



Subsecretaría de Salud Pública
 División Planificación Sanitaria
 Departamento de Epidemiología



SLS/CPZ
 GABINETE

2172

Ord. NºB51

Mat. : Refuerzo de vigilancia de enfermedades entéricas.

Santiago, - 8 JUL, 2016

De : Subsecretario de Salud Pública
 Subsecretaría de Redes Asistenciales

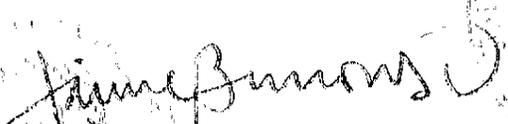
A : Director Servicio de Salud de Copiapó

Como es de su conocimiento, el Ministerio de Salud como respuesta de Salud Pública ante el fenómeno hidrometeorológico que afectó a la región de Atacama, instaló desde julio a octubre del año 2015, un equipo de PCR rápido en el Hospital San José del Carmen de Copiapó, con el objetivo de identificar agentes entéricos.

En este contexto, de los 53 exámenes solicitados, 18 resultaron negativos y 35 positivos, observándose un elevado número de positividad para las categorías de E. coli diarreogénicas, se adjunta el informe de la experiencia.

Solicito a usted, dar difusión a este documento y agradecer a todo el equipo de salud que fue parte de esta experiencia.

Sin otro particular, saluda atentamente.


Dr. Jaime Burrows Oyarzún
 Subsecretario de Salud Pública


Dra. Gisele Alarcón Rojas
 Subsecretaria de Redes Asistenciales

Distribución

- SEREMI Salud Atacama
- Encargados de Epidemiología SEREMI Atacama
- Director Servicio de Salud de Copiapó
- Director Hospital San José del Carmen de Copiapó
- Director Instituto de Salud Pública
- Subsecretaría de Salud Pública
- Subsecretaría de Redes Asistenciales
- Jefa Gabinete Subsecretaria de Salud Pública
- Jefe Gabinete Subsecretaria de Redes Asistenciales
- División de Planificación Sanitaria
- División de Gestión de Redes Asistenciales
- Departamento de Epidemiología
- Oficina de Partes



**PANEL FILMARRAY GI® EN LA DETECCIÓN DE PATÓGENOS ENTÉRICOS EN DEPOSICIONES:
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL REGIONAL SAN JOSÉ DEL CARMEN DE COPIAPÓ, REGIÓN DE
ATACAMA, 2015.**

Carolina Poulain, Tonya Chandía, José Fuenzalida, Sergio Loayza.

1. *Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria Departamento de Epidemiología.*
2. *Secretaría Regional Ministerial de Salud Atacama. Unidad de Epidemiología.*
3. *Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó, Región de Atacama. Jefe de Laboratorio.*

Antecedentes

Las infecciones gastrointestinales continúan siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo e industrializados, afectando a millones de personas cada año (1). Esta situación se ve agravada por la aparición de brotes epidémicos que modifican el escenario epidemiológico. Los brotes pueden aparecer frente a desastres naturales, en los que existe un riesgo potencial de aumento de enfermedades infecciosas de transmisión entérica debido a la falta de agua, contaminación del agua de consumo o contaminación de alimentos, entre otras causas.

En marzo del año 2015, ocurrió una emergencia hidrometeorológica que afectó a las regiones de Antofagasta y Atacama. Por esta razón, el Ministerio de Salud, que tiene entre sus funciones, evaluar el riesgo de la población y efectuar las medidas de control, en el mes de julio, instaló un equipo de PCR rápido para identificar agentes entéricos en el Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó de la región de Atacama.

Este establecimiento, luego de la capacitación al personal de salud, inició la toma de muestras para análisis por PCR rápido en abril del año 2015.

El objetivo de este informe es describir los resultados del uso del panel Filmarray GI® en la detección de patógenos entéricos en deposiciones de pacientes del Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó, de la región de Atacama.

Método

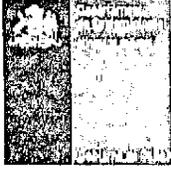
Se realizó un estudio observacional y transversal de los resultados obtenidos de las muestras de deposición que se analizaron por panel Filmarray GI® en pacientes que consultaron en el Hospital Regional San José del Carmen y casos asociados a brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) de importancia en Salud Pública durante los meses de junio a septiembre del año 2015 del 2016.

Definición de caso Se establecieron definiciones de caso para la toma de muestra, que son las siguientes:

Caso de diarrea: todo menor de 5 años (desde 0 hasta 4 años, 11 meses y 29 días), que presente tres o más evacuaciones de heces líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas, con persistencia del cuadro de hasta 14 días de duración.

Brote de ETA de importancia en Salud Pública: situación en la cual dos o más personas presentan sintomatología similar, de manifestación súbita caracterizada por vómitos, diarrea, fiebre, dolor abdominal, cefalea, pudiendo además presentar reacciones alérgicas, deshidratación, síntomas neurológicos y otras complicaciones, después de ingerir alimentos o agua del mismo origen y donde la evidencia epidemiológica o el análisis de laboratorio implica a estos alimentos y/o agua como vehículo de la misma.

Criterios de inclusión: conglomerado de 10 o más casos, brotes con casos fallecidos, brote institucional, importancia mediática (prensa, priorización por autoridades) y/o sospecha de un agente viral o del agua como mecanismo de transmisión.



Caso sospechoso de cólera, diarrea acuosa aguda, con o sin vómitos, en cualquier paciente.

Análisis de la información. Se registraron los resultados de las muestras analizadas en una hoja de cálculo Excel, realizándose un análisis descriptivo de estos datos.

Estudio de las muestras A cada una de las muestras tomadas se les realizó estudio viral, bacteriano y parasitológico, utilizando el panel Filmarray GI® (BioFire, Inc., Salt Lake City, UT), que permite, en una sola reacción, la detección de 23 patógenos entéricos: virales (Adenovirus F40/41, Astrovirus, Norovirus GI/GII, Rotavirus A, Sapovirus I, II, IV and V), bacterianos como: *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp., *Escherichia coli* (*E. coli*) enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) y *E. coli* enteroinvasora (EIEC), y los parásitos (*Cryptosporidium*, *Cyclospora cayatanensis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*). Esta técnica integra la extracción y purificación de ácidos nucleicos de la muestra, la amplificación por reacción de polimerasa en cadena, y detección de las regiones génicas amplificadas. El proceso completo entrega resultados en un alrededor de una hora (1).

Resultados

Se analizó un total de 53 muestras, del total de exámenes solicitados, 18 (34,0%) resultaron negativos y 35 positivos (66,0%; Figura 1). De las 35 muestras positivas, en 20 (57,1%), 8 (22,9%), 4 (11,4%), 2 (5,7%) y 1 (2,9%) resultaron ser positivas para uno, dos, tres, cuatro y cinco patógenos, respectivamente (Figura 2). La Tabla 1 detalla el total de patógenos detectados en las muestras positivas, la mayor detección de patógenos se encontró en los grupos de 1 a 4 años (n=18) y 5 a 14 años (n=18), seguido del grupo de 15 a 44 (n=15), mayores de 65 años (n=5) y 45 a 64 años (n=2), sin muestras positivas en menores de 1 año. Destaca una elevada detección de EPEC, norovirus GI/GII y *G. lamblia* para los patógenos bacterianos, virales y parasitarios, respectivamente. Con respecto a la co-infección, todos los microorganismos, salvo *V. cholerae*, se encontraron asociados a otros patógenos, en proporciones desde 16,7% (*Clostridium difficile*) a 100% (*P. shigelloides*, ETEC, EIEC, *G. lamblia*, Sapovirus; Figura 3)

Discusión

A pesar del desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas altamente sensibles y fáciles de realizar, el diagnóstico etiológico de las diarreas continúa siendo un desafío. En el caso del panel Filmarray GI®, se pueden detectar múltiples patógenos en una sola muestra, en un corto periodo de tiempo. Sin embargo, la obtención de positividad a más de un agente, plantea nuevos desafíos en la interpretación de los resultados a nivel diagnóstico y epidemiológico, proyectando la necesidad de tener nueva mirada frente a los "patógenos diarreicos".

El uso de este equipo en el Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó permitió pesquisar agentes causales de origen microbiológico, viral y/o parasitaria de pacientes que cursan con síndrome diarreico agudo en un breve plazo y la posibilidad de reconocer eficientemente agentes causales de brotes epidémicos de naturaleza gastrointestinal. Es así que, el 42,8% de las muestras resultaron positivas a más de un patógeno y destaca en las muestras analizadas, el elevado número de muestras positivas para la categoría de *E. coli* diarreogénicas. De las 58 detecciones positivas, en 24 se detectaron *E. coli* diarreogénicas, en su mayoría asociado a co-infecciones, con alto número de detecciones positivas para las categorías EPEC y EAEC. Estos resultados, son similares a lo publicado en estudios nacionales (1) e internacionales (2), y en el futuro, se pueden implementar estudios epidemiológicos, destinados a establecer la frecuencia de estos patógenos, para diseñar estrategias que permitan su manejo y control

De no haber contado con esa tecnología, el diagnóstico en el nivel local de Norovirus y Astrovirus no se hubiese realizado, como tampoco el de los *coli* diarreogénicas. Por otra parte, con respecto al tiempo de análisis, los resultados de esta técnica se obtienen en una hora, a diferencia de los cultivos tradicionales, en que la obtención



del resultado es en 24-72 horas (1), pudiendo dificultar el apoyo en el diagnóstico, lo que es fundamental en periodos posteriores a eventos como el ocurrido en Atacama.

Dentro del equipo del hospital, se sospechaba la posibilidad de aumentar la pesquisa de *Campylobacter* a través de esta tecnología, y así se demostró al identificarse este agente en 11 determinaciones. Estos resultados, se compararon con la técnica microscópica (tinción VB) utilizada de rutina, encontrándose una buena correlación

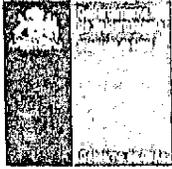
La desventaja de la metodología está en la coexistencia de patógenos que hace difícil determinar el agente causal de la diarrea, pero el hallazgo debe ser interpretado en el contexto clínico y epidemiológico. Como ocurrió en un caso en que se identificó *Vibrio cholerae*, tomándose una segunda muestra que resultó negativa, sin lograrse aislar cepa de este agente en dos muestras de coprocultivo, por lo que no fue posible el envío de la cepa al Instituto de Salud Pública (ISP) para confirmación o descarte. Esto es una limitación para la investigación epidemiológica, sin embargo, se debe tener presente que un resultado positivo en una prueba de detección molecular de screening como la del Filmarray, debe ser siempre interpretado de acuerdo a las características clínicas del paciente y a la epidemiología imperante, en especial si es un patógeno inusual o de baja frecuencia. El Filmarray solo permite la detección de *Vibrio* spp. y *Vibrio cholerae* sin seroagrupar, por lo tanto, no es capaz de diagnosticar cólera (cepa toxigénica), por la cual, un resultado positivo para esta bacteria debe confirmarse con cultivo y caracterización bacteriana en el ISP. Existe poca experiencia en la literatura de este equipo con diagnóstico de *Vibrio cholerae* y en el país en el uso de esta tecnología. En este caso, la falta de correlación en el resultado de dos muestras tomadas en las primeras horas de evolución, en el contexto de sospecha de una enfermedad caracterizada por la alta carga bacteriana en las deposiciones, indica inconsistencia del primer resultado positivo, lo que, sumado a las características clínicas y epidemiológicas del caso, podría indicar que este hallazgo inicial, correspondería a un falso positivo.

El equipo pudo ser usado las 24 horas, por todos los profesionales Tecnólogos Médicos de la Unidad de Laboratorio del establecimiento, quienes se capacitaron en su manejo y lo operaron sin inconvenientes, dado que, esta tecnología molecular es de fácil y rápida implementación en casos de desastres o emergencias sanitarias, sin tener que recurrir a una infraestructura sofisticada y a profesionales con conocimientos específicos en la materia, a lo que se suma que el equipo no requiere gran espacio físico, ni condiciones especiales para su implementación.

Este trabajo muestra la experiencia del uso del panel Filmarray GI® como herramienta para la detección de patógenos entéricos en una región del norte de Chile, luego de una emergencia, donde destaca un alto porcentaje de muestras positivas para un microorganismo y de ellas, un alto número con co-detección de patógenos. El uso de este tipo de técnicas, permitirá incrementar el diagnóstico etiológico de las diarreas, y eventualmente, poder aplicar las medidas de prevención y control en la población.

Referencias

- 1 Farfán, M., Piemonte, P., Labra, Y., Henríquez, J., Candia, E., Torres, J. Panel Filmarray GI® en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar. Rev. Chilena Infectol 2016; 33(1) 89-91.
- 2 Buss S N, Leber A, Chapin K, Fey P D, Bankowski M J, Jones M K, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. J Clin Microbiol 2015, 53 915-25
3. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología. Guía de vigilancia Epidemiológica en Emergencias y Desastres.



Tablas

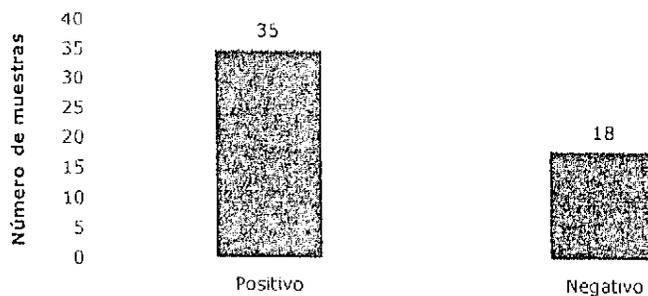
Tabla 1: Número de muestras analizadas por el panel Filmarray GI®, según patógeno entérico detectado y grupo etario. Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó, año 2015.

Patógeno	Total	Co-infección	Número de muestras positivas por grupo etario					
			<1 año	1 a 4	5 a 14	15 a 44	45 a 64	>65
Bacterias								
<i>Campylobacter</i>	11	8	0	2	5	4	0	0
<i>C. difficile</i>	6	1	0	2	0	1	0	3
<i>P. shigelloides</i>	1	1	0	0	0	1	0	0
<i>Salmonella spp.</i>	2	1	0	0	1	1	0	0
<i>Y. enterocolitica</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Vibrio spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>V. cholerae</i>	1	0	0	0	0	0	0	1
Entemagregativa <i>E. coli</i> (EAEC)	8	7	0	3	3	1	1	0
Enteropatógena <i>E. coli</i> (EPEC)	12	10	0	4	4	3	0	1
Enterotoxigénica <i>E. coli</i> (ETEC)	2	2	0	0	0	2	0	0
Productora de toxina Shiga <i>E. coli</i> (STEC)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Shigella</i> /Enteroinvasiva <i>E. coli</i> (EIEC)	2	2	0	1	1	0	0	0
Parásitos								
<i>Cryptosporidium spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. cayetanensis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. histolytica</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>G. lamblia</i>	2	2	0	1	1	0	0	0
Virus								
Adenovirus 40/41	0	0	0	0	0	0	0	0
Astrovirus	4	2	0	2	1	1	0	0
Norovirus GI/GII	6	2	0	2	2	1	1	0
Rotavirus A	0	0	0	0	0	0	0	0
Sapovirus	1	1	0	1	0	0	0	0
Total	58	39	0	18	18	15	2	5

Fuente: Laboratorio del Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó.

Figuras

Figura 1: Número de muestras con detección de enteropatógenos mediante Filmarray. Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó, año 2015.



Fuente: Laboratorio del Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó.

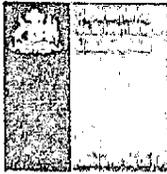
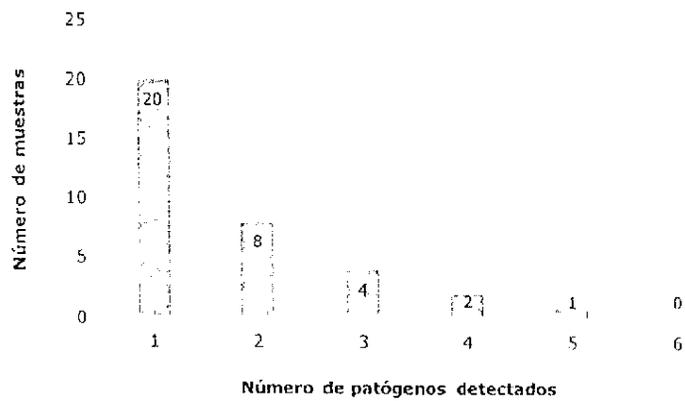
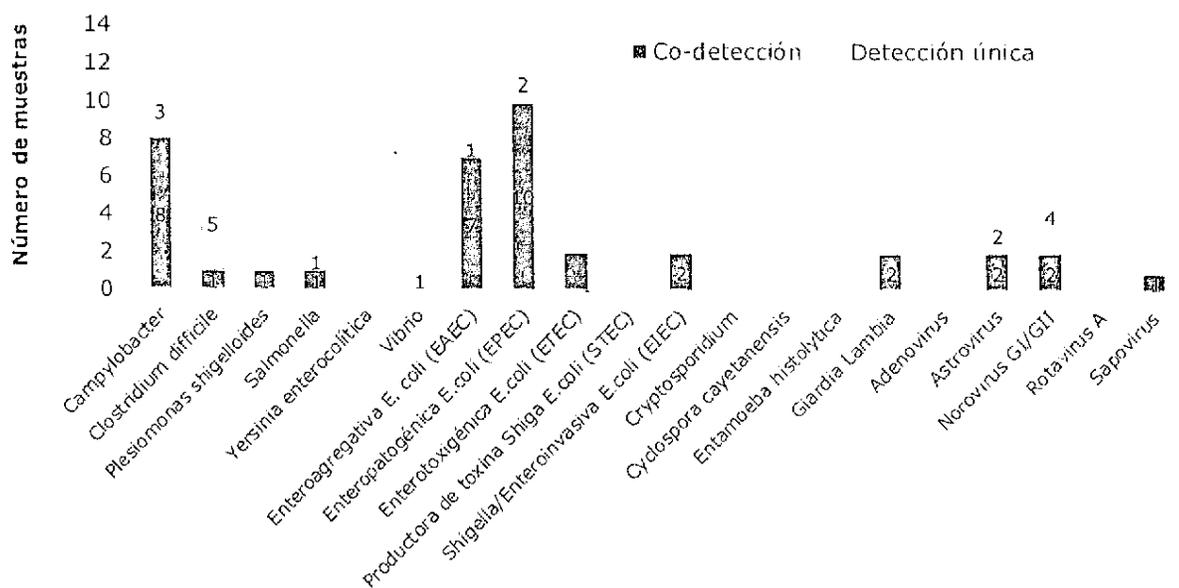


Figura 2: Número de muestras con co-detección de enteropatógenos mediante Filmarray. Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó, año 2015.



Fuente: Laboratorio del Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó.

Figura 3: Número de muestras con detección única y co-detección, según enteropatógenos detectado mediante Filmarray. Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó, año 2015.



Fuente: Laboratorio del Hospital Regional San José del Carmen de Copiapó.

