

Proyecto:

Fortalecimiento de la capacidad diagnóstica, de investigación y de vigilancia de enfermedades transmisibles emergentes y reemergentes en Colombia

Sub proyecto

IRA



Resumen ejecutivo

Introducción: la Infección Respiratoria Aguda (IRA) se define como: “Enfermedad infecciosa causada por microorganismos, que afecta el aparato respiratorio alto y bajo durante un periodo de quince días y que puede cursar desde un resfriado común hasta una complicación más severa como la neumonía”.

Las IRA se consideran como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, por lo que se incluyen como evento de interés en salud pública. Sin mencionar que son la principal causa de hospitalización y de administración de antibióticos y otros medicamentos en especial en niños menores de 5 años.

La etiología de las IRA está dada por un grupo variado de agentes tanto bacterianos como virales que ocasionan enfermedad con sintomatología similar como *Bordetella pertussis* y virus sincitial respiratorio (VSR) y virus de la influenza; estos agentes están asociados con altas tasas de morbilidad y mortalidad, por lo tanto, el diagnóstico rápido y preciso y la información oportuna siguiendo los protocolos de vigilancia establecidos, son de vital importancia para incrementar y mejorar la vigilancia epidemiológica y generar información útil para medir la carga de la enfermedad y el impacto de las vacunas en el país.

Objetivos: identificar los agentes virales y bacterianos causantes de IRA en centros de estudio de diez departamentos del país.

Metodología: se seleccionaron centros centinelas de diez departamentos del país que departamentos del país con interés en incorporar nuevas técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades respiratorias y que cubren porciones importantes de la población. Estos serán entrenados en los métodos específicos de cada prueba y luego serán objeto de visitas técnicas de seguimiento para resolver problemas que se vayan presentando durante la duración del estudio. Se recolectarán bases de datos mensualmente para determinar la frecuencia de agentes virales y bacterianos causantes de IRA.

Resultados esperados: se establecerán las dinámicas geográfico-temporales de la circulación de agentes virales y bacterianos asociados con la IRA. Dicha vigilancia es fundamental para la toma de decisiones en salud, así como la implementación de las

técnicas de diagnóstico a nivel local lo que proporcionará valiosos datos locales y nacionales sobre la epidemiología de la IRA.

Conclusiones: el desarrollo de este estudio constituye una oportunidad para desarrollar la capacidad de diagnóstico, vigilancia e investigación de la red nacional de LSPD en el área de las infecciones respiratorias agudas, y en especial en los eventos de tos ferina, VSR e influenza.

Palabras clave:

Infección Respiratoria Aguda. Virus respiratorios. Influenza. Virus sincitial respiratorio. *Bordetella pertussis*. Tos ferina.

Objetivos

Objetivo general

Identificar los agentes virales y bacterianos causantes de IRA en diez LSPD del país.

Objetivos específicos

1. Incrementar el número de LSPD en Colombia que puedan realizar diagnósticos diferenciales de diferentes cuadros respiratorios de interés en salud pública.
2. Determinar mediante la Evaluación Externa del Desempeño Directa (EEDD) en los LSPD, la calidad del diagnóstico por rtPCR o PCR convencional para tos ferina.
3. Transferir y capacitar a los diez LSPD en el manejo de las guías de laboratorio y los protocolos de vigilancia epidemiológica para los eventos relacionados con IRA.
4. Describir la frecuencia y estacionalidad de *B. pertussis* y virus respiratorios como agentes asociados a IRA en los diez LSPD.
5. Identificar los linajes del virus de influenza B (Yamagata y Victoria), incluidos anualmente en la vacuna estacional de influenza.
6. Detectar la presencia o ausencia de la mutación H275Y, la cual confiere resistencia a los virus de influenza AH1N1 pandémica a drogas antivirales.
7. Realizar un estudio de portadores asintomáticos de *B. pertussis* y *B. parapertussis* en población escolar de 12 a 19 años en colegios de Cúcuta, Norte de Santander y San Andrés Isla, 2016.
8. Evaluar la efectividad de la vacuna contra la influenza en la Región de las Américas (REVELAC) INS-CDC.
9. Describir las características demográficas, etiológicas y clínicas de pacientes fallecidos por IRA en Colombia durante los años 2009-2013.

Responsables en el INS

Grupo de Virología

Juliana Barbosa Ramírez

Referente Nacional del Laboratorio de Influenza
y Otros virus respiratorios.

jbarbosa@ins.gov.co

Dioselina Pelaez

Coordinador

dpelaez@ins.gov.co

- ⓧ Investigadora principal
- ⓧ Capacitaciones, asistencias técnicas, estandarización de nuevas técnicas diagnósticas, análisis de resultados.
- ⓧ Coinvestigadora

Grupo de Microbiología

Efraín Andrés Montilla Escudero

emontilla@ins.gov.co

Fabiola Rojas Baquero

frojas@ins.gov.co

Carolina Duarte

cduarte@ins.gov.co

- ⓧ Investigador principal, componente tos ferina
- ⓧ Coinvestigadora
- ⓧ Coinvestigadora

Grupo de inmunoprevenibles

Helena Patricia Salas

hsalas@ins.gov.co

Diana Carolina Malo

dmalo@ins.gov.co

Paola Pulido Domínguez

ppulido@ins.gov.co

Santiago Fadul

sfadul@ins.gov.co

- ⓧ Coinvestigadora, componente tos ferina
- ⓧ Coinvestigadora. Referente de Vigilancia de IRA
- ⓧ Coinvestigadora. Referente de Vigilancia de IRA
- ⓧ Coinvestigador. Referente de Vigilancia de IRA

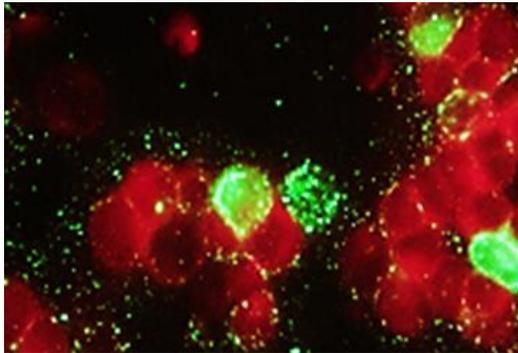
Técnicas para transferir a los LSPD

Capacidad diagnóstica de los LSPD que se van a fortalecer dentro del proyecto de IRA

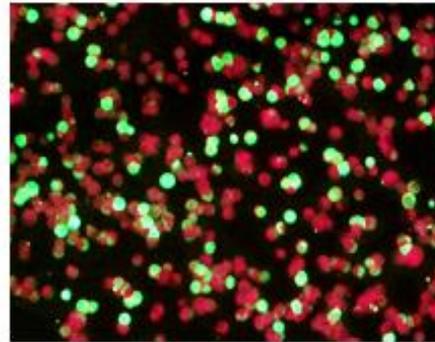
LSPD	VSR e Influenza A (IFI)	Influenza A y sus subtipos (AH1N1pdm09) y A/H3 (RT-PCR)	Tos ferina		
			PCR	RT-PCR	Cultivo
Arauca	X	X			X
Amazonas	X				X
Antioquia	X			X	X
Atlántico	X	X	X	X	X
Bogotá D.C.	X	X		X	X
Huila					X
Nariño	X	X		X	X
Norte de Santander	X				X
Santander	X			X	X
Valle del Cauca	X	X		X	X

Nota: X en verde las técnicas empleadas en los LSPD y X en rojo las técnicas que se van a transferir

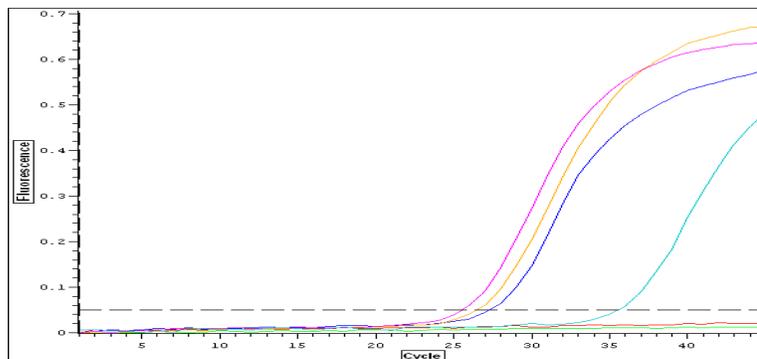
**VSR (+) por
inmunofluorescencia**



**Influenza A (+) por
inmunofluorescencia**



RT-PCR en tiempo real para influenza



Controles, RNP y muestras

NT

Grupo de Virología – RNL



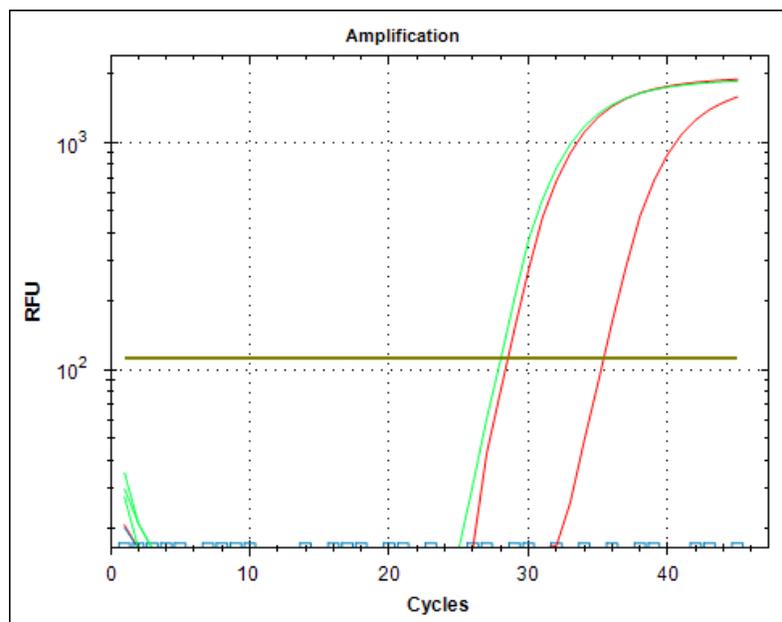
Bordetella parapertussis
en Regan Lowe



Bordetella holmesii
en agar sangre

Fuente: Grupo de Microbiología

PCR en tiempo real-Blanco IS48I CFX96-BioRad



Verde: muestra positiva I48I *Bordetella* spp.

Rojo: controles positivos IS48I

Fuente: Grupo de Microbiología

Guías y protocolos (enlaces)

Guías de laboratorio

- Guía para la vigilancia por laboratorio de tos ferina-2015

Protocolos de vigilancia

- Protocolo de vigilancia en salud pública infección respiratoria aguda. Mayo 2016
- Protocolo de vigilancia en salud pública de tosferina. Enero 2015
- Fichas de notificación Tosferina- código INS:800
- Vigilancia centinela enfermedad similar a influenza ESI- IRAG - cód. INS 348
- Infección respiratoria aguda grave - IRAG - inusitada cód. INS 348
- Morbilidad por IRA - código INS 995
- Mortalidad por IRA (investigación de campo) - código INS: 600

Referencias

- Lopez A. Global Burden of Disease and Risk Factors. *Oxford University Press and The World Bank* 2006.
- Mathers C, B T. The global burden of disease: 2004. *World Health Organization*. 2008.
- Antimicrobial S M. The path of least resistance. London: Department of Health 1998.
- Neuzil JM, Mellen BG, Wright pf, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342:225-31.
- Barenfanger J. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 2824 -8.
- Debbia E. Epidemiology of major respiratory pathogens. *J Chemother* 2001;2005-10.
- Kusel MMH, Klerk NH, Hot PG, Keadza T, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life. A birth cohort study. *Pediatr Infect Dis* 2006;25:680-6.
- Thompson S. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;179-86.
- Bin W, Dominic E, Christopher C, et al. Detection of the rapid emergence of the H275Y mutation associated with oseltamivir resistance in severe pandemic influenza virus A/H1N1 09 infections. *Antiviral Research* 87. 2010; 16–21
- Woo-Young C, Inseok Y, Sujin K, Namjoo L, Meehwa K, Joo-Yeon L, Chun K. The emergence of oseltamivir-resistant seasonal influenza A (H1N1) Virus in Korea During 1997 to 1999. *J Clin Microbiol*. 2007; 39: 111-8.
- <http://www.cdc.gov>. Consultado 01 de octubre de 2013
- WHO Global Influenza Surveillance Network Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization. 2011.
- Informe quincenal epidemiológico nacional IQEN. Consideraciones para la introducción de la vacuna contra influenza en Colombia. Instituto Nacional de Salud. 2007; 12:7.
- Black RE, Cousens S, Johnson H, et al. Global, regional, and national causes of child mortality, 2008. *Lancet* 2010; 375: 1969–87.
- WHO position paper. Pertussis vaccines. *Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2010; 85:385–400. Disponible en: <http://www.who.int/wer>. Consultado el 28 de noviembre de 2012.

- WHO - World Health Organization. Pertussis (Whooping cough). http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis_surveillance/en/index.html Consultado el 17 de septiembre de 2012.
- Winter K, Harriman K, Schechter R, Yamada E, Talarico J, Chavez G. Notes from the field: Pertussis - California, January-June 2010. *MMWR*. 2010; 59:817.
- CDPH - California Department of Public Health, Immunization Branch. Pertussis Report 2011. Disponible en: <http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/Pertussis.aspx>. Consultado el 6 de octubre de 2012.
- Dalby T, Harboe ZB, Krogfelt KA. Seroprevalence of pertussis among Danish patients with cough of unknown etiology. *Clin Vac Immunol*. 2010; 17: 2016–23.
- Wirsing von Konig CH, Riffelmann M, Coenye T. *Bordetella* and related genera, p. 739-750. In Versalovic J, Carrol KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. American Society for Microbiology, Washington, D. 2011.
- Yao S, Lin Y, Chou C, Chen Y, Hsiao M, Chen H, et al. Antigenic divergence of *Bordetella pertussis* isolates in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 5457-61.
- Mateos S. El laboratorio de virología clínica en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas bajas. *Virus y virología médica en el Uruguay, Serie de Monografías del Instituto de Higiene*. Julio 2002; 2: 21-4
- Tsai Y, K P. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol*. 2001;39: 111-8.
- Vila L. Sibilancias en pediatría. *Cátedra de Medicina*. 171.
- Cintra O, O M. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in Southeast Brazil. *J Med Virol*. 2001;65: 408-12.
- Cristina J. Analysis of genetic variability in human respiratory syncytial virus the RNAase A mismatches cleavage method: subtype divergence and heterogeneity. *Virology*. 1990;126-34.
- Cane P. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Med Virol*. 2001;11: 103-6.
- Frabasile S. Antigenic and genetic variability of human respiratory syncytial viruses (group A) isolated in Uruguay and Argentina: 1993-2001. *J Med Virol*. 2003. 71: 305-12.
- American Academy of Pediatrics. En: report of the committee on infectious diseases. Respiratory syncytial virus. In: *American Academy of Pediatric*. 2000; 483-7.

- Rabella-García. Infecciones por virus respiratorio sincitial y metapneumovirus. En: Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. Ed Medica Panamericana. 2005; 847-53.
- Pediatrics A. Respiratory syncytial virus, p. 523. Report of the Committee on Infectious Diseases. 2003; 26.
- Loeffelholz M. Towards improved accuracy of *Bordetella pertussis* nucleic acid amplification tests. J Clin Microbiol. 2012; 50: 2186-90.
- Muller FMC, Hoppe JE, Wirsing von König CH. Minireview. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. J Clin Microbiol. 1997; 35: 2435-2443.
- CDC, Diagnosis and Laboratory Methods. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/guide/downloads/chapter-02-amended.pdf>, 2000. consultado el 14 de noviembre de 2011.
- Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. Pediatrics. 2015; 136(4).
- Ulloa AP. Informe del evento de Tos ferina, hasta periodo epidemiológico XIII del año 2015. de evento. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Salud, Equipo Funcional inmunoprevenible, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2013. <http://goo.gl/QPH9Pr>
- Ulloa AP. Informe del evento de Tos ferina, hasta periodo epidemiológico XIII del año 2012. de evento. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Salud, Equipo Funcional inmunoprevenible, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2013 <http://goo.gl/7PxurT>
- CDC. Pertussis—United States, 2001–2003. Morb Mortal Wkly Rep. 2005;(55): p. 1283-6.
- CDC. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2008;(57): p. 1-47.
- Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. BMC Medicine. 2015 June; 13(146).

Anexos

Algoritmo de vigilancia por laboratorio de IRA (Microbiología y Virología) en Unidades Centinelas



Pruebas diagnósticas para tos ferina

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Tiempo óptimo para la toma de la muestra	Ventajas	Desventajas
Cultivo	12-60 %	100 %	Menos de 2 semanas después de inicio de los síntomas.	Específico y necesario en la vigilancia del microorganismo.	<ul style="list-style-type: none"> • Baja sensibilidad. • Crecimiento lento. • Requerimientos especiales de crecimiento.
PCR	70-99 %	86-100 %	Menos de 4 semanas después del inicio de síntomas. Empieza a disminuir la sensibilidad después de 72 horas iniciado el tratamiento con macrólidos.	Prueba rápida, más sensible, se puede obtener la especie causante y es la recomendada con la correlación clínica para descartar y confirmar casos probables.	<ul style="list-style-type: none"> • No aprobado por la FDA., es necesario realizar controles con laboratorios de referencia. • Posibilidad de falsos positivos si no hay estándares adecuados en la toma y procesamiento de la muestra.
IFD	52,2 %	70 %	Menos de 2 semanas después del inicio de los síntomas.	Prueba rápida, pero con baja sensibilidad	Prueba observador-dependiente y está en desuso para diagnóstico.
ELISA (Suero pareado)	90-92 %	72-100 %	Primera toma al inicio de los síntomas y a los 15 días de la primera toma, para ver aumento de títulos.	Indicación eficaz de títulos de anticuerpos contra la toxina pertussis.	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico tardío. • No existe kit aprobado por la FDA. • Diagnóstico dependiente de la última dosis de vacuna.
ELISA (mono suero)	63-89 %	52-94 %	Mínimo debe tener dos semanas de tos para la toma de la muestra de suero o idealmente 4 semanas después de finalizar tos	Útil para el diagnóstico post-antibiótico y para los adultos. Se debe utilizar como mínimo con un intervalo de 4 años después de la última dosis de DPT o DTaP.	<ul style="list-style-type: none"> • No aprobado por la FDA. • Diagnóstico dependiente de la última dosis de vacuna.

Fuente: adaptado de LNR: INEI ANLIS MALBRAN – IBBM FCE UNLP. Expert Rev. Mol. Diagn. 2006 ;6: 857–864
 *INS [CDC:http://www.aphl.org/courses/Documents/2010/590-926-10-6SlidesPerPage.pdf](http://www.aphl.org/courses/Documents/2010/590-926-10-6SlidesPerPage.pdf)