualmente, la confirmación de la PRNT no se recomienda como rutina para Puerto Rico. Consulte la página 5 para más información.

Idioma inglés, versión accesible: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/algorithm-for-us-testing-of-symptomatic-individuals-chart-2.pdf>

Respuesta al zika 2016: Algoritmo para las pruebas de detección en mujeres embarazadas asintomáticas en los EE. UU. que reúnan los criterios epidemiológicos para las pruebas



NOTA: Informar los resultados de todas las pruebas a las autoridades de salud correspondientes. Los resultados se deben analizar en el contexto del riesgo de exposición y el momento de recolección del espécimen.

Consulte este enlace para obtener información adicional a fin de evaluar el riesgo epidemiológico: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>

*Actualmente, la confirmación de la PRNT no se recomienda como rutina para Puerto Rico. Consulte la página 5 para más información.

Idioma inglés, versión accesible: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/algorithm-for-us-testing-of-symptomatic-individuals-chart-3.pdf>