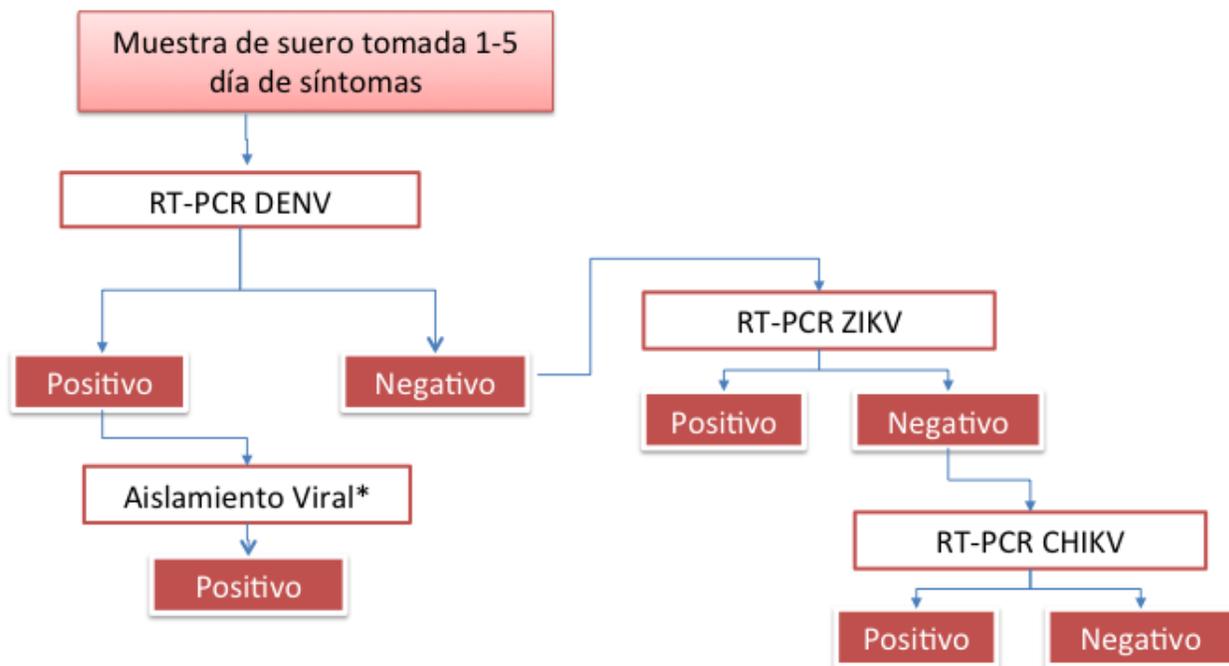


## Algoritmo para detección del virus Zika (ZIKV)<sup>1</sup>

Este algoritmo está dirigido a aquellos laboratorios que cuentan con capacidad instalada para la detección (molecular, antigénica y/o serológica) de dengue (DENV), Zika (ZIKV)<sup>2</sup> y chikungunya (CHIKV), y como parte del diagnóstico diferencial para Arbovirus. Para la manipulación de muestras sospechosas, se requiere un nivel de contención BSL2.

### Caso sospechoso de infección por Arbovirus: Fase aguda

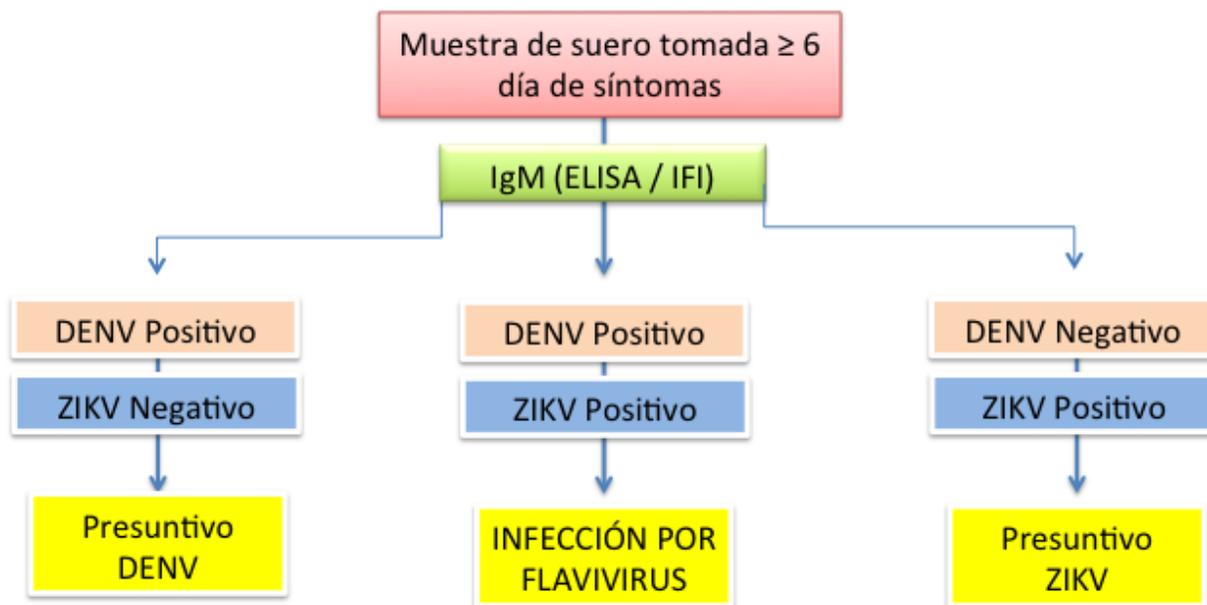


\* Porcentaje según criterios de cada laboratorio

<sup>1</sup> Según el perfil epidemiológico del país y teniendo en cuenta las características clínicas de la infección, se debe considerar la inclusión de otros Arbovirus como parte del algoritmo diferencial para virus Zika.

<sup>2</sup> Estas recomendaciones están sujetas a modificaciones posteriores en función de los avances en el conocimiento sobre la enfermedad y el agente etiológico.

## Caso sospechoso de infección por Arbovirus: Fase convaleciente



### Recolección y envío de muestras

- **Diagnóstico virológico (fase aguda):**

Tipo de muestra: suero (colectado en tubo seco, 5 a 7 cc en cuanto sea posible) ú orina

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, el virus ha sido detectado en suero hasta 5 días tras iniciados los síntomas. Asimismo, se han detectado altas cargas virales en orina durante un periodo de tiempo prolongado de la fase aguda, por lo que se considera una buena muestra alternativa. Sin embargo y ya que se requieren mayores estudios al respecto, **se recomienda tomar la muestra dentro de los primeros 5 días de iniciados los síntomas.**

- **Diagnóstico Serológico:**

Tipo de muestra: suero (colectado en tubo seco)

La detección de anticuerpos IgM específicos para ZIKV es posible por ensayos de ELISA o inmunofluorescencia a partir del día 5 de iniciados los síntomas. Ya que un suero único en fase aguda es presuntivo, se recomienda la toma de una segunda muestra entre una y dos semanas después de la primera muestra para demostrar seroconversión (negativo a positivo) ó incremento 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 ZIKV. En infecciones primarias (primera infección con un flavivirus) se ha demostrado que los anticuerpos no presentan reacción cruzada con otros virus genéticamente relacionados. Sin embargo, se ha demostrado que sueros de individuos con historia previa de infección por otros flavivirus (especialmente dengue, Fiebre Amarilla y Virus del Nilo Occidental) 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 ZIKV elevan hasta cuatro veces los títulos de anticuerpos neutralizantes.

- **Conservación de la muestra:**

- Mantener refrigerada (2 – 8 °C) si será procesada (o enviada a un laboratorio de referencia) dentro de 48 horas
- Mantener congelada (-10 a -20 °C) si será procesada después de las primeras 48 horas o durante un periodo no mayor de 7 días.
- Mantener congelada (-70 °C) si será procesada después de una semana. La muestra se conserva adecuadamente durante periodos prolongados de tiempo.

- **Envío de la muestra por vía aérea al laboratorio de referencia:**

- Enviar (en lo posible) con hielo seco; como mínimo, garantizar la cadena de frío con geles refrigerantes. Utilizar siempre triple empaque.
- Enviar durante las primeras 48 horas.
- Las muestras originales deben ser empacadas, marcadas etiquetadas (si se utiliza hielo seco) y documentadas como **categoría B**.
- Enviar siempre la ficha clínica y epidemiológica completamente diligenciada

## Recomendaciones generales para la interpretación de resultados por serología:

- La confirmación serológica de la infección por ZIKV impone un reto tanto técnico como biológico. La reactividad cruzada en infecciones secundarias por flavivirus será una preocupación en áreas donde la co-circulación de dengue y Zika ya ha sido establecida.
- En casos donde ZIKV constituye la primera infección por flavivirus, la detección de IgM (ELISA) o de anticuerpos neutralizantes (PRNT) es específica y la detección de títulos heterólogos para flavivirus es negativa (o presenta muy poca interferencia).
- Pacientes con una infección secundaria por flavivirus han demostrado un alto grado de reactividad cruzada contra diversos flavivirus tanto en la detección de IgM por ELISA IgM como en la determinación de anticuerpos neutralizantes por PRNT.
- Por otro lado, el ensayo de PRNT es relativamente complejo y demanda mucho tiempo. Hasta el momento no existen estuches comerciales (validados formalmente) para determinación de ZIKV por PRNT, por lo cual la obtención de reactivos es muy limitada.
- En este contexto, los resultados de técnicas serológicas deben ser cuidadosamente interpretados y los reactivos optimizados para casos específicos, y no para vigilancia de rutina o desarrollo de encuestas serológicas.
- Sin embargo, la relevancia de los ensayos serológicos será muy diferente bajo condiciones especiales. En aquellos casos donde se observen defectos o malformaciones al nacimiento (incluyendo microcefalia) con sospecha de antecedentes de infección por ZIKV en recién nacidos (con baja probabilidad de infección previa por flavivirus), la detección de IgM en suero o en líquido cefalorraquídeo (LCR), será altamente sugestiva de infección intra-uterina previa. Debido al sistema inmune inmaduro del feto, un resultado negativo no necesariamente descarta la infección por ZIKV.

## Comentarios y recomendaciones adicionales

- Existen diferentes protocolos (iniciadores y sondas) para la detección de ZIKV por RT-PCR (tanto convencional como tiempo real). Teniendo en cuenta la sensibilidad, se recomiendan los protocolos utilizados por el centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Estos

protocolos deben ser estandarizados para su uso diagnóstico a nivel local. Recomendaciones adicionales serán entregadas una vez se caractericen los primeros casos.

- La determinación de IgM puede hacerse por diferentes técnicas (ELISA o IF). Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con estuches comerciales (avalados o validados) para determinación serológica de ZIKV. En cualquier caso, la mejor sensibilidad está dada en aquellas plataformas *in house* que utilizan como antígeno el virus completo en comparación con aquellas que utilizan proteínas (o péptidos) recombinantes.
- El aislamiento viral no se considera como una técnica diagnóstico, y se recomienda únicamente para ensayos de investigación complementarios a la vigilancia en salud pública.
- Los laboratorios que no cuentan con la capacidad para confirmación virológica (RT-PCR, aislamiento viral, secuenciación) o serológica (PRNT), deberán enviar las muestras a un laboratorio de referencia o centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud. Antes de realizar cualquier envío, por favor comunicarse con las personas de contacto en cada centro y con la oficina de la Organización Panamericana de la Salud en Washington DC.

## Contactos

### Centro Colaborador de OMS:

**National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Vector-Borne Diseases, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**

CDC/DVBD/ADB  
3156 Rampart Road  
Fort Collins, CO 80521  
Tel. +1 970-221-6400  
United States of America

### Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de OMS (OPS/OMS)

Enfermedades Transmisibles y Análisis en Salud (CHA)  
Alerta y Respuesta a Epidemias, Reglamento Sanitario Internacional (IR)  
[epidemics@paho.org](mailto:epidemics@paho.org)  
Washington D.C.  
USA

## Referencias

- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M: **Detection of Zika Virus in Urine**. Emerging Infectious Diseases 2015, **21**:84-6.  
[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0894\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0894_article)

- Hayes EB: **Zika virus outside Africa**. Emerging Infectious Diseases 2009, **15**:1347-50.
- European Center for Disease Prevention and Control . **Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia**. 2014.  
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et. al.: Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerging Infectious Diseases 2008, **14**:1232-6.  
[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article)
- OMS. **Guía sobre la reglamentación relativa al Transporte de sustancias infecciosas**, 2013–2014  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85394/1/WHO\\_HSE\\_GCR\\_2012.12\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85394/1/WHO_HSE_GCR_2012.12_spa.pdf)