

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Persistence of Zika Virus in Body Fluids- Final Report”

Nombre revisor: Irene Fares. Hospital Rey Juan Carlos

1. - Artículo Original:

Gabriela Paz-Bailey, M.D., Ph.D., Eli S. Rosenberg, Ph.D., Kate Doyle, M.P.H., Jorge Muñoz-Jordan, Ph.D., Gilberto A. Santiago, Ph.D., Liore Klein, M.S.P.H., Janice Perez-Padilla, M.P.H., Freddy A. Medina, Ph.D., Stephen H. Waterman, M.D., M.P.H., Laura E. Adams, D.V.M., Matthew J. Lozier, Ph.D., Jorge Bertrán-Pasarell, M.D. Persistence of Zika Virus in Body Fluids- Final Report N Engl J Med September 2018;27; 379:1234-1243
DOI: 10.1056/NEJMoa1613108

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

La infección del virus Zika (ZIKV) puede diagnosticarse por la detección de PCR positiva en diversos fluidos corporales (sangre, orina y otros fluidos), pero la duración de la misma no es bien conocida. De la misma forma, pero con los mismos problemas se puede detectar IgM + para ZIKV.

La principal forma de contagio es por la picadura de mosquito, aunque también se puede producir infección por transfusión sanguínea, vía sexual, exposición en el laboratorio e incluso periparto o transplacentaria.

La mayor parte de las infecciones producidas por vía sexual han sido entre los hombres sintomáticos, pero también se ha producido en asintomáticos. La duración en semen máxima hallada ha sido de 370 días, pero con capacidad de contagiar parece reducirse a un máximo de 69 días.

En el presente estudio el objetivo es estimar la presencia y la duración de la detección del virus y de los Ac (IgM) en los fluidos corporales. Para ello se desarrollo una cohorte estudio en Puerto Rico dónde se evaluó de forma prospectiva la presencia tanto de virus como Ac en pacientes con infección sintomática y confirmada.

2.2 Metodología

Estudio de cohortes prospectivo con infección confirmada por PCR positiva. Se inició en mayo de 2016 en Puerto Rico y se ofrecía la posibilidad de participar a los pacientes que consultaron por fiebre de $>38^{\circ}$, rash, conjuntivitis o artralgias. Los paciente con resultados positivos tanto en sangre como en orina se reclutaron para el estudio.

Se consideraba el inicio de los síntomas el 1^o día que el paciente presentó los síntomas por los que finalmente acudió a urgencias, siempre que fuera dentro de los 30 días previos.

Se recogieron muestras de sangre, orina, saliva, semen y exudados vaginales, de forma semanal el primer mes y posteriormente a los 2, 4 y 6 meses. En los paciente que seguían presentando test + a la 4 semana, se les realizaron detecciones cada 2 semanas hasta negativización.

El tiempo en el cuál se negativiza la PCR en los fluidos se consideró el primer resultado negativo tras el inicio de los síntomas. Para los paciente con detecciones intermitentes, se consideró el tiempo entre el ultimo resultado que se consideró negativo definitivamente y el inmediatamente previo que fue positivo.

En la siguiente tabla se muestran las características de los participantes.

Characteristic	Participants (N = 295)
Age	
Mean (range) — yr	36.3 (<1 to 83)
Age group — no./total no. (%)*	
0–17 yr	50/294 (17.0)
18–64 yr	221/294 (75.2)
≥65 yr	23/295 (7.8)
Female sex — no. (%)	151 (51.2)
Pregnancy — no. (%)	9 (3.1)
Presence of signs or symptoms of Zika virus infection at enrollment — no. (%)	
No†	15 (5.1)
Yes	280 (94.9)
Days after symptom onset at enrollment — no./total no. (%)	
0–2 days	44/280 (15.7)
3–5 days	126/280 (45.0)
6–7 days	75/280 (26.8)
8–14 days	21/280 (7.5)
≥15 days	14/280 (5.0)

Aquí podemos ver los síntomas al diagnóstico

Signs or symptoms at enrollment — no./total no. (%)‡	
Fever	219/278 (78.8)
Red eyes or eye pain	228/280 (81.4)
Rash	265/278 (95.3)
Pruritus	226/278 (81.3)
Photophobia	121/278 (43.5)
Edema	172/277 (62.1)
Arthralgia	83/142 (58.5)
Myalgia	205/259 (79.2)
Headache	214/278 (77.0)
Abdominal pain	132/278 (47.5)
Lymphadenopathy	89/278 (32.0)
Diarrhea	107/278 (38.5)
Nausea	113/278 (40.6)
Vomiting	34/278 (12.2)
Pelvic pain	40/273 (14.7)
Dysuria	50/278 (18.0)
Other§	231/279 (82.8)
Laboratory findings	
Median white-cell count (range) per mm ³	5100 (2100 to 40,000)
Median platelet count (range) per mm ³	212,000 (80,000 to 373,000)
Median hematocrit (range) — %	42.0 (30.9 to 51.9)

2.3 Resultados:

Resultados

- Detección de Ac (IgM): en torno al 97% de los pacientes con PCR positiva realizaron una seroconversión.

Detección ZIKV RNA en sangre, orina, saliva y exudados vaginales se muestra en la siguiente tabla.

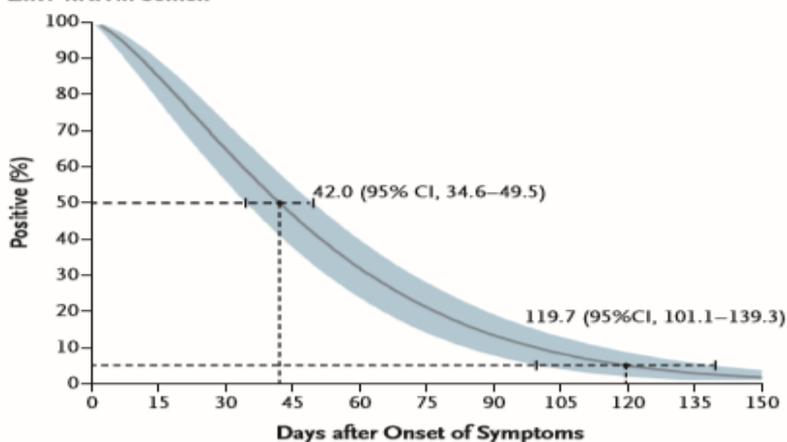
Table 2. Detection of ZIKV RNA in Body Fluids and Anti-ZIKV IgM Antibody in Serum, According to Subgroup.*

Subgroup	ZIKV RNA					Anti-ZIKV IgM Antibody
	Serum	Urine	Saliva	Vaginal Secretions	Semen	Serum
	<i>number/total number (percent)</i>					
All participants	251/284 (88.4)	136/231 (58.9)	14/291 (4.8)	3/119 (2.5)	48/94 (51.1)	284/294 (96.6)
Age						
0–17 yr	40/49 (81.6)	21/40 (52)	2/48 (4)	0/4	0/1	46/50 (92)
18–64 yr	196/213 (92.0)	100/172 (58.1)	12/220 (6)	3/101 (3.0)	44/87 (51)	216/221 (97.7)
≥65 yr	14/21 (67)	15/19 (79)	0/22	0/13	4/6 (67)	21/22 (96)
Sex						
Male	118/137 (86.1)	69/118 (58.5)	9/144 (6.3)	NA	48/94 (51)	139/143 (97)
Female	133/147 (90.5)	67/113 (59.3)	5/147 (3.4)	3/119 (2.5)	NA	145/151 (96)
Pregnancy	9/9 (100)	1/8 (12)	0/9	0/9	NA	9/9 (100)

De tal manera que se detectó RNA de ZIKV en sangre en el 88%, en orina en el 59% y en exudados vaginales en el 5%.

- Detección ZIKV en semen: de los 117 hombres el 80% dieron al menos una muestra de semen. En el 51% de los pacientes se aisló el virus al menos en una ocasión. La mediana de tiempo a partir de la cual no se detectó virus en semen fue de 42 días.

C ZIKV RNA in Semen



- Detección de RNA intermitente: en sangre en 25 participantes, en orina en 15 y en semen en 12.

3.- Comentario:

En el presente estudio se muestran los resultados del tiempo de detección de ZIKV RNA en pacientes con infección sintomática confirmada. El 90% fueron diagnosticados y pasaron a formar parte del estudio en la primera semana desde el inicio de los síntomas.

La mitad de los pacientes presentaban ZIKV RNA presente en orina una semana tras el inicio de los síntomas, 2 semanas en sangre y un mes y medio en semen. Por otro lado, menos del 5% presentaban RNA + en orina a las 5 semanas, en sangre a las 6 y en semen a los 4 meses. Es poco frecuente la detección de virus en saliva o secreciones vaginales. Casi todos presentaron seroconversión (IgM +).

11 % de los hombres tenían RNA detectable en semen a los 90 días y un 5% a los 4 meses.

Aun así sólo fue posible aislar el virus en semen en pacientes con altas cargas virales y el máximo tiempo que se aisló el virus con capacidad infecciosa fue de 38 días. La mayor parte de los estudios hablan de que la transmisión sexual no se produce a partir de los 30 días, parece que las primeras dos semanas desde el inicio de los síntomas son las de más riesgo. Está descrita una transmisión sexual a los 44 días de inicio de los síntomas.

Por tanto estos hallazgos parecen sugerir que la detección de RNA + no es un buen indicador de capacidad infecciosa del virus. Se debería investigar nuevas formas de detección.

La CDC ha revisado recientemente las recomendaciones para la prevención de la transmisión sexual y han contemplado que se puede reducir de 6 a 3 meses el periodo en el que es preciso uso de preservativo para varones que hayan podido estar en contacto con este virus. De la misma manera han considerado que en mujeres tanto infectadas como expuestas deben esperar 8 semanas desde el inicio de los síntomas o desde la exposición para intentar gestación. En el presente estudio corroboran que la posibilidad de transmisión intrauterina a partir de las 8 semanas desde el inicio de los síntomas es muy baja.

Hay que tener en cuenta que la **infección sexual tiene más posibilidades de producir una infección en el feto que la transmitida por mosquito.**