

## 5. Special Topics

### 5.1. Verification and response to EID outbreaks and the WHO electronic disease surveillance

The presentation given by Dr Arthur had three parts:

#### *I. Outbreak verification and Response*

In November 1996, an outbreak verification (OV) team was established in the Division of Emerging and other Communicable Diseases to improve international preparedness for epidemic response. This activity now resides in the Integrated Surveillance and Response Team within the Department of Communicable Disease Surveillance and Response. There are four components to the OV process: collection of information and rumors of outbreaks worldwide, rapid verification of the information, distribution of relevant information to the international public health community, and when required, active participation in missions at the outbreak site. A more detailed description of these components follows.

#### COLLECTION OF INFORMATION

Information about outbreaks come from the new media, from WHO and its partners, e.g., collaborating centres, NGOs, other UN agencies, and from electronic services reporting disease outbreaks. The news media is a rich source of information and to take full advantage of press reports, Health Canada has developed an artificial intelligence system to search for outbreak disease events as reported by news sources via the Internet. Data from this system, Global Public Health Intelligence Network (GPHIN) is provided to WHO on a privileged basis.

Disease events that meet the following criteria are investigated. Data about each event is entered in a database for latter analysis.

- High mortality or morbidity
- Potential for international disease spread
- Potential for interference with international trade or travel
- Likelihood that international assistance will be required

#### VERIFICATION

Events are verified by both official routes via the WHO regional offices and country offices who have regular contact the Ministry of Health or through informal contacts with WHO collaborating centers, NGO's and other partners.

## DISTRIBUTION OF INFORMATION

Each week, the Outbreak Verification List is distributed to over 700 public health officials as an informal communication. The list is not intended for public distribution and has proved to be a useful means to keep public health officials informed about disease events that could otherwise not be officially reported until they are acknowledged by the WHO member state. Once events are confirmed, or made official if required, the information may be posted in the outbreak news page of the WHO website ([http://www.who.int/emc/outbreak\\_news/](http://www.who.int/emc/outbreak_news/)) and published in the Weekly Epidemiological Record.

## RESPONSE

Under circumstances when international assistance is required, WHO staff from Geneva participate in field missions to investigate the etiology of an outbreak and to assist in implementing appropriate control measures. WHO regional offices and partner institutions, including WHO collaborating centres, frequently also provide assistance and participate in these missions.

## II. *Disease Specific Internet Databases*

### A. WHO FLUNET:

FluNet is an Internet-based program coordinated by WHO that links national influenza centres and WHO collaborating centres throughout the world for information exchange in the global surveillance of influenza. FluNet has provisions for remote data entry to a central database. Participating laboratories and other users can query the database with immediate feedback of information as data tables, graphs, maps and free text. Complete data may be downloaded. When fully operational, the system will give early alerts of influenza epidemics and be a tool to improve public health action for epidemic preparedness and control. FluNet was developed in collaboration with the Institute for Medical Research and Health (INSERM Unit 444), Paris, France. The Internet address of FluNet is <http://oms.b3e.jussieu.fr/flunet/>.

The FluNet website has the following sections:

- *Epidemic Activity* summarizes data on the extent of clinical activity and virological results by geographical location, over different time periods (minimum interval is one week).
- *Reports and News* summarizes the weekly influenza reports received from national influenza centres and is updated weekly and posted on WHO's website.
- *Data Entry* is for weekly entry of clinical, epidemiological and virological data by authorized users. Comments may be added.
- *National Influenza Centres and WHO Collaborating Centres* lists the national influenza centres and WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza with contact information.

- *Links to other sites* provides connections to other useful sites for influenza information on the World Wide Web.

## B. WHO RABNET

RABNET is a WHO databank accessible via the Internet which offers online access to information on rabies prevalence, diagnosis, surveillance, and control in humans and animals from almost all countries in the world. Country-related data are being updated either online by designated national rabies reference laboratories or through WHO based on responses from national authorities to the WHO annual questionnaire on rabies, or from other official sources. RABNET now provides up-to-date data on the epidemiological situation of rabies for most countries. The Internet address of RABNET is <http://oms2.b3e.jussieu.fr/rabnet/>.

RABNET has the following features:

- A powerful data view/analyses section searchable through the Internet that provides access to country related data on rabies incidence and prevalence in humans and in animals, diagnosis, treatment and vaccine production. Data is displayed in various formats including maps, charts, tables, and text.
- RABNET offers the advantage of access to retrospective data collected by WHO since 1988.
- Contact information for WHO collaborating centers and national rabies programs.
- The capability for immediate online updates of national data by only one focal point in the national rabies reference laboratory/site for each country. Password access ensures data entry security.
- Access to WHO and other publications about rabies. Links provide connections to other useful sites for rabies information on the World Wide Web.

## C. ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AR) GLOBAL INFORMATION BANK

This Internet information bank will provide antimicrobial resistance country profiles for interpreting current resistance problems and recognizing new resistance threats. Internet access is planned for June 1999. The AR InfoBank will contain databases for antimicrobial resistance, for profile of existing networks for antimicrobial resistance, and for antimicrobial utilization. A list of national contacts, references, WHO guidelines and policies will also be available in the AR InfoBank.

## D. DENGUENET

DengueNet is currently in the concept stage and is planned in the same model as FluNet. The objective of DengueNet is to establish a single data management system for dengue fever that would provide instantly epidemiological trends and laboratory data about the dengue virus serotypes in affected countries. Initial development of DengueNet is planned for the WHO American Region where surveillance data and regional and national laboratories networks

already exist. It is envisioned that unlike FluNet, data will be also available by state or district, in addition to aggregated national data. Data will be displayed in various formats including maps, charts, tables, and text.

### *III. WHO Collaborating Centre and National Influenza Lab database*

To enhance the collaboration of WHO with its communicable disease collaborating centres, the Department of Communicable Disease Surveillance and Response at WHO has established a searchable database that will be made available to the general public via the Internet.

The data in the database was obtained using a comprehensive four-part questionnaire that was completed by the collaborating centres and contains the following information:

- Description of institution - contact information, communication facilities, funding, staff, scientific interests, publications
- Scientific capabilities
  - laboratory support: diagnostic tests for specific pathogens, characterization of these pathogens, quality control, development and supplies of tests or reagents
  - surveillance and response activities
  - training and capacity building activities

Each centre will be responsible for updating data through password controlled access to the database so that the information will be current.

The database is currently being tested at WHO. The information in the database will be verified with each collaborating centre that provided the data. Following discussions with the collaborating centres about which data should be made available to the public, the database will be accessible via the Internet for use not only by WHO staff and collaborating centres, but also by Ministries of Health and other public health workers who need information about availability of speciality diagnostic services and training.

## **5.2. Regional System for Epidemiological Surveillance**

A regional surveillance system of emerging diseases can only exist if local and national systems are available, to share common information. PAHO sees the need for national systems, regional networks, rapid exchange of information and national and international capability to respond to alerts produced in each country. Numerous public health emerging disease threats have been documented, both in the developing and industrialized countries. Therefore, it is important to understand the definition of emerging and re-emerging diseases as new, emerging or re-emerging infections whose incidence has increased in the last two decades or threatens to increase in the near future.

How much are we prepared to identify emerging and re-emerging disease problems? Our countries have experienced specific examples in the last few years, including outbreaks of cholera, cyclospora,

dengue, hantavirus pulmonary syndrome, plague, yellow fever, VEE, dengue and leptospirosis. The PAHO strategy has been to focus on 1) regional surveillance information, 2) regional electronic platform to collect surveillance data, 3) outbreak detection and response and 4) surveillance of antimicrobial resistance.

There are other elements, besides the epidemiological and laboratory diagnostic component, including clinical and laboratory training, information mechanisms, information technology for epidemiological data analysis, management, staffing and information management.

A review was made of the WHO/PAHO efforts to establish an electronic system in the Americas that included surveillance guidelines with a list of the endemic diseases in the countries. More than 13 countries out of all 18 in Latin America have national surveillance systems and their information is published on Web sites.

As for disease notification, this has always been a problem to update. With an epidemiological update system, all countries can publish a notification table weekly. The preferred approach is that disease data be entered from the national system directly through the Internet into a server fed by each collaborating country. This way, no additional document is made but the original file is sent, by province, by district, as a part of the country's information. With a system like this, on the internet, it will be possible to obtain disease data per week, per selected area, at any given time. Thus, information will be released once all countries have fed it into the common Web page.

PAHO has also established a working group on emerging diseases. International Health Regulations guidelines are changing from yellow fever, plague and cholera (disease approach) to a syndromic approach to allow countries to have information on the disease and when to notify. This work involves many members, such as CDC, and others.

#### *Additional Surveillance Activities*

Southern Cone Network: Priority syndromes and disease pathogen for surveillance were identified for each country.

#### *Activity Assessment of Surveillance Systems*

There is no systematic evaluation, all is done by inertia, but the validity of the system itself is not assessed. Some lists of diseases of mandatory reporting are short, such as Peru's and some others have up to 30 diseases. Does the current list cover enough ground? Does it cover and is it sensitive to outbreaks?

### *Multidisciplinary Team Response to Outbreaks*

There are very important precedents. Field Epidemiology Training Program in Peru, Applied Epidemiology Program in Peru to form teams, during 18 months during which service is provided to the community. Similar programs exist in Colombia, Mexico, Canada, and the U.S.A.

### *Social communication*

Health sectors may find it difficult to communicate with the press without denying or hiding the truth and generating confusion. Therefore, early detection will provide a better understanding of risk factors for these problems, identification and how to decrease the adverse effects of the alarming press.

### *Outbreak Reporting*

There is always concern about reporting outbreaks, especially their international repercussion. The Ministry of Health is one source but there are others, the press, the Web pages, Promed. Before, the only sources for this information were hospitals and clinics, but now NGOs, press, private sector or other groups with direct access to the information have been added. NGOs are increasingly important and must be included as reporters.

## **5.3. Global Influenza Surveillance**

### *I - Introducción*

El presente documento fue elaborado en base a una propuesta presentada por la División de Influenza del CDC y discutido y aprobado por los países latinoamericanos en el transcurso de la II Reunión del Cono Sur para las Enfermedades Infecciosas Emergentes.

### *II - Objetivos*

Los objetivos de la vigilancia de la influenza pueden variar entre los países, según las prioridades sanitarias de cada uno.

1. Monitorear la aparición de la influenza estacional y sus efectos sobre la salud.
2. Identificar y vigilar la propagación de las variantes antigénicas del virus de la influenza.
3. Sentar las bases de un sistema que pueda ser utilizado en la vigilancia de las IRA, facilitando decisiones de asignación de recursos.
4. Identificar oportunamente las cepas de virus circulantes para contribuir a la decisión de la fórmula vacunal.

### *III - Consideraciones relacionadas con la vigilancia de influenza*

#### A - CARÁCTER ESTACIONAL

La programación de los tiempos de la vigilancia es importante para recopilar datos útiles durante la temporada de influenza. En las zonas de clima templado de mayoría de los países presentan una temporada de influenza durante los meses de invierno. Sin embargo se considera la vigilancia anual como el mejor método. Por el contrario, las zonas tropicales y subtropicales pueden tener dos temporadas de influenza al año o la enfermedad carece de un carácter estacional claro. Para estas regiones la vigilancia durante todo el año puede ser el mejor método.

#### B - DEFINICIONES DE CASO

Los criterios clínicos o sintomáticos como la fiebre y la tos a la faringoamigdalitis se usan para definir los casos de “enfermedad semejante a la influenza” o “ESI”. Sin embargo todas las definiciones de caso de ESI son relativamente poco específicas (es decir, incluirán casos de enfermedades causadas por otras infecciones) y poco sensibles (es decir, pasarán por alto casos verdaderos de influenza) y representan una fórmula conciliatoria entre los mejores criterios posibles y los recursos. Proponemos usar la siguiente definición: Enfermedad Respiratoria Aguda con fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  acompañada de cefalea o mialgia.

#### C - OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Las muestras para el aislamiento del virus de la influenza deben tomarse en las 72 horas que siguen al inicio del cuadro, preferentemente cuando el paciente tiene fiebre. Se pueden obtener diversas muestras (lavados de garganta, lavados nasales o aspirados nasofaríngeos), pero los más comunes son los hisopados nasales, de garganta o combinados. Las muestras deben recogerse y transportarse en un medio apropiado.

#### D - GRUPOS DE EDAD

La influenza afecta a todos los grupos de edad e de población; por tanto, la repercusión relativa de cepas diferentes en distintos años solo puede determinarse si se obtiene muestras de diferentes grupos de edad. Cuando esto no es factible la obtención de muestras de cualquier grupo de edad aun proporcionará información útil y servirá para identificar la influenza en la comunidad; también brindará la oportunidad de determinar las características antigénicas de la cepa circulante.

#### *IV. Métodos de vigilancia*

Se recomienda que al crear un sistema nacional de vigilancia de la influenza se dé gran prioridad al establecimiento de un método de vigilancia virológica que posteriormente complementarse con la implantación de métodos de vigilancia de la enfermedad. El método que se elija dependerá de los recursos y los medios disponibles en cada país. Se describen a continuación los métodos propuestos.

##### A - VIGILANCIA VIROLÓGICA EN CENTROS DE ATENCIÓN

Muestras para diagnóstico de virus influenza deben ser obtenidas en los lugares en que se atiende y/u hospitalice pacientes con infecciones respiratorias agudas. Se ha encontrado muy útil como motivación para obtener muestras por el personal de salud (médicos, enfermeras, biólogos), ofrecer diagnóstico rápido (ID) de los otros virus respiratorios (influenza A y B, VRS, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus).

Todas las muestras, cualquiera sea su vía de obtención, deben ser correctamente identificadas y acompañados de un formulario con datos que incluyan al menos nombre y edad del paciente, fecha de inicio de síntomas, fecha de forma de muestra, lugar de procedencia y diagnóstico clínico.

##### B - OTROS SISTEMAS DE VIGILANCIA CON O SIN UN COMPONENTE DE LABORATORIO

1 *Vigilancia por unidad centinela (médico u otro personal de salud más laboratorio virológica*: Los médicos centinelas voluntarios de diferentes comunidades pueden organizarse para informar sobre el número total de visitas de pacientes y el número de visitas por EST cada semana. Las muestras clínicas (hisopados nasales, de garganta o una combinación de los dos) pueden tornarse de un subconjunto de pacientes y enviarse a un laboratorio designado para el aislamiento vírico. También pueden recopilarse datos sobre los grupos de edad y las hospitalizaciones por neumonía e influenza. Si a los médicos que atienden a diferentes poblaciones se los alienta a que se ofrezcan como voluntarios, los datos serán más representativos de la actividad de la influenza que ocurre en la región. La vigilancia por médicos centinelas puede detectar y vigilar rápidamente la actividad epidémica.

2 - *La vigilancia en las organizaciones para el cuidado de la salud con o sin un componente de laboratorio*: Las organizaciones para el cuidado de la salud (o mutales en sentido general) generalmente llevan registro de las consultas, las visitas a la sala de urgencias y las hospitalizaciones de sus miembros. Estos registros podrían utilizarse para la vigilancia. La ventaja es que se cuenta con los datos personales sobre el número total de inscriptos (denominador). Las muestras clínicas (hisopados nasales, de garganta o una combinación de los dos) pueden tomarse de un subconjunto de pacientes y enviarse a un laboratorio designado para el aislamiento del virus. Este sistema ofrece la posibilidad de vincular las tasas de enfermedad o complicaciones con la vacunación u otra estrategias de prevención. Las tasas de



consultas por enfermedades respiratorias, las visitas a la sala de urgencias o las hospitalizaciones durante los periodos de influenza pueden compararse con las tasas registradas en otros periodos para determinar la repercusión de la influenza y sus complicaciones. Las posibles desventajas son la falta de definiciones de caso normalizadas y la falta de confirmación de los casos por el laboratorio.

3 - *La notificación nacional o regional de mortalidad con relación a las enfermedades respiratorias*: En muchos países, se cuenta con datos regionales o nacionales sobre el número total de consultas ambulatorias por grupo de edad y la proporción de las consultas por enfermedades respiratorias notificadas. Puede haber datos semejantes de hospitalizaciones. Aunque carecen de especificidad, los datos sí proporcionan información útil sobre el carácter estacional y la carga de las enfermedades respiratorias. Estos datos, sumados a los datos de vigilancia virológica, pueden usarse para los estudios de la repercusión de la influenza y sus complicaciones en diferentes poblaciones por temporada de la enfermedad.

4 - *Vigilancia del ausentismo escolar y laboral*: Los datos de ausentismo de preescolares, escolares o personas que trabajan pueden usarse para la vigilancia de las enfermedades respiratorias. Los datos se consiguen fácilmente; sin embargo, no son específicos de las enfermedades respiratorias y podrían ser confundidos fácilmente con otras enfermedades y con factores de otra índole, como los días feriados.

5 - *Vigilancia de la mortalidad relacionada con la influenza*: Los datos sobre el número total de defunciones y la proporción de estas en las cuales la neumonía y la influenza se codifican en el certificado de defunción como causas contribuyentes proporcionan una medida de la gravedad, basada en un denominador durante una temporada de influenza. Esta información demuestra las graves consecuencias de la enfermedad para grupos de alto riesgo y justifica claramente la aplicación de medidas preventivas (por ejemplo, vacunación).

## C - TEMAS DE ORGANIZACIÓN

1 - Hay que ponerse de acuerdo previamente con determinados laboratorios que cuenten con la capacidad técnica necesaria y recursos suficientes. Por ejemplo, los médicos centinela enviarían las muestras a un laboratorio regional (provincial, estadual, etc) para el procesamiento. Todos estos laboratorios deben estar organizados en red con el laboratorio de referencia nacional.

2 - Los elementos necesarios para la obtención de muestras deben proporcionarse con antelación a los sitios de vigilancia. Se deberá incluir - i) las instrucciones para la obtención de las muestras - ii) los materiales para la recolección de muestras (generalmente dos hisopos y dos viales que contienen el medio apropiado de transporte - iii); un formulario para anotar los datos - iii) copias.

3 - Una persona en cada sitio de vigilancia debe encargarse de coordinar la obtención de las muestras y el llenado de los formularios para la recompilación de datos. El coordinador no tiene que ser un médico.

4 - Toda la información generada por las unidades centinelas debe ser oportunamente enviada al nivel central para su análisis y uso en políticas de salud. Se realizan boletines periódicos de retroalimentación para todos los miembros de la red.

#### D – RED DE LABORATORIOS

Si en los laboratorios de un país existe la capacidad para el aislamiento y la identificación de los virus de la influenza, puede organizarse una red de laboratorios para informar sobre el número de muestras examinadas durante una temporada particular de influenza; por ejemplo, la notificación semanal durante la temporada de la epidemia de influenza. Los aislados de influenza que se logren habrán de remitirse a un laboratorio nacional de referencia para el análisis adicional dentro del país y para el envío a uno de los cuatro centros colaboradores de la OMS.

#### V – Comentarios

1 – *Brotos epidémicos*: La influenza aparece y se propaga rápidamente entre los individuos en estrecho contacto. Con frecuencia, la actividad de la influenza se reconoce por primera vez cuando ocurre un brote entre individuos que viven en entornos cerrados, como los asilos de ancianos, internados, cuarteles militares, grupos de turistas en viaje, etc. Un aspecto importante de la vigilancia de la influenza incluye informar con prontitud los brotes al laboratorio de vigilancia para que puedan tomarse muestras clínicas y se pueda hacer una investigación epidemiológica oportuna.

2 – *Vigilancia de establecimientos de asistencia de ancianos*: Aunque la vigilancia mediante los métodos ya analizados son los métodos preferibles para establecer inicialmente la vigilancia virológica, la vigilancia en los establecimientos de asistencia de ancianos también puede proporcionar información útil

#### VI – Programa de la OMS sobre vigilancia de la influenza

Establecido en 1948, el programa de la OMS sobre vigilancia de la influenza actualmente consta de una red mundial de aproximadamente 108 centros nacionales en 73 países. La red mundial está coordinada por la OMS, en Ginebra, y tiene cuatro centros colaboradores para referencia e investigación, a saber: 1) los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en Atlanta (Estados Unidos), bajo la dirección de la Dra. Nancy J. Cox; 2) el Instituto Nacional para la Investigación Médica, en Mill Hill, Londres (Reino Unido), bajo la dirección del Dr. Ian Gust y del Director Adjunto, Alan Hampson; y 4) el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, en Tokio (Japón), bajo la dirección del Dr. Kuniaki Nerome. Los objetivos de la red mundial son:

- ◆ El aislamiento e identificación de los virus de la influenza que actualmente circulan, seguidos del análisis antigénico completo para formular las recomendaciones sobre las cepas que se deben usar en la vacuna anual
- ◆ La detección temprana de los brotes epidémicos y las epidemias de influenza, y la identificación de los factores epidemiológicos asociados (es decir, edad, pautas de conducta, contacto con animales)
- ◆ Identificación de las zonas y los grupos de población de alto riesgo.

Los centros nacionales designados por la OMS notifican la actividad de la influenza a la OMS, en Ginebra, y envían los aislados del virus para su análisis a uno de los cuatro centros colaboradores de la OMS

Los reactivos para tipificar y subtipificar los aislados de virus de la influenza, así como los reactivos para el diagnóstico serológico, son proporcionados anualmente a todos los centros nacionales por el centro colaborador de la OMS ubicado en Atlanta. Estos reactivos están a la disposición de otros institutos y laboratorios de salud que realicen la vigilancia de la influenza; pueden solicitarse de la Dra. Nancy Cox o del Dr. Alexander Klimov a:

WHO Collaborating Center  
 Center for Disease Control and Prevention  
 Influenza Branch, G-16  
 1600 Clifton Road  
 Atlanta, Georgia 30333 EE.UU.  
 Teléfono: 404-639-3591  
 Fax: 404-639-2334.

#### **5.4. Síndrome Urémico Hemolítico**

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) is a serious illness characterized by acute renal injury, thrombocytopenia and microangiopathic anemia. The main clinical manifestations are pallor, oliguria or anuria. Petechiae and bruises can also be seen. Acute neurological complications such as lethargy, stroke, seizure and coma develop in 25% of patients.

Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) cause diarrhea and HUS; production of Shiga toxin (Stx) is thought to be essential for development of this classical form of HUS. Although HUS can occur in persons of any age, previously healthy children are most often affected.

Human infection with *E. coli* O157:H7 and other STEC has been reported from over 30 countries on six continents. High rates are present in Argentina, where HUS is endemic. In Argentina, ~250 new cases of HUS are reported annually by Hospital Nephrology Units to the Argentine Society of Pediatrics. In 1998 the annual incidence rate for HUS was 6.8 per 100,000 in children under five years of age. Over 6,000 cases of HUS have been reported since 1965. Children affected are usually under five years, mostly between 6 and 36 months. Both sexes are equally affected and cases tend to come from middle income socioeconomic groups, who are well nourished and living in good sanitary domestic conditions. In these children, the prodromal diarrhea generally is often the first diarrheal episode in their lives. The illness is distributed

throughout the whole country, but cases are reported more frequently in central and southern states during warmer months.

In the 1950's and early 1960's the mortality rate for HUS was >30%. After that, with the early practice of peritoneal dialysis for cases with severe oliguria or anuria, mortality rate has decreased, and is now 2-3%. However, 5% of children with HUS develop chronic renal insufficiency and in a few years develop end-stage renal disease which require dialysis or kidney transplantation. Another 30% of the patients have microhematuria and/or chronic proteinuria; some of these develop end-stage renal failure, years or even decades later. Furthermore, 30% of the children and adolescent who received kidney transplant have suffered HUS.

Recent studies have supported the idea that all virtually cases of postdiarrheal HUS in developed areas have gastrointestinal infection by *E. coli* O157:H7 or other STEC in the 2 weeks before onset of the acute renal failure. (The only other known cause of postdiarrheal HUS is *Shigella dysenteriae* type 1, the only *Shigella* species that produces Shiga toxin). In Argentina, HUS affects infants and children younger than in the northern hemisphere and it is possible that the risk for developing HUS after STEC infection is greater.

Healthy cattle are a major reservoir of STEC and they are transmitted principally through consumption of contaminated foods, such as raw or undercooked ground meat and raw milk. Fecal contamination of water and other foods and cross-contamination during food preparation have been important routes of infection. In our country, the prevalence of STEC in farm animals is not presently under surveillance.

In Argentina, in a study with 34 HUS patients and 95 household contacts (20 children and 75 adults) it was demonstrated that in 24% of HUS patients, 1 to 6 family members presented diarrhea simultaneously or in the 7 previous days. From the 95 household contacts, 31,6% showed one or more diagnostic criteria for STEC infection (specific free fecal Shiga toxin, STEC isolation and/or Stx-neutralizing antibodies). So, person to person transmission seems to be an important way to acquire the disease.

HUS is a serious illness whose diagnosis does not depend on laboratory confirmation. The incidence of HUS may be used as a robust and consistent marker for STEC infections. Surveillance for HUS is recommended in order to provide a relatively stable baseline for comparisons over time. In Argentina, a nationwide mandatory notification system for HUS and STEC infections is planned for implementation in the near future.

#### *Main Activities Related to the HUS Investigation*

1. The National Reference Laboratory (NRL) applies three diagnostic criteria to establish the infection by STEC:
  - a) STEC isolation and characterization;
  - b) Specific free fecal Stx (FFStx) detection;
  - c) Detection of neutralizing anti-Stx antibodies (NAb-Stx)
2. The NRL receives clinical specimens from HUS and diarrhea cases from 40 laboratories of the country.

3. In 1998 the NRL received samples from 89 out of 218 (40.8%) HUS cases: 79.8% of these cases presented one or more positive diagnostic criteria.
4. *Escherichia coli* O157:H7 was the most frequently isolated pathogen and Stx2 the prevalent toxin in STEC, FFStx and NAb-Stx.
5. During 1998-99 the number of HUS cases studied and the laboratories submitting samples raised significantly
6. The protocol for the isolation and characterization of STEC was standardized at the NRL and this methodology was transferred to clinical and food laboratories
7. The PFGE technique has been implemented to study the genetic diversity among the STEC O157:H7 isolates
8. The annual course on “Enterohemorrhagic *E. coli* diagnosis” was held last november.
9. The NRL participated in international meetings as “WHO Scientific Working Group Meeting on Zoonotic non-O157 Shiga toxin-producing *E. coli*”

## 5.5. Hantavirus Pulmonary Syndrome

### *Hantaviruses in the Americas*

Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) is a disease caused by a family of Bunyaviruses. The disease typically begins with a flu-like illness, followed rapidly by severe pulmonary distress, often with ARDS, cardiac suppression and shock. Case fatality rates are estimated at 50%. Patients often require mechanical ventilation and other intensive care supportive measures. No specific therapy has yet been discovered. Although originally identified in the United States in 1993, a growing body of epidemiologic evidence demonstrates that the viruses which cause HPS are widely distributed in the Americas. These viruses, comprised of the prototype Sin Nombre Virus and its variants, are zoonoses. They typically exist in nature in a very host-specific relationship with rodents of the sub-family Sigmodontinae. As Sigmodontine rodents are usually rural dwellers, humans with extensive rural, outdoor contacts are considered at highest risk. Although human-to-human transmission was reported in one unusual outbreak, it is not thought to commonly occur. As recognition of HPS cases in the Americas increases, new Hantaviruses, together with their specific rodent reservoirs, are frequently being identified. Improved surveillance for HPS in humans as well as for Hantaviruses in rodents is needed to further define the complex relationship of this disease and its reservoir. This will necessitate a multi-disciplinary, international approach to 1) develop uniform case definitions and methods of clinical investigation of suspected cases; 2) establish screening laboratories on the regional level; 3) employ molecular-based techniques in the investigation of host-virus relationships; 4) investigate and monitor climactic conditions which may influence reservoir population density, level of infection, and behavior; and 5) coordinate international data-bases to understand the variants of the disease, both clinically and epidemiologically.

Desde 1995 cuando se caracterizó el primer caso de hantavirus en la Patagonia de Argentina, dando lugar a un nuevo virus denominado Andes, alrededor de 350 casos de Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH), se reportaron en 6 países de Sudamérica, Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay. El análisis temporal de los casos mostró para Argentina que los mismos se

presentaron en todos los períodos del año con variaciones de año en año, preferentemente en trabajadores rurales de sexo masculino.

La nucleoproteína del virus Andes expresada en *E. Coli*, luego de purificada y controlada su especificidad, fue aplicada como antígeno para la producción de un test de ELISA directa para la detección de anticuerpos IgG e IgA o  $\mu$ -captura ELISA para la detección de anticuerpos IgM. A partir de muestras de casos sospechosos de hantavirus se realizaron estudios diagnósticos de respuesta serológica IgM, IgG e IgA, utilizando como antígeno la proteína recombinante del hantavirus Andes. Se pudo detectar por técnica de ELISA-captura, anticuerpos IgM desde el día 1 tomando como día 0 el inicio de los síntomas y respuesta a IgG en la mayoría de los casos después de la primer semana, sin embargo algunos sueros fueron reactivos para IgG desde el inicio.

Se realizó la transferencia y capacitación tecnológica del diagnóstico de hantavirus mediante cursos nacionales e internacionales a diversos centros de diagnóstico e investigación de 10 países de Latinoamérica ( 3 laboratorios de Brasil, 2 de Paraguay, 2 de Chile, 2 de México, 1 de Perú, 1 de Uruguay, 1 de Colombia, 1 de Bolivia, 1 de Costa Rica y 1 de Venezuela) y a 7 laboratorios de referencia de provincias de Argentina donde se presentaron casos de hantavirus.

Se realizó el control de calidad mediante un panel de muestras ciegas y se confirmaron los diagnósticos realizados en los centros capacitados.

## **5.6. Resistencia Antimicrobiana/Tuberculosis**

### *Informe do Centro de Referência Dr. Hélio Fraga*

No período de agosto de 1995 a Outubro de 1996 foi realizado um estudo transversal sobre a resistência bacteriana às drogas em tuberculose. Durante este período foram arrolados 4785 pacientes (os dados não incluem o Rio de Janeiro) de 13 estados (Amazonas, Pará, Ceará, Pernambuco, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Distrito Federal, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) sintomáticos respiratórios, positivos à baciloscopia, nos principais serviços de saúde das capitais.

Os pacientes foram entrevistados e interrogados quanto a tratamento anterior. O material foi enviado aos laboratórios Centrais (LACEN) de saúde pública da capital para ser cultivado, identificado e testado quanto a resistência às drogas. Todas as culturas que apresentaram alguma resistência e 10% das sensíveis sofreram replicação no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga para a análise de concordância.

Os resultados deste estudo mostraram que os pacientes que não tinham sido tratados anteriormente apresentaram 8,6% de resistência à Isoniazida combinada com a rifampicina (chamada multiresistência) mostrou taxa de 1,1%.

Os pacientes que já haviam sido tratados apresentaram 22,1% de resistência a qualquer droga isolada ou em combinação. Em relação a multiresistência (as drogas testadas foram

Rifampicina-RMP, Isoniazida-INH, Etambutol-EMB, Pirazinamida-PZA, Etionamida-ETN e Estreptomicina-SM)) encontramos taxa de 8,4%.

A resistência global foi de 10,6% para estes 4785 estudados e a multiresistência (Isoniazida + rifampicina) foi de 2,2%. Observando a resistência por região geográfica não podemos observar diferenças entre as taxas apresentadas entre elas.

Neste estudo tivemos 64,6% de homens e 35,4% de mulheres. Os pacientes não tratados correspondeu a 84,7% e 15,3% já apresentaram tratamento anterior. A grande maioria dos pacientes captados (quase 100%) em apenas dois dias (intervalo entre a realização da baciloscopia e a entrevista do paciente para entrar no estudo).

A análise de concordância entre os testes às drogas feitos pelos LACEN's e o laboratório de referência apresentou resultados de moderado (PZA) a quase perfeito (INH, EMB, RMP, SM). As discordâncias foram corrigidas através de treinamentos e supervisões.

A entrevista para captação do paciente que tinha tratamento prévio apresentou 97% de sensibilidade. 50% dos pacientes admitidos estavam na faixa etária de 20 a 39 anos.

## **5.7. Enfoque Sindrômico**

### *Vigilancia con enfoque sindrômico*

Para que la vigilancia epidemiológica tenga la sensibilidad requerida se hace necesario efectuar una detección precoz (síndrome / definición clínica), con acciones inmediatas de control, seguido por el laboratorio que brinda la especificidad (determinación del agente infeccioso) para ajustar las acciones necesarias.

La utilización de síndromes en la vigilancia de las enfermedades transmisibles facilitará en reducir el tiempo entre el conocimiento de una situación dada y la acción, proceso que se ve retardado cuando se utiliza exclusivamente la definición de caso confirmado. El síndrome puede funcionar independiente del laboratorio en etapas tempranas. Se puede decir que es un mecanismo de alerta, y es esperado que detectará situaciones de origen desconocido. La definición sindrômica ha sido utilizada con éxito como alternativa de una enfermedad específica, cabe mencionar el suceso logrado en la erradicación de la poliomielitis utilizando la vigilancia de las parálisis flácidas agudas (PAF).

La vigilancia por síndromes es complementaria y totalmente compatible con los sistemas de enfermedad específica y por el laboratorio. Una vigilancia basada sólo en síndromes, en lugar de enfermedad específica, produce una pérdida de la especificidad, sin embargo, es un arma poderosa para detectar situaciones que con posterioridad deben ser confirmadas por la investigación epidemiológica y el laboratorio.

El abordaje sindrômico permite detectar un amplio número de casos comunes, pero fundamentalmente, permite detectar aquellos procesos que no están claramente identificados

como entidades nosológicas. La implantación de un sistema que utiliza un enfoque sindrómico requiere garantizar la capacidad de respuesta de los servicios de salud para la investigación epidemiológica de campo y el soporte laboratorial. Los procedimientos de diagnóstico laboratorial deben seguir protocolos con algoritmos definidos de manera a permitir la reducción o eliminación de las muestras sin determinación del agente infeccioso. Por lo anterior, se recomienda implantar el uso del enfoque sindrómico en sitios centinela que puedan soportar la sobrecarga de actividades de campo y de laboratorio que se generan.

Los sistemas de vigilancia deben tender a mejorar e incrementar la sensibilidad en la detección, la investigación epidemiológica y determinación de los agentes etiológicos. Debe existir el análisis de los datos con el objeto de efectuar el seguimiento de la enfermedad o del brote como así la efectividad de las medidas de control adoptadas. Es común que la vigilancia detecte la ocurrencia de un proceso, efectúe la investigación epidemiológica, aisle el agente involucrado pero no raramente establece claramente las condiciones por las cuales el proceso ocurrió. Hay que reforzar el concepto de vigilancia en enfermedades infecciosas que involucra la integración de las oficinas de vigilancia epidemiológica, laboratorios, y los médicos clínicos, como así la posible utilización de diferentes fuentes de información. Los casos notificados han de ser analizados por criterios: epidemiológicos, clínico y de laboratorio para poder clasificarlos definitivamente.

Los sistemas de vigilancia deben prestar atención y reforzar específicamente al laboratorio y su capacidad para informar sobre agentes diagnosticados (comunes y no comunes) que pueden provenir de muestras colectadas de pacientes, muestras alimentarias, aguas o de programas específicos. Así mismo se hace necesario estimular la creación y mantenimiento de serotecas.

Con el abordaje sindrómico se permite:

- utilizar definiciones más amplias
- trabajar con datos clínicos
- facilitar una respuesta rápida
- encontrar enfermedades nuevas o no definidas
- estimular la participación por el proceso de notificación / respuesta

## **5.8. Enfermedades Emergentes y Reemergentes en el Perú**

En el Perú han reaparecido enfermedades que estaban en fase de control, como la malaria por *P. falciparum*, cuya incidencia a ido incrementándose desde 1991, además de la aparición de resistencia a drogas antimaláricas de primera y segunda línea; la peste que reapareció en el norte en 1994 y aunque en los últimos años ha descendido su incidencia sigue constituyendo un riesgo luego de los cambios ocasionados por el fenómeno de El Niño; la fiebre amarilla que se presenta en forma cíclica como fiebre amarilla selvática, ha presentado brotes epidémicos en 1986/87 y 1995/96, existiendo el riesgo de su urbanización en áreas donde los índices aélicos son altos; el Dengue desde su ingreso en 1990 se ha extendido a ciudades de la selva y costa norte, circulando el serotipo 1 y 2, con el inminente riesgo de la aparición del Dengue hemorrágico; el cólera, cuyos estragos lo experimentamos desde su ingreso en 1991, ha quedado entre nosotros, y hace evidente su acción cuando cambios ambientales lo



favorecen; asimismo el desplazamiento de poblaciones civiles y militares, vienen condicionando la aparición de brotes de hepatitis B y Delta, particularmente en la selva norte, en las mismas áreas donde también se da la rabia silvestre transmitida por murciélagos; y por otro lado desde su ingreso al país, la infección por VIH/SIDA viene variando sus patrones epidemiológicos, afectando cada vez más mujeres y por lo tanto a niños, a población más joven, a grupos socioeconómicos bajos, y su asociación con la tuberculosis como principal causa de inicio de SIDA, evidentemente dificultará el control de esta última; finalmente el uso cada vez mayor de agentes antimicrobianos está generando resistencia en los microorganismos, hecho que también se evidencia en nuestro país.

El INS tiene convenios y acuerdos de cooperación con el CDC de los Estados Unidos de Norteamérica, la Universidad de Texas, Universidad de Washington, Universidad de Florida, Instituto Walter Reed, el LCDC de Canadá, el INS de Colombia y el Instituto Oswaldo Cruz del Brasil. El desarrollo de las regiones del país ha permitido que algunas de ellas directamente hayan concretado apoyo de la cooperación externa como la obtenida por Ayacucho en la implementación de su Red Regional de Laboratorios a través de la cooperación del Fondo Contavalor Perú-Suiza.

#### *Plan de acción de Manaus y actividades realizadas*

Los síndromes contenidos en el Plan de acción de Manaus recoge la mayoría de los que se presentan en la amazonía peruana, sin embargo una enfermedad que se da en la selva, particularmente en población indígena es la rabia silvestre transmitida por murciélagos hematófagos, debiendo ser incluida esta enfermedad ya sea en el síndrome febril indiferenciado o dentro de otra denominación como síndrome neurológico.

Se han implementado las técnicas de diagnóstico para los principales agentes infecciosos de enfermedades a ser vigiladas, entre ellas: Arbovirus (Fiebre amarilla, EEV, Dengue, Mayaro, Oropouche, Encefalitis de San Luis), Influenza, Rabia, Hepatitis A, B, C, D, E, Riketsiosis, Leptospirosis, pruebas rápidas para malaria entre otras.

Se han ampliado a 19 los Laboratorios de Referencia Regional, siendo los siguientes: Loreto, Cajamarca, Piura, San Martín, Ayacucho, Cusco, Arequipa, Tacna, Puno, Junín, Lambayeque, Tumbes, Apurímac, Huancavelica, a los que se adicionarán en el presente año los de: Ucayali, Madre de Dios, Caballococha [ Loreto ], Bagua [ Amazonas ] y Ancash.

Se ha realizado un estudio retrospectivo con el enfoque sindrómico, a partir de muestras séricas enviadas para diagnóstico de dengue al Instituto Nacional de Salud, habiéndose evaluado las fichas clínico-epidemiológicas de 247 casos con síndrome febril, y las muestras de suero enviadas como sospechosos de dengue o fiebre amarilla. Las muestras provenientes de pacientes con menos de 5 días de enfermedad fueron cultivados en líneas celulares VERO y C6/36, además de ser inoculados en cerebro de ratón lactante (CRL). Cuando se encontró efecto citopático en las líneas celulares o efectos neurológico en los ratones, la identificación viral se hizo mediante la técnica de IFI utilizando anticuerpos monoclonales contra los virus del dengue, fiebre amarilla, Oropouche, Mayaro y Encefalitis Equina Venezolana. En las

muestras con más de 5 días de enfermedad se evaluó por la técnica de ELISA, la presencia de anticuerpos IgM contra cada uno de los virus anteriormente mencionados.

Los resultados mostraron en cinco muestras el aislamiento del virus de EEV, 3 procedentes de Pucallpa (Ucayali), 1 de Iquitos (Loreto) y 1 de Tumbes. Se aisló el virus Marayo y el de fiebre amarilla en dos muestras procedentes de Kamanquiriatao (Cusco) y en una muestra de Yurimaguas (Loreto) se aisló el virus Oropuche. El virus Dengue (serotipo 1) se aisló en tres muestras de Iquitos y Dengue serotipo 2 en dos muestras de Tingo María (Huánuco). Adicionalmente se detectó anticuerpos IgM contra EEV en 10 pacientes, 5 de Ucayali y 5 de Tumbes, así como anticuerpos contra Oropuche en dos muestras de Iquitos.

### **5.9. Sistema Regional de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos**

En cumplimiento a los mandatos de la IV Reunión Interamericana de Salud Animal a Nivel Ministerial y de la IV Reunión del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), apoyados por la Conferencia Interamericana de Protección de Alimentos, la OPS elaboró y puso en marcha a partir de 1986 el Programa Regional de Cooperación Técnica en Protección de Alimentos.

El plan de acción del Programa Regional está estructurado en cinco componentes considerados básicos para la prevención y control de las ETA:

- Organización de programas nacionales de protección de alimentos
- Fortalecimiento de la capacidad analítica
- Fortalecimiento de los servicios de inspección
- Vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por alimentos
- Promoción de la protección de alimentos a través de la participación comunitaria.

El Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ) es responsable por la ejecución del plan de acción del Programa, en estrecha colaboración con la Coordinación del Programa de Salud Pública Veterinaria en la sede y las Representaciones de la OPS en los países.

El componente de vigilancia epidemiológica es considerado esencial para la planificación de un programa de protección de alimentos, especialmente en la toma de decisión para medidas de control y prevención de casos y brotes de ETA, en el ámbito nacional e internacional.

#### *Antecedentes sobre la organización del SIRVE-ETA*

Con el propósito de sistematizar los datos sobre ETA en la Región y propiciar fundamentos técnicos para la ejecución de las acciones de prevención y control, a partir de 1994, se inició la implementación del Sistema Regional de Información para la Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos (SIRVE-ETA), coordinado por el INPPAZ.

Como contribución al desarrollo de la vigilancia en los países se elaboró la “Guía para el Establecimiento de Sistemas de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (VETA) y la Investigación de Brotes de Toxi-Infecciones Alimentarias – GUIA VETA” con la participación de epidemiólogos de los países.

En 1994 se elaboró y distribuyó a los países el documento “Orientaciones para la Implementación del Sistema de Vigilancia Regional sobre la Ocurrencia de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos”. El documento fija las responsabilidades de la OPS y de los países para la implementación del SIRVE-ETA, la necesidad de nominar a un funcionario para que actúe como referencia, interlocutor o punto focal entre la OPS y el sistema de VE-ETA nacional. Tiene como anexo un formulario con su respectivo instructivo para envío al INPPAZ del reporte trimestral sobre ocurrencia de brotes y casos de ETA.

En 1995 se realizó en la sede del INPPAZ, en Buenos Aires, Argentina; un Seminario-Taller de Puntos Focales sobre VE-ETA con la participación de representantes de 20 países. Se establecieron las bases para la implementación del Sistema Regional y se elaboró el formulario de notificación de brotes y casos de ETA, con el compromiso de los países de enviar al INPPAZ con frecuencia trimestral.

#### *Resumen de la información generada por el SIRVE-ETA en el periodo-1995-1998*

La información producida por el SIRVE-ETA proporcionó la organización de un banco de datos sobre ETA, único en América Latina y el Caribe. A pesar que el Sistema se encuentra en fase de implantación en muchos países y que se reconocen deficiencias, los datos disponibles permiten establecer, por primera vez, la identificación de las principales variables relacionadas a la incidencia de ETA para el conjunto de la Región.

En el periodo citado, 22 países de América Latina y el Caribe proporcionaron información al SIRVE-ETA, 15 países informaron brotes y casos, 4 informaron solamente brotes y 3 solamente casos. Fueron reportados 3 198 brotes de ETA que afectaron a 102,842 personas (promedio de 32,1 personas afectadas por brote) de las cuales 191 fallecieron (tasa de letalidad de 0,19 %). El mayor número de brotes fue informado por Cuba (1,823), representando el 57,0% del total. En el mismo periodo, 3,015,320 casos de ETA fueron notificados, con 219 fallecidos. El 98,14 % de los casos fueron informados por Argentina y Ecuador.

El Cuadro 3 reúne información por país sobre promedio de personas afectadas por brote y tasa de letalidad. Se observa que el promedio de personas que enfermaron (afectados) por brote es de 32,16 con un máximo de 119,47 en las Bahamas y mínimo de 2,28 en Costa Rica.

El alimento causador del brote fue identificado en 2,360 brotes (73,8%), constatándose que el pescado fue el alimento más frecuentemente involucrado (31, %), mientras que el 15,5% de los brotes con alimentos identificados fueron producidos por agua. Sin embargo, las principales causas de fallecimiento y las mayores tasas de letalidad fueron debido a la ingestión de bebidas y de hongos contaminados.

Con relación al agente etiológico, en 1,786 brotes (55,8%) se realizó su identificación. Los agentes bacterianos provocaron el 50,7% de los brotes con agente etiológico conocido y las intoxicaciones por toxinas marinas, 37,3.

**Cuadro 3: SIRVE-ETA**  
**Número de Brotes de Enfermedades Transmitidas por Alimentos,**  
**personas afectadas, promedio de personas afectadas por brote,**  
**personas fallecidas y tasa de letalidad (por país, 1995-1998)**

<b>Países</b>	<b>Nº Brotes</b>	<b>Personas afectadas</b>	<b>Promedio personas afectadas/ brote</b>	<b>Personas fallecidas</b>	<b>Tasa de letalidad</b>
Argentina	40	567	14.18	0	0.00
Bahamas	72	8602	119.47	0	0.00
Barbados	2	7	3.50	0	0.00
Brasil	86	6564	76.33	1	0.02
Chile	337	4084	12.12	2	0.05
Costa Rica	32	73	2.28	0	0.00
Cuba	1823	64208	35.22	25	0.04
Ecuador	38	1514	39.84	12	0.79
El Salvador	21	497	23.67	2	0.40
Guatemala	20	152	7.60	7	4.61
Jamaica	3	99	33.00	0	0.00
Mexico	292	8320	28.49	74	0.89
Nicaragua	77	411	5.34	0	0.00
Panama	6	95	15.83	0	0.00
Paraguay	53	743	14.02	0	0.00
Peru	50	2258	45.16	60	2.66
Rep. Dominicana	55	292	5.31	0	0.00
Uruguay	52	1371	26.37	0	0.00
Venezuela	139	2985	21.47	8	0.27
<b>Total</b>	<b>3198</b>	<b>102842</b>	<b>32.16</b>	<b>191</b>	<b>0.19</b>