

REDES DE LABORATORIOS PARA RESPUESTA A EMERGENCIAS POR ARBOVIRUS

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LA RELDA 2017

Laboratorios de Salud Pública y Redes de laboratorio

PAHO HEALTH EMERGENCIAS/INFECTIOUS HAZARDS MANAGEMENT

Dr. Jean-Marc GABASTOU

gabastouj@paho.org



Pan American
Health
Organization



World Health
Organization
REGIONAL OFFICE FOR THE Americas



RELDA



• Red de Laboratorios de Diagnóstico de Arbovirus

- Creada en 2008 (Estrategia de Gestión Integrada del Dengue)
- Ampliada a las arbovirosis en 2015 (EGI-Arbovirus)

• Meta & Propósito

- Contribuir a la prevención y control de las arbovirosis en las Américas
- Red integrada y funcionando como componente esencial de la EGI-Arbovirus

Estrategia Regional de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en las Américas, 2016



Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales



158a Sesión del Comité Ejecutivo



158.ª SESIÓN DEL COMITÉ EJECUTIVO

Washington, D.C., EUA, del 20 al 24 de junio del 2016

CE158.R3
Original: español

RESOLUCIÓN

CE158.R3

ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES ARBOVIRALES

LA 158.ª SESIÓN DEL COMITÉ EJECUTIVO,

Habiendo examinado el proyecto de *Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales* (documento CE158/20, Rev. 1),

RESUELVE:

Recomendar que el Consejo Directivo apruebe una resolución conforme a los siguientes términos:

ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES ARBOVIRALES

Líneas estratégicas de acción : CD 55.16



Línea estratégica de acción 1: Promover un enfoque integrado para la prevención y el control de las arbovirosis

Línea estratégica de acción 2: Fortalecimiento de los servicios de salud en la capacidad para el diagnóstico diferencial y el manejo clínico de las arbovirosis

Línea estratégica de acción 3: Evaluación y fortalecimiento de la capacidad en los países para la vigilancia y el manejo integrado de los vectores

Línea estratégica de acción 4: Establecimiento y fortalecimiento de la capacidad técnica de la Red de Laboratorios de Diagnóstico de Arbovirus en las Américas (RELDA)

RELDA - Objetivos

- General

- Fortalecer la **capacidad técnica y de respuesta de los laboratorios de la Región** para garantizar el diagnóstico oportuno y de calidad de las arbovirosis, la vigilancia integrada y la investigación de brotes; en el **marco de la EGI-Arbovirosis**

- Específicos: **Detectar, Prevenir, Responder**

- Diseñar, Actualizar, validar y difundir los **protocolos y algoritmos de laboratorio** para el diagnóstico y la vigilancia de las enfermedades arbovirales.
- Estandarizar, evaluar y **validar tecnologías diagnósticas** disponibles.
- Fortalecer la **capacitación** de recursos humanos de los laboratorios nacionales de referencia.
- Abogar a favor de la incorporación de más **Centros Colaboradores** de arbovirus de la región.
- Implementar un programa de **investigación** basado en áreas prioritarias identificadas.
- Consolidar un sistema de **gestión de la calidad y de bioseguridad** en las redes nacionales de laboratorio.
- **Integrar las capacidades científicas y técnicas disponibles en la Región** para facilitar una respuesta oportuna a brotes o epidemias y a situaciones de contingencias debidas a Arbovirus emergentes o reemergentes.

Estrategia Regional de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en las Américas, 2016



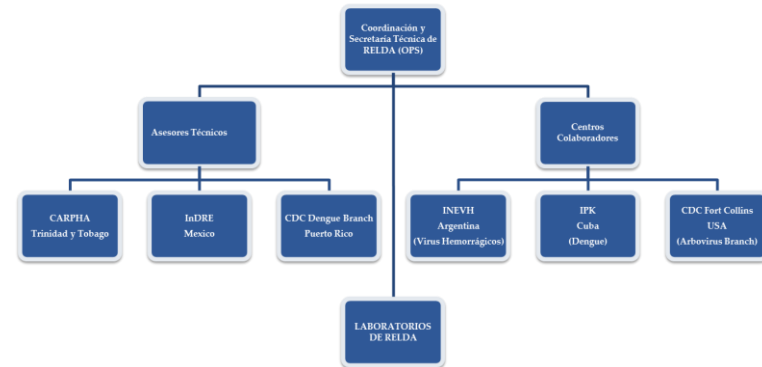
RELDA - Estructura

- Coordinador General de la Red
 - Pr. Guadalupe Guzmán, IPK de Cuba

- Secretaría Técnica de la OPS

- Consejo Técnico Asesor
 - *WHO Collaborating Centers*
 - Laboratorios Regionales de Referencia

- Laboratorios Nacionales de Referencia



Arbovirus Diagnosis Laboratory Network of the Americas (RELDA)

Geographic distribution

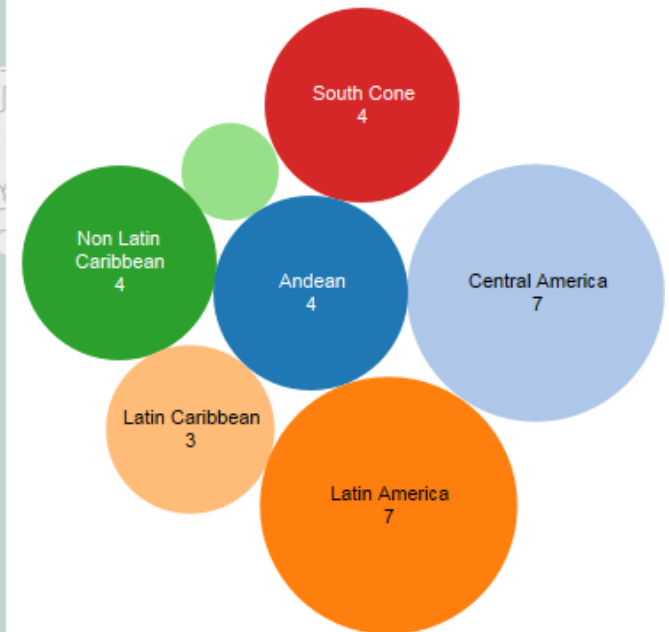


Country					
Argentina	Costa Rica	French Guiana	Mexico	Puerto Rico- ...	Venezuela
Bolivia	Cuba	Guatemala	Nicaragua	Suriname	
Brazil	Dominican Re..	Haiti	Panama	Trinidad y Tob..	
Chile	Ecuador	Honduras	Paraguay	Uruguay	
Colombia	El Salvador	Jamaica	Peru	USA	

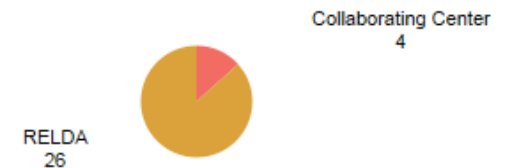
Total

30

Distribution by sub-region



Type laboratory / center

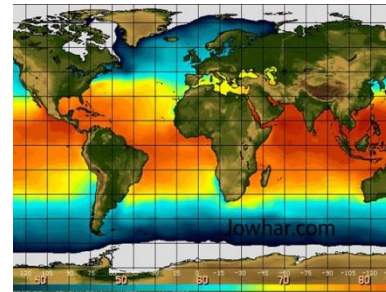


Brechas ante situaciones de emergencia y desastres

- Infraestructura inadecuada o dañada
- Cambios sociales y ambientales

- **Personal no preparado**

- Evento inusual
- Agente desconocido
- Agente re-emergente
- Nuevo tipo o serotipo
- Nuevos factores de virulencia
- Interpretación de resultados negativos?
- Reacciones cruzadas



- Equipo, reactivos e insumos inadecuados o insuficientes
- Demoras en la entrega de resultados
- Falta de información de referencia
- Falta de planes de contingencia
- Aumento de la demanda
- Presiones mediáticas y políticas
- Barreras para el envío de materiales biológicos
- Espacio para la conservación de las muestras/cepas

**Best Practice Guidance:
Specimen and Specimen-Product
Storage and Retention**

Each laboratory should have in place a written plan for the retention of "Original Specimens," "Specimen Product (residues)," and "Specimens with Unusual Results." This is valuable to the laboratory so that specimens can be retained for repeat or additional testing when needed, for further investigation for public health purposes, for quality control purposes and new test validation. An inventory system of retained specimens and isolates should be in place for the biosafety and biosecurity of the laboratory. The lab must consider the needs of the patient, the storage capacity for the laboratory and the needs of the laboratory for development of future tests.

Before establishing a specimen and specimen product storage/retention plan it is important to consult the guidelines of your accrediting agency:

1. CLIA-Clinical Laboratory Improvement Act
2. CAP-College of American Pathologists
3. TJC-The Joint Commission
4. AABB-American Association of Blood Banks

The plan should be overseen by the designated "Curator." The plan must state how long and under what conditions specimens and/or their products are stored. The plan must differentiate between the "Original Specimen" (specified as a clinical source that is normally the original submission) and the "Specimen Product" (isolates obtained from culturing clinical specimens, DNA extracts, etc.) and "Specimens with Unusual Results." Always record the owner of the specimens and/or their products. The plan must call for the routine destruction of specimens and isolates that are no longer needed.

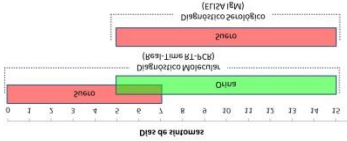
Stored samples should be monitored and not kept for longer than necessary since refrigerator and freezer space may be limited. Sample freeze/thaw cycles must be monitored, as samples may deteriorate with these conditions. Each laboratory section must also describe proper disposal of specimens including any treatment necessary prior to disposal (autoclaving, chemical inactivation, etc.). Laboratories should consider software options for curating specimens and/or their products. Chain of custody must be maintained for forensic specimens.

ASSOCIATION OF PUBLIC HEALTH LABORATORIES 1 Specimen Storage and Retention Guidelines

=> Pasar de un modelo reactivo a un modelo predictivo

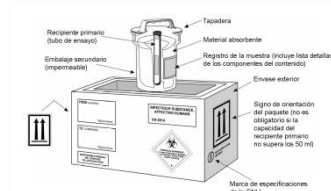
Preparativos ante emergencias:

Estandarización



- Tecnología

- Tipo de muestra
- Conservación de muestra
- Transporte de muestra
- Tipo de ensayo
- Equipamiento
- Insumos y Reactivos
- Materiales de referencia



- Implementación

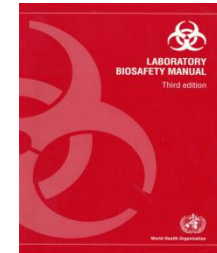
- Capacitación
- SoPs
- Calibración de equipo
- Interpretación
- Limitaciones
- CC, EED



- Algoritmos

- Secuenciales Vs simultáneo
- Singleplex Vs Multiplex
- Diferenciales

- Bioseguridad
- Biocustodia
- Mantenimiento
- Eliminación de residuos



Interpretación/Análisis/Información

ZIKAV un reto para la interpretación

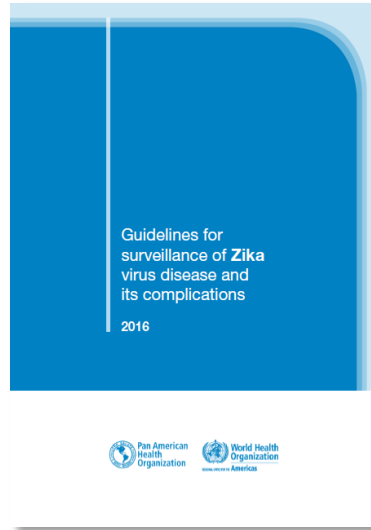
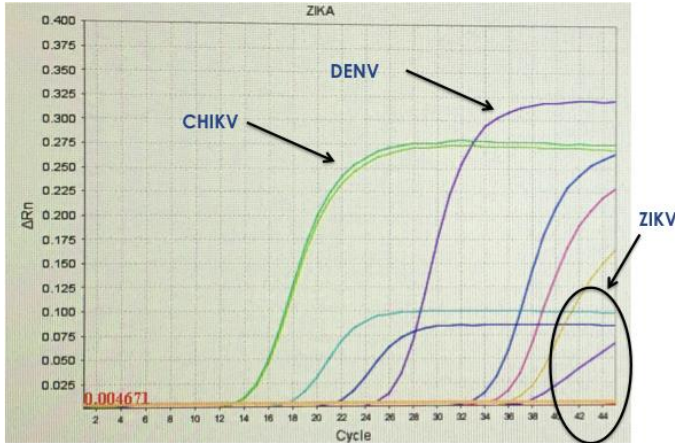


Table 1. IgG and IgM testing with heterologous flaviviruses of patients infected with ZIKV, Yap State, Micronesia, 2007*

Patient	Days after onset	IgG				IgM			
		ZIKV	ZIKV	DENV	YFV	JEV	MVEV	WNV	
Primary flavivirus ZIKV									
822a	5	1.5	23.2	1.3	1.4	1.7	1.1	-	
822b	10	1.2	39.5	1.2	1.0	2.4	1.2	-	
822c	24	3.3	13.1	2.7	0.63	1.8	1.3	-	
830a	2	1.1	1.3	4.4	0.48	4.4	2.9	-	
830b	21	1.8	16.3	1.9	0.63	1.3	1.6	-	
849a	3	1.5	4.5	0.92	0.95	1.2	0.66	-	
849b	18	3.0	18.2	2.2	1.0	2.7	1.5	-	
862a	6	1.9	25.4	1.7	1.1	1.8	1.0	-	
862b	20	2.6	15.4	2	1.1	2.3	1.1	Eq	

Table 2. Neutralization testing with heterologous flaviviruses of patients infected with ZIKV, Yap State, Micronesia, 2007*

Patient	Days after onset	PRNT ₅₀ titer									
		ZIKV	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4	JEV	YFV	WNV	SLEV	MVEV
Primary flavivirus ZIKV											
822a	5	320	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
822b	10	2,560	10	10	10	10	<10	<10	<10	<10	
822c	24	5,120	10	10	10	10	<10	<10	<10	<10	
830a	2	<10	<10	NT‡	NT	NT	NT	NT	NT	NT	
830b	21	2,560	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
849a	3	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
849b	18	10,240	<10	<10	<10	<10	20	<10	<10	<10	
862a	6	320	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
862b	20	2,560	10	10	<10	<10	<10	<10	10	<10	

Infeción primaria

Table 1. IgG and IgM testing with heterologous flaviviruses of patients infected with ZIKV, Yap State, Micronesia, 2007*

Patient	Days after onset	IgG				IgM			
		ZIKV	ZIKV	DENV	YFV	JEV	MVEV	WNV	
Secondary flavivirus ZIKV (probable)									
817a	1	5.9	1.4	1.7	0.8	1.7	0.7	-	
817b	19	5.7	8.1	5.1	2.1	1.7	1.0	-	
833a	1	3.4	1.7	3.7	1.0	2.8	1.3	-	
833b	19	8.2	3.1	2.3	0.9	2.5	1.3	-	
844a	2	3.8	3.8	6.8	2.0	21.5	0.7	-	
844b	16	8.5	12.7	14.9	7.0	42.9	1.6	-	
955a	1	5.0	1.8	3.7	1.0	3.4	2.4	Eq	
955b	14	26.6	10.9	3.4	0.8	1.7	4.0	Eq	
968a	1	4.0	1.7	1.3	0.6	1.2	1.2	-	
968b	3	12.3	20.4	2.9	0.8	0.9	2.0	-	
839a	3	1	0.92	3.4	0.7	2.7	2.1	-	
839b	20	4.9	17.2	2.2	2.1	1.9	1.8	-	
847a	5	0.9	0.94	4.1	4.1	2.3	1.3	-	
847b	8	14.1	21.5	1.4	3.3	1.1	2.6	-	

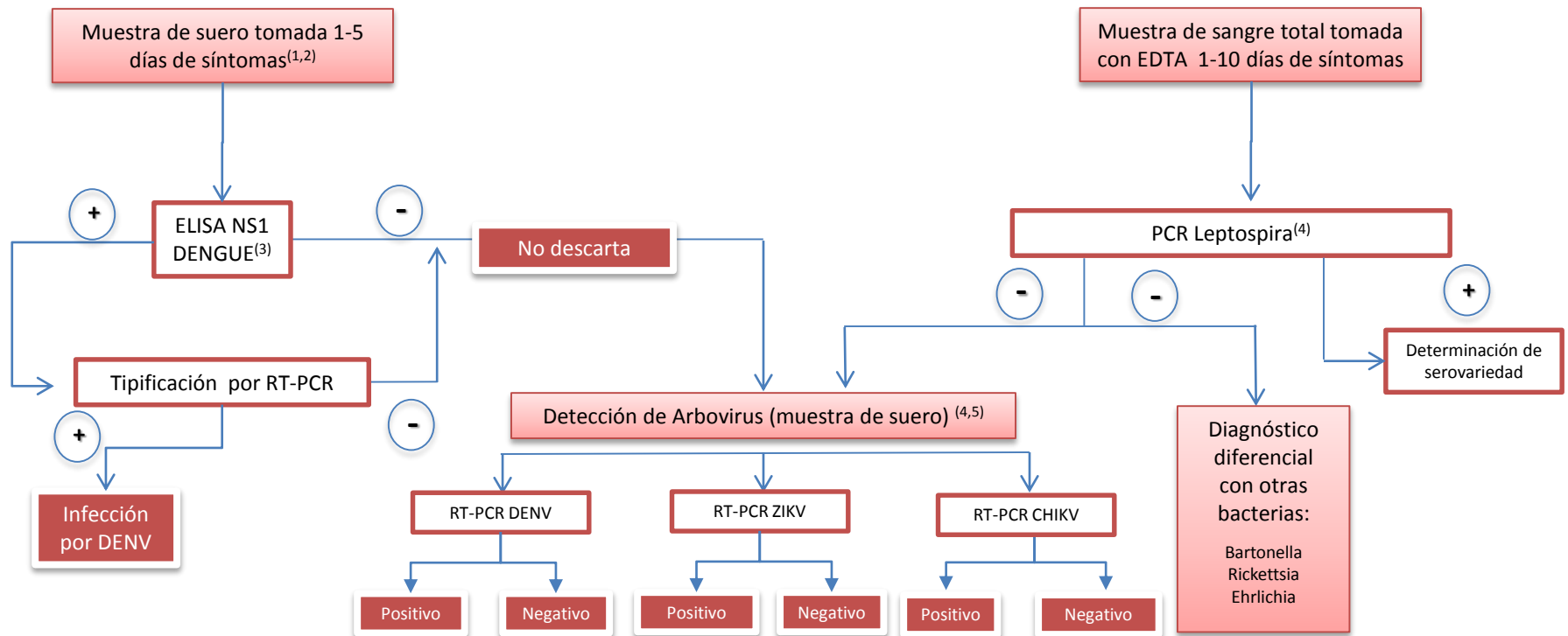
Table 2. Neutralization testing with heterologous flaviviruses of patients infected with ZIKV, Yap State, Micronesia, 2007*

Patient	Days after onset	PRNT ₅₀ titer									
		ZIKV	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4	JEV	YFV	WNV	SLEV	MVEV
Secondary flavivirus ZIKV (probable)											
817a	1	80	80	160	320	160	<10	<10	<10	40	40
817b	19	10,240	2,560	20,480	5,120	5,120	20	320	160	1,280	640
833a	1	160	320	80	40	20	<10	<10	<10	<10	<10
833b	19	81,920	20,480	5,120	5,120	1,280	<10	<10	80	320	320
844a	2	1,280	640	320	160	<10	<10	5	20	20	20
844b	16	10,240	40,960	10,240	5,120	1,280	5	<10	160	640	640
955a	1	40	1,280	640	160	320	<10	<10	<10	20	20
955b	14	163,840	81,920	20,480	10,240	5,120	10	<10	640	2,560	1,280
968a	1	80	320	320	80	40	<10	<10	<10	40	20
968b	3	10,240	640	640	160	160	<10	<10	10	40	20
839a	3	<10	<10	10	<10	<10	<10	40	<10	<10	<10
839b	20	10,240	40	320	80	80	<10	640	40	80	80
847a	5	<10	<10	<10	<10	<10	<10	640	<10	<10	<10
847b	8	2,560	40	320	160	40	<10	1,280	80	320	320

Infeción secundaria

Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la infección por arbovirus y leptospira en zonas de co-circulación documentada y en áreas de riesgo post-emergencia (Fenómeno de El Niño costero)

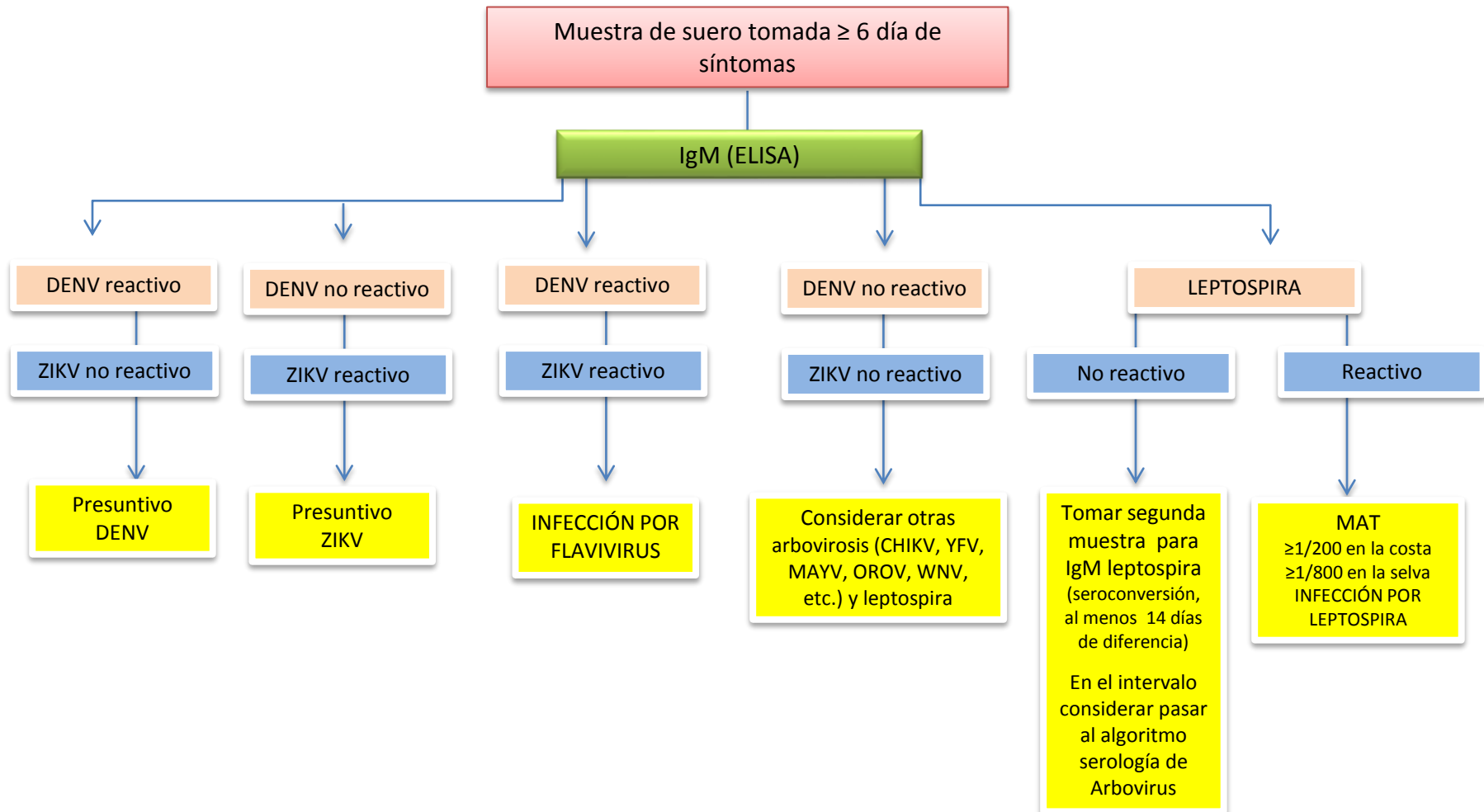
Algoritmo 1: paciente sospechoso en fase virémica o bacteriémica



- (1) Con esta muestra de suero se realizará la primera prueba ELISA IgM para Leptospirosis para detectar eventual seroconversión en una segunda muestra tomada con al menos 14 días de diferencia
- (2) Garantizar un volumen de muestra mínimo de 5ml para obtener 1ml de suero para arbovirus y 1ml de suero para leptospiras
- (3) Se ha demostrado que la sensibilidad puede variar según el serotipo viral (menor para DENV 4)
- (4) La detección molecular puede hacerse de manera secuencial (*singleplex*, empezando por el agente más probable según criterio clínico) o en paralelo (*multiplex*)
- (5) ZIKV puede ser detectado por PCR también en orina desde el día 1 y hasta el día 15 (en promedio) tras el inicio de los síntomas

Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la infección por arbovirus y leptospira en zonas de co-circulación documentada y en áreas de riesgo post-emergencia (Fenómeno de El Niño costero)

Algoritmo 2: Diagnóstico serológico



Preparación a nivel nacional para la respuesta:

Entrega de reactivos (WHO CC)

- Antígenos y conjugado (ELISA)
- Primers & sondas para PCR
- Control de calidad para PCR y ELISA (Incluyendo controles +)

EQAS-Arbovirus

- Panel PCR para ZikaV, ChikV, YF y Dengue (4 serotipos)
- 20 instituciones de 19 países

Capacitación



ICGES, Panamá 2014



INS, Lima, Perú 2014



IEC, Belém, Brasil, 2016



CNDR, Managua, Nicaragua, 2016



CARPHA, Trinidad & Tobago, 2016

PRINCIPALES CONCLUSIONES DE LA RELDA, 2017

Cambio en el escenario epidemiológico y climático, 2015-2016

- Emergencia de CHIKV y ZIKAV
- Reemergencia de FA
- Línea estratégica 4, CD 55.16: Establecimiento y fortalecimiento de la capacidad de RELDA **Red integrada y funcional** de laboratorios como componente esencial del Sistema Integrado de Gestión para la prevención y control de arbovirus.

Se acuerda:

- Realizar revisiones de la **capacidad técnica y de respuesta** de los laboratorios nacionales de salud pública ante emergencias
- Generar **guías técnicas** de laboratorio para arbovirus
- Ampliar el abanico diagnóstico para la detección de **arbovirus emergentes** (mayaro, oropouche, West Nile, etc...)
- **Capacitar** en detección y diagnóstico laboratorial de arbovirus emergentes
- Establecer y estimular la participación de los laboratorios en **programas de evaluación externa de la calidad**:
 - Detección molecular y serológica de arbovirus
 - Panel con un **grupo básico de pruebas y un panel opcional** para los laboratorios que lo soliciten
 - Panel básico contendría **zika, chikungunya y dengue**
 - Cada región consultada con respecto a la composición del panel opcional (**FA**, Otros?).
 - Formularios de consentimiento con respecto a la propiedad intelectual de los paneles
 - Formularios legales que indiquen que esas muestras están **libres de VIH, hepatitis y otras enfermedades infecciosas**
 - Retroalimentación de las **evaluaciones externas** y de las medidas correctivas
 - Se apoyará a los laboratorios en la **provisión de reactivos y controles**
- Estimular el desarrollo e implementación de **políticas de laboratorio en calidad y bioseguridad**
- Elaborar un programa global para la **validación de kits** comerciales e *in house* para los arbovirus

PRINCIPALES RECOMENDACIONES

DE LA RELDA, 2017

En el marco de una gestión integrada de las arbovirosis:

- Fortalecer las redes sub-regionales y nacionales utilizando la [plataforma RELDA](#)
 - Recurrir a [diagnósticos moleculares](#) cada vez más específicos sin dejar de utilizar las herramientas serológicas implementadas en la Región: DENV/CHIKV/ZIKV
 - Revisar los algoritmos de diagnóstico para [FA](#) y diferenciales
 - [Actualizar los protocolos y algoritmos](#) de laboratorio
 - Revisar las [definiciones de casos](#) incluyendo las nuevas pruebas de laboratorio
 - Incrementar y asegurar la capacidad de [diagnóstico diferencial](#):
 - Incluyendo otros eventos según el perfil epidemiológico del país: Leptospira, malaria, rickettsias, otros arbovirus, etc...
 - Investigación de las muestras negativas
- Generar mecanismos regulares y de emergencia sanitaria, para la compra y entrega de equipos e insumos esenciales:
 - [Facilitar el despacho aduanero](#) de reactivos y paneles de competencia (permisos de importación, trámites, etc.)
 - [Economía a escala](#): estandarizar tecnología, protocolos y reactivos (sensibilidad, especificidad)
 - [Facilitar el transporte y el intercambio de muestras](#) (incluye Ag y paneles de control)
- [Capacitar](#) en:
 - Secuenciación genética y correlaciones clínicas observadas en cada región
 - Capacitación virológica-entomológica, bioinformática, vigilancia entomo-virológica
 - Manejo clínico para la selección y recolección de muestras, cultivo celular y aislamiento viral, entre otros
 - Gestión de calidad, bioseguridad, transporte de muestras
- Formular mecanismos para:
 - Mejorar la [difusión y el análisis de los datos](#) obtenidos en los países
 - Fortalecer el proceso de reporte y definir herramientas para el informe integrado
 - El diseño y la realización de la [investigación operativa](#)

EXPECTATIVAS

Grupo A - Laboratorio

- Compartir **experiencias y avances**
- **Estandarizar** algoritmos y SoPs
- Promover la **investigación operativa**:
 - Proyectos multicentricos
 - Validación de nuevas tecnologías
 - Publicación científica
- Discutir sobre el **acceso a reactivos esenciales**
- Facilitar el **intercambio de materiales biológicos**
- Promover las **capacitaciones** en cascada
- Consolidar las **alianzas**, ampliar la Red
- Fomentar la cooperación Sur - Sur