



Memorándum

Fecha: 7 de febrero de 2016

De: CDC, División de Enfermedades Transmitidas por Vectores

Asunto: Pruebas de diagnóstico revisadas para los virus del Zika, chikunguña y dengue en laboratorios de salud pública de los EE. UU.

Antecedentes

Muchos países de América presentan, en estos momentos, transmisión local de múltiples arbovirus que pueden provocar enfermedades con fiebre, sarpullido, mialgia o artralgia. Por lo que los exámenes de laboratorio se han convertido en un elemento fundamental para confirmar la etiología de estas enfermedades. Se deben valorar las infecciones por el virus del Zika, chikunguña y dengue en el caso de pacientes con fiebre aguda, sarpullido, mialgia o artralgia, que han viajado dentro del período previo de 2 semanas a un área donde existe transmisión actual o que viven en una de ellas. Según las Directrices provisionales actualizadas para los proveedores de servicios de salud que tratan a embarazadas y mujeres en edad reproductiva durante la transmisión actual del virus del Zika - Estados Unidos, 2016 (<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6505e2er.htm>), este algoritmo de pruebas incluye ahora una recomendación para hacer pruebas serológicas a mujeres embarazadas asintomáticas con antecedentes de viaje a regiones donde existe transmisión local del virus del Zika o que han vivido en un lugar con transmisión actual de este virus. La evidencia de laboratorio de infección reciente por el virus del Zika, chikunguña o dengue se determina, generalmente, a través de un análisis de sangre que detecta ácido nucleico viral o inmunoglobulina (Ig) M específica para el virus y anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, puede ocurrir una reactividad cruzada entre el zika y otros flavivirus (p. ej., los virus del dengue, fiebre amarilla, encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, el virus del Nilo Occidental, entre otros), por lo que se debe hacer énfasis en la prueba molecular RCP-TI en especímenes en la fase aguda de personas que presentan una enfermedad clínicamente compatible con el virus. Los exámenes de laboratorio para los virus del Zika, chikunguña y dengue están disponibles actualmente en los CDC y en varios departamentos de salud a nivel de estado y territorio.

Pruebas de laboratorio para especímenes en la fase aguda

Durante los primeros 7 días de estas enfermedades, el ARN viral puede identificarse con frecuencia en el suero, y la RCP-TI es la prueba recomendable para los virus del Zika, chikunguña y dengue. Además, para los virus del dengue, el antígeno NS1 se puede detectar a través del ELISA en especímenes en la fase aguda, pero esta prueba no está ampliamente disponible en los EE. UU. Como la viremia disminuye con el paso del tiempo, una RCP-TI negativa obtenida entre 5-7 días después de la aparición de los síntomas no excluye la infección por flavivirus y se deben realizar pruebas serológicas.

Los anticuerpos IgM específicos para el virus se pueden detectar ≥ 4 días luego del inicio de la enfermedad. Sin embargo, el suero extraído durante los 7 días de la aparición de la enfermedad puede que no contenga anticuerpos IgM detectables específicos para el virus. Los anticuerpos IgM contra los virus del Zika, del dengue y otros flavivirus poseen una fuerte reactividad cruzada que puede generar resultados falsos positivos en las pruebas serológicas.

Pruebas de laboratorio para especímenes en la fase de convalecencia

Los anticuerpos IgM generalmente persisten alrededor de 2 a 12 semanas. En pacientes con un síndrome compatible desde el punto de vista clínico, el suero extraído durante los primeros 4 días del inicio de la enfermedad puede examinarse a través del ELISA IgM, específico para los virus del Zika, chikunguña y dengue, y los resultados positivos pueden confirmarse por pruebas para anticuerpos neutralizantes (Figura 1).

Debido a la reactividad cruzada serológica entre los flavivirus, las pruebas actuales de anticuerpos IgM no pueden distinguir con total exactitud entre las infecciones por los virus del Zika y el dengue. Por consiguiente, un resultado positivo de IgM en una prueba de ELISA IgM para el zika o el dengue deben considerarse como indicadores de una infección reciente por flavivirus. Las pruebas de neutralización por reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés) se pueden realizar para medir los anticuerpos neutralizantes específicos del virus y permiten determinar la causa de la infección primaria por flavivirus. En el caso de los pacientes que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa, o se infectaron previamente con otro flavivirus, los anticuerpos de reactividad cruzada en las pruebas de anticuerpos neutralizantes e IgM pueden dificultar la identificación del tipo de flavivirus responsable de la enfermedad actual del paciente.

Las pruebas serológicas para la infección por el virus del Zika se pueden realizar en especímenes de suero de mujeres embarazadas asintomáticas (Figura 2). Interpretar las pruebas serológicas es difícil; un resultado de IgM positivo puede entorpecer la interpretación, ya que puede ocurrir una reactividad cruzada con los flavivirus relacionados. Las PRNT pueden distinguir entre los anticuerpos de reactividad cruzada en las infecciones primarias por flavivirus. Además, un resultado negativo de IgM para el zika, obtenido 2-12 semanas después del viaje, sugiere que la infección no ocurrió. Teniendo en cuenta la experiencia con otros flavivirus, suponemos que los anticuerpos estarán presentes como mínimo 2 semanas luego de la exposición al virus y persistirán durante al menos 12 semanas. La información acerca de la realización de pruebas serológicas a personas asintomáticas es limitada.

Como sucede con cualquier prueba de diagnóstico, aunque un examen de IgM o RCP-TI para el zika negativo sugiera que la persona no se ha infectado, el resultado de una prueba de IgM o de RCP-TI para el zika no descarta la posibilidad de infección por este virus.

Para obtener más información, consulte la Actualización de: Directrices provisionales para proveedores de servicios de salud que atienden a mujeres embarazadas y en edad reproductiva con posible exposición al virus del Zika - Estados Unidos, 2016 (<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6505e2er.htm>).

Seguridad en laboratorios

Los virus del Zika y dengue se clasifican como microbios patógenos de nivel 2 de seguridad biológica (BSL, por sus siglas en inglés), mientras que el virus del chikunguña se clasifica como agente de nivel 3 de BSL. Todo se debe realizar según las directrices de Bioseguridad para los Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos (BMBL, por sus siglas en inglés), y es necesario hacer una evaluación de riesgos de los procedimientos específicos utilizados en cada laboratorio. Hasta que se conozca con exactitud la relación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia congénita, el embarazo se debe considerar un factor fundamental en la evaluación de riesgos para las personas que trabajan con este virus, y se debe minimizar la participación de trabajadoras embarazadas en estudios sobre el virus. Se recomienda a los laboratorios realizar una evaluación de riesgos al incorporar nuevas pruebas, y las precauciones de seguridad deben basarse en la evaluación de riesgos de cada laboratorio. En especial, porque el virus del chikunguña produce tales niveles de viremia, el suero de los casos con sospecha del virus debe tratarse como potencialmente infeccioso, incluso para los procedimientos serológicos. Para obtener más información, consulte: BMBL

<http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/index.htm>, y Medidas de precaución estándar del Comité Asesor sobre Prácticas de Control de Infecciones en los Servicios de Salud (http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007ip_part3.html)

Opciones para obtener/realizar las pruebas de diagnóstico para los virus del Zika, chikunguña y dengue

CDC

Los exámenes de RCP-TI, ELISA IgM y PRNT para los virus del Zika, chikunguña y dengue se realizan en los CDC. Las pruebas específicas realizadas dependerán del momento de recolección de los especímenes con respecto al inicio de la enfermedad y a la información clínica, como se describe en el diagrama del algoritmo. Para determinar el algoritmo de prueba adecuado e interpretar los resultados, es necesario indicar fecha de inicio de la enfermedad, fechas de recolección de los especímenes, tipo de espécimen, descripción clínica de la enfermedad, antecedentes de viajes y de vacunación contra flavivirus y la información de contacto del emisor. Las pruebas se realizarán principalmente en la sangre o el LCR, pero otros tipos de muestras, incluidos la orina, el líquido amniótico y los tejidos, pueden enviarse con el espécimen de suero del paciente para que se evalúe la utilidad de estos tipos de especímenes.

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

Para el resto de estados y territorios, los departamentos de salud del estado deben comunicarse con la sucursal de los CDC encargada de las enfermedades por arbovirus al 970-221-6400. Los especímenes se deben entregar acompañados de un formulario DASH completado. Para obtener más información acerca del envío de especímenes a los CDC, consulte: <http://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/specimensub/arboviral-shipping.html>.

Laboratorios de los departamentos de salud estatales y territoriales

RCP-TI: Los protocolos de la RCP-TI para los virus del Zika y chikunguña son, en esencia, similares al de la prueba de RCP-TI de los CDC para el virus del Nilo Occidental. Los CDC proporcionarán las secuencias iniciadoras/de sondas para los virus del Zika y chikunguña, un control de ARN positivo y cuadros de análisis de eficacia de la RCP-TI para estos virus, para los laboratorios estatales y territoriales que han demostrado su competencia en las pruebas de RCP-TI de los CDC para el virus del Nilo Occidental. Los kits de RCP-TI para el virus del dengue se pueden solicitar en línea a través del siguiente enlace: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/realTime.html>

ELISA IgM para el virus del Zika: El ELISA IgM para el virus del Zika es similar a la prueba de ELISA IgM de los CDC para el virus del Nilo Occidental. Los laboratorios estatales y territoriales que han demostrado competencia en la realización del ELISA IgM para el virus del Nilo Occidental durante la evaluación de 2015 pueden solicitar el antígeno del virus del Zika, el anticuerpo conjugado y el suero de control positivo para el uso del ELISA IgM de los CDC para el virus del Zika.

Los CDC trabajan actualmente en un mecanismo regulatorio para fabricar y distribuir pruebas que sirvan de apoyo a la respuesta de los laboratorios al Zika. Más adelante se publicarán nuevos detalles, cuando la información esté disponible.

Los departamentos de salud estatales y territoriales interesados en obtener los materiales descritos anteriormente deben ponerse en contacto con eocevent278@cdc.gov. Si el laboratorio de su departamento de salud estatal o territorial no hace las pruebas de ELISA IgM o RCP-TI para el virus del Nilo Occidental, considere la posibilidad de enviar los especímenes a los CDC o usar una de las opciones comerciales descritas a continuación.

Pruebas comercialmente disponibles

En la actualidad, no existen pruebas de diagnóstico o kits para la infección por el virus del Zika aprobados por la FDA, comercialmente disponibles en los Estados Unidos.

Los siguientes laboratorios de referencia comercial realizan las pruebas para los virus del chikunguña y dengue, pero ninguna de estas pruebas está aprobada por la FDA.

- Focus Diagnostics (<http://www.focusdx.com/>) realiza las pruebas de RCP-TI, IgM, IgG IFA para el virus del chikunguña, así como el ELISA IgM anti-VDEN.
- ARUP Laboratories (<http://www.aruplab.com/>) realiza las pruebas del ELISA IgM e IgG para los virus del chikunguña y dengue.
- Quest Diagnostics (<http://www.questdiagnostics.com>) realiza inmunoensayos de IgM e IgG para el virus del dengue.

Existe un kit aprobado por la FDA para los anticuerpos IgM anti-VDEN que se puede adquirir (InBios, USA).

Los siguientes kits de pruebas de anticuerpos IgM para el virus del chikunguña están disponibles para su adquisición en los Estados Unidos y ofrecen una sensibilidad y precisión comparables a las de las pruebas de los CDC, pero es posible que no sean aceptados por la FDA:

- Kit de ELISA de IgM humana para el VCHIK (Abcam, UK)
- ELISA (IgM) para el VCHIK (Euroimmun, Germany)
- IIIFT (IgM) para el VCHIK (Euroimmun, Germany)

Obtención y envío de especímenes

Si se sospecha que un paciente está infectado con el zika, chikunguña o dengue, se tiene que extraer un espécimen de suero. Además de los de suero, se pueden tomar otros especímenes para analizarlos, entre los que se incluyen LCR, orina, líquido amniótico y tejidos. Es necesario registrar la fecha de inicio de la enfermedad, su descripción clínica, los antecedentes de viajes y el historial de vacunación contra flavivirus. Se puede encontrar más información sobre la obtención de especímenes en:

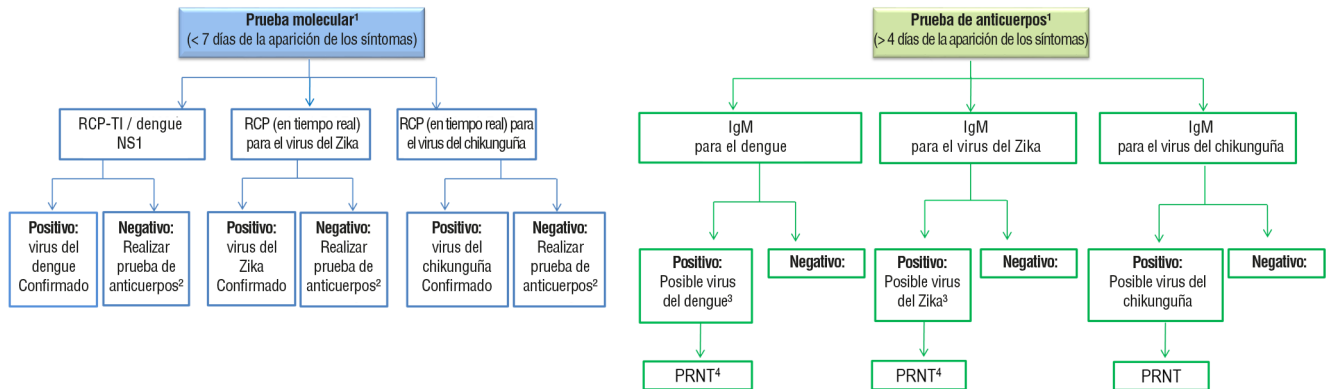
<http://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/specimensub/arboviral-shipping.html>

Los especímenes recolectados en personas para realizar estudios sobre el virus del Zika pueden transportarse dentro de los EE. UU. como sustancias biológicas de Categoría B, según las Normas de Transportación de Materiales Peligrosos del Departamento de Transporte (49 CFR Part 171-180). Las directrices sobre el embalaje de muestras según los requisitos para sustancias biológicas de Categoría B se pueden encontrar en la publicación de los CDC/NIH "Bioseguridad en los laboratorios microbiológicos y biomédicos", 5ª edición. Para obtener más información acerca de las Normas de Transportación de Materiales Peligrosos del Departamento de Transporte, visite el <https://www.transportation.gov/pipelines-hazmat>.

Informes

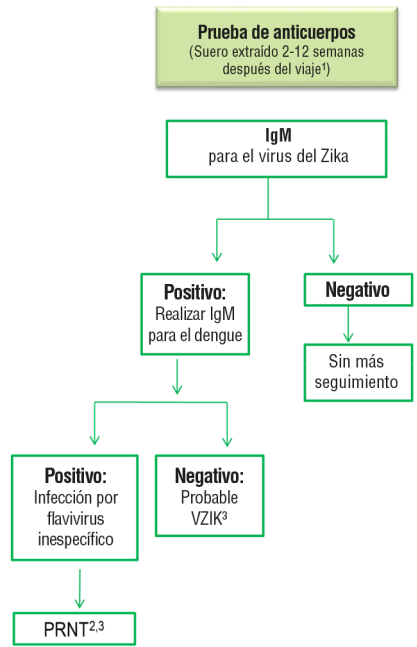
El zika, dengue y chikunguña se consideran afecciones de notificación obligatoria a nivel nacional; los departamentos de salud estatales y territoriales deben reportar los casos a los CDC, según las definiciones de casos de CSTE estándar. Es necesario que los departamentos de salud estatales y territoriales reporten a los CDC los casos de arbovirus confirmados por laboratorio, a través de ArboNET, el sistema de vigilancia nacional de enfermedades arbovirales.

Algoritmo estructurado para la detección de arbovirus en casos con sospecha de chikunguña, dengue o zika
(Las pruebas solo se realizan en pacientes sintomáticos y con antecedentes de viajes a una región afectada.)



- ¹ Debido a la amplia reactividad cruzada en las pruebas serológicas de flavivirus, para las muestras tomadas < 7 días de la aparición de la enfermedad, se debe realizar primero la detección molecular.
- ² Realizar si la muestra tiene > 4 días de la aparición de los síntomas
- ³ Se puede esperar una amplia reactividad cruzada en muestras de áreas de circulación del VDENVZIK. Una prueba de IgM positiva con antígeno debe confirmarse usando PRNT para el VZIK y el VDENV, así como para algún otro flavivirus (p. ej., VSLE, VZIK, VWN, etc.)
- ⁴ Las PRNT deben incluir cualquier flavivirus (p. ej., VSLE, VZIK, VWN, etc.) que pueda encontrarse en esa zona geográfica (incluidas las áreas de viajes).

Algoritmo de pruebas para la detección del virus del Zika en mujeres embarazadas asintomáticas



- ¹ Las mujeres que viven en regiones con transmisión actual, deben consultar las Directrices provisionales actualizadas para proveedores de servicios de salud que atienden a mujeres embarazadas y mujeres en edad reproductiva, durante la actual transmisión del virus del Zika - Estados Unidos, 2016, para conocer el momento indicado para la recolección de las muestras.
- ² Se puede esperar una amplia reactividad cruzada en muestras de áreas de circulación del VDENVZIK. Una prueba de IgM positiva con ambos antígenos debe tener un seguimiento usando PRNT para el VZIK y el VDENV, así como para otros flavivirus (p. ej., VSLE, VZIK, VWN, etc.) que pueda encontrarse en esa zona geográfica (incluidas las áreas de viajes). Dependiendo de la exposición previa a flavivirus, puede que no sea posible la resolución del flavivirus infeccioso.
- ³ El seguimiento médico debe realizarse según se describe en las Directrices provisionales para mujeres embarazadas durante un brote del virus del Zika [3]- Estados Unidos, 2016.