

Vigilancia epidemiológica de la leishmaniasis. Aportación de un sistema de registro de dispensación de Glucantime® en farmacias durante 10 años

Juan B Bellido-Blasco¹

Rosa Valverde-Roig²

Alberto Arnedo-Pena¹

Concha Herrero-Carot¹

Francisco González-Morán¹

Lourdes Safont-Asuara¹

¹Sección de Epidemiología

²Sección de Ordenación Sanitaria. Dirección Territorial de Sanidad de Castellón

Resumen

Fundamentos: Existe una subnotificación de los casos de leishmaniasis en las estadísticas oficiales. El Glucantime® es un fármaco específica para la leishmaniasis. Se pretende mejorar la identificación de casos de leishmaniasis mediante un Registro de Dispensación de Glucantime en Farmacias (RDGF).

Métodos: Durante 10 años se ha obtenido información de las ventas de Glucantime en farmacias, en un área de Castellón, para identificar casos no declarados al Sistema de Vigilancia Epidemiológica tradicional (SVE-t). Se ha calculado el rendimiento del Registro, la aportación de casos al SVE y la incidencia mediante el procedimiento de captura-recaptura.

Resultados: En ese periodo fueron dispensados 10000 ampollas de Glucantime. La mayor parte después de 1996 y para uso veterinario, a pesar de tratarse de la presentación para uso humano. El rendimiento fue de 46 consultas a farmacias por caso nuevo detectado. La aportación fue del 26% (6/23) y la incidencia estimada triplicó a la declarada en el área de cobertura

Conclusiones: El Registro puede paliar la subnotificación de casos en el SVE, pero no esta exento de dificultades. La mayor parte de ventas del fármaco de uso humano se destina a uso veterinario, disminuyendo el rendimiento del RDGF. Se debería investigar las causas del incremento del uso de Glucantime en perros en los últimos años.

Palabras clave: Leishmaniasis. Glucantime. Vigilancia epidemiológica.

Summary

Background: It is known that cases of leishmaniasis are underreported in health statistics. Glucantime is specific for treatment of leishmaniasis. Our aim was to improve the Epidemiological Surveillance System (ESS) tracing back to cases from the sales of Glucantime in pharmacies.

Methods: During 10 years we got and registered the sales of Glucantime in pharmacies of an area of Castellón (Spain), in order to identify ESS non-reported cases. We obtain the performance of the Glucantime Register (GR), the percent of cases identified by the GR and the estimated incidence by capture-recapture method (ESS vs GR).

Results: In this period 10000 vials of Glucantime were distributed in the area. The majority after 1996 and were for veterinarian use, in spite of it were the form for human use. The performance was 46 contacts with pharmacies for each non-reported case. The GR contribution was 26% (6/23) and estimated leishmaniasis incidence 71 cases versus 23 notifies in the area.

Conclusion: The GR may improve the ESS, but there are some problems. The veterinarian use of human-Glucantime reduces the performance of the GR. The dramatic increment of the use of human-Glucantime for dogs should be investigated.

Key words: Leishmaniasis. Glucantime. Epidemiological-Surveillance.

Introducción

Históricamente, en España había altas tasas de mortalidad y morbilidad de leishmaniasis que fueron disminuyendo hasta alcanzar un situación hipoendémica, con mayor incidencia en algunas regiones de la cuenca Mediterránea^{1,2}. Sobre este patrón, sin embargo, ha cobrado importancia la infección mixta de *Leishmania* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente en los países del sudoeste de Europa, donde la OMS la considera como "enfermedad emergente"³. De estos países, España es el que mayor número de casos registra⁴ con tendencia a aumentar. Por otra parte, uno de los problemas no resueltos es la subnotificación de casos de leishmaniasis, incluso en países desarrollados⁵.

Desde 1982 en que la leishmaniasis es enfermedad de declaración obligatoria (EDO), Castellón ha venido presentando frecuentemente tasas de morbilidad superiores a la media nacional (Tabla 1). En estudios previos locales se ha determinado la prevalencia de la infección canina y se ha constatado la presencia del vector (*P. Perniciosus* principalmente) en nuestra provincia^{6,7}.

Correspondencia:

Dr. Juan B. Bellido Blasco.

Sección de

Epidemiología

Centro de Salud

Pública de Castellón

Avda del Mar 12

12003 Castellón

E-mail:

juan.bellido@sanidad.m400.gva.es

Año	España		C. Valenciana		Castellón	
	Casos	Tasa	Casos	Tasa	Casos	Tasa
1982	44	0,12	6	0,15	3	0,70
1983	74	0,19	15	0,32	1	0,23
1984	82	0,21	14	0,30	3	0,69
1985	118	0,31	8	0,21	0	0
1986	98	0,25	22	0,55	3	0,69
1987	98	0,25	15	0,37	4	0,91
1988	100	0,26	17	0,41	6	1,36
1989	88	0,23	38	0,91	7	1,58
1990	122	0,31	26	0,60	2	0,45
1991	93	0,24	17	0,44	1	0,22
1992	120	0,31	23	0,60	4	0,89
1993	90	0,23	24	0,62	1	0,22
1994	94	0,24	26	0,67	2	0,44
1995	89	0,23	19	0,49	5	1,10
1996	73	0,18	11	0,29	1	0,22
1997	93**	0,24	15	0,39	2	0,44
1998	92**	0,23	19	0,49	3	0,65
1999	66**	0,17	26	0,65	6	1,30
2000	ND		ND		4(*)	

ND = no disponible

(*) datos hasta junio de 2000

(**) datos facilitados por el Centro Nacional de Epidemiología, correspondientes al período posterior a la modificación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica por el RD 2210/1995 (BOE 24.01.96). En 1998 y 1999 no incluye a Galicia, País Vasco, Castilla la Mancha y Asturias (regiones con escasa o nula incidencia en años anteriores).

Tabla 1.
Leishmaniasis. Casos y tasas por 100.000 habitantes en España, Comunidad Valenciana y provincia de Castellón desde 1982 hasta abril de 2000.
Fuente: Boletín Epidemiológico Semanal, Centro Nacional de Epidemiología, y registros de Enfermedades de Declaración Obligatoria de las unidades de epidemiología de la Comunidad Valenciana (página web) y Castellón

Con el fin de mejorar el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) en Castellón, se ha intentado identificar casos no declarados a partir del registro de las ventas de medicamentos en farmacias. Para ello se escogió el antimonio de meglumina (Glucantime® en su presentación comercial autorizada en España) que tiene como única indicación terapéutica el tratamiento de la leishmaniasis. Este trabajo es el resultado de 10 años de funcionamiento de lo que se denominó Registro de Dispensación de Glucantime en Farmacias (RDGF). Hasta donde sabemos, no se ha intentado antes este procedimiento para complementar el SVE tradicional (SVE-t) de la leishmaniasis.

Población y métodos

Población y área de cobertura del Registro

Castellón (456.000 habitantes) es la provincia más septentrional de la Comunidad Valenciana, tiene 135 municipios y 270 farmacias. En abril de 1990 se estableció el Registro de Dispensación de Glucantime en Farmacias. Aquí se presentan los resultados correspondientes hasta marzo de 2000 (10 años).

El suministro a las farmacias dependía en 1990 de dos almacenes distribuidores de medicamentos (A y B) con delegación o sede en esta provincia y, en menor grado, de otros de provincias colindantes. Desde 1996 han habido tres almacenes con implantación provincial (distribuidor C). Se escogió el almacén distribuidor más importante (A) que cubre la mayor parte de farmacias. Atiende regularmente a 179 farmacias de las 205 que hay en los 57 municipios de su zona de distribución. Estos municipios suman el 87,3% de la población provincial (398.000 h). De los otros centros distribuidores y del propio laboratorio fabricante se ha obtenido información retrospectiva para verificar la dispensación y las ventas de Glucantime® en los últimos años.

Funcionamiento

El RDGF ha recibido información mensual del número de envases de Glucantime® para uso humano dispensados en cada farmacia. Después, se establecía contacto escrito o telefónico con la farmacia que lo había dispensado y se solicitaban los datos del médico que había realizado la prescripción y/o del enfermo. Cuando el caso así identificado no estaba notificado por la vía del SVE-t, se realizaba la encuesta epidemiológica y se incluía en la notificación de las EDO. Con esta información, se ha calculado el ren-

dimiento del Registro: número de contactos con las farmacias para detectar un caso no identificado por el SVE-t.

Casos identificados por el RDGF. Incidencia

En primer lugar, se ha calculado aportación porcentual que el RDGF ha tenido al SVE durante el periodo contemplado aquí. Para la comparación entre características de los casos identificados exclusivamente por el RDGF y por SVE-t, se ha utilizado la *t* de Student o el test de Fisher según el tipo de variable. En segundo lugar, se ha estimado la incidencia real considerando el RDGF y el tradicional de las EDO como sistemas de información independientes y se ha utilizado el procedimiento de captura-recaptura incluido en el paquete informático Epi Info v6.04[®]. Para esto último se ha excluido el año 1997 en el que, por razones diversas, se recibió la información de 8 meses con una demora excesiva que impidió la búsqueda activa de los casos.

De manera accesoria se recuperó información de las altas hospitalarias del Hospital General de Castellón desde 1994 para determinar los casos de leishmaniasis del área de cobertura del RDGF y no declarados por ninguna vía.

Resultados

Respuesta y funcionamiento del RDGF

Sólo hubo 5 meses (4,2%) sin datos (1 en 1995, 1996 y 1998 y 2 en 1999). Durante todo el periodo se dispensaron 1000 envases de uso humano (10 ampollas de 5 ml cada envase=10.000 ampollas). Por razones diversas no se solicitó información sobre 150 de estos envases (15%, sobre todo en 8 meses de 1997), quedando 850 sobre los que se intentó obtener respuesta. En la Figura 1 se representan los envases dispensados durante los diez años del registro. Se distinguieron claramente dos periodos. Uno, hasta 1996, en el que las ventas son escasas; y otro posterior en el que se aprecia un incremento sostenido muy notable.

Se establecieron 277 contactos con las farmacias, y se obtuvo respuesta en 201 ocasiones (73 %), que correspondieron a 648 envases (76 %). De todos esos 201 contactos, sólo se obtuvieron resultados positivos en nueve ocasiones, que correspondieron a medicación para siete enfermos, seis de ellos no declarados al SVE-t. El resto (192 contactos, 639 en-

vases), siempre resultaron ser medicaciones para "uso humano" destinada a tratamiento de perros supuestamente enfermos. El rendimiento fue, por tanto, de 46 contactos con farmacias por cada caso humano nuevo (277 contactos / 6 casos).

Por otra parte, el pequeño distribuidor (B) no registró ventas o sólo excepcionalmente hasta entrado el año 2000 (cero en 1999 y 70 unidades hasta junio de 2000). Las ventas del distribuidor C fueron pocas: 0, 13, 4, 19 y 39 para 1996, 1997, 1998, 1999 y 2000 (junio).

Casos indentificados por el RDGF. Incidencia

Durante los diez años de este estudio se han notificado en total 32 casos en la provincia de Castellón (tabla 1); 18 fueron casos de leishmaniasis cutánea (LC) y 14 visceral (LV); 22 (69%) del sexo masculino; cinco (16%) fueron VIH +; las edades estuvieron comprendidas entre los 9 meses y 84 años.

Restringiendo los datos de incidencia de leishmaniasis al área de cobertura del RDGF el número de casos total fue de 26, y excluyendo el año 1997, con poca actividad del RDGF, 23 casos. Seis casos fueron identificados exclusivamente a partir del RDGF, y uno por el SVE-t también. Porcentualmente ello supone un 26.1% (6/23) de casos aportados por el RDGF. La estimación mediante el procedimiento captura-recaptura para el periodo más restrictivo en el área de cobertura, resulta de 71 casos (IC_{95%} 4-138) en lugar de los 23 identificados.

Los características de los casos de ambos sistemas se muestran en la Tabla 2. Cabe destacar que todos los casos en menores de 14 años pertenecen al SVE-t. En otras variables no encontramos diferencias, aunque 3 (2 LC y 1 LV) de los 6 casos del RDGF son del sistema sanitario privado, lo que en el SVE-t es la excepción. Entre las altas hospitalarias del periodo 1994-2000 había 4 casos (2 VIH+) no identificados por otra vía.

Discusión

Dos hechos han quedado patentes en este estudio. Uno, la subnotificación existente en el SVE-t, que se puede paliar mediante el RDGF. Otro, el aumento notabilísimo de las ventas de Glucantime®, con desvío del uso para el que se fabrica (uso humano utilizado para uso veterinario).

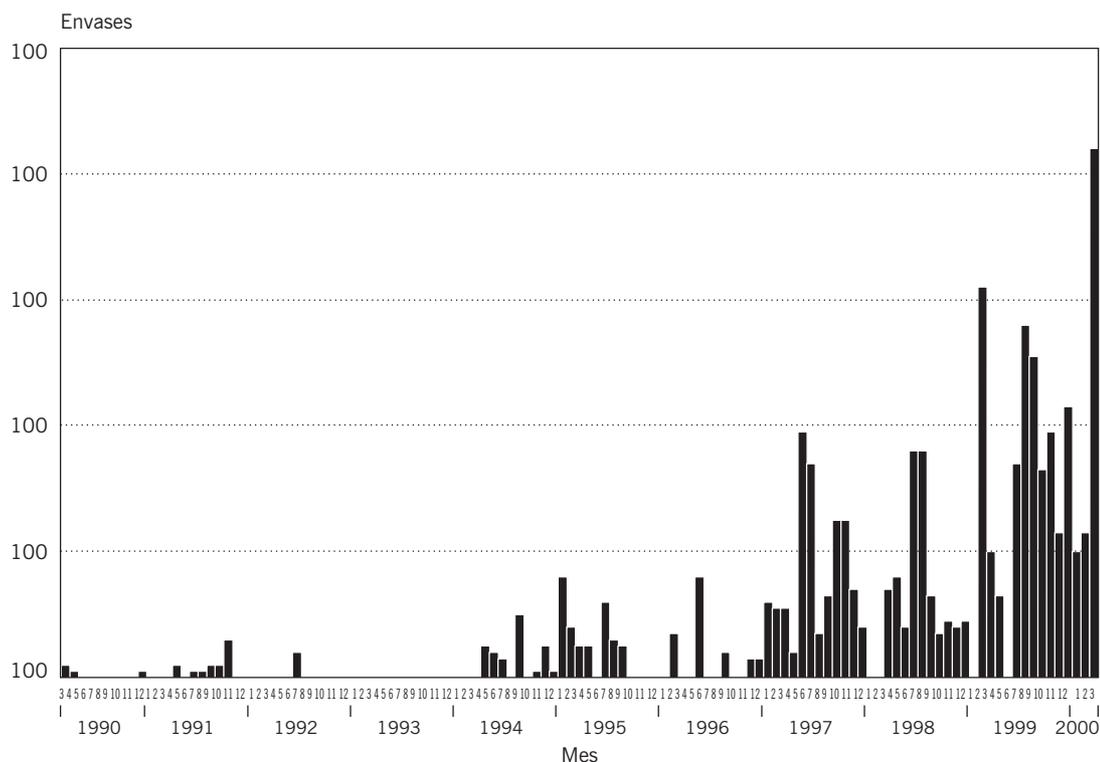


Figura 1. Representación temporal (mensual) de la dispensación envases de Glucantime® en su presentación para uso humano durante 10 años en el área de estudio de Castellón. Cada envase contiene 10 ampollas de 5 ml.

	SVE-t*	RDGF**	Valor p
Número	26	6	
Edad (media)	31,7 años	51,5 años	0,09
Edad (rango)	9 meses- 84 años	25-65 años	
% menores de 14 años	38,5	0	0,08
% sexo masculino	65,4	83,3	0,64
% forma visceral	42,3	50	0,54
% HIV +	15,4	16,7	0,67

*SVE-t= Sistema de Vigilancia Epidemiológica tradicional

**RDGF= Registro de Dispensación de Glucantime en Farmacias

Tabla 2. Características de los casos de leishmaniasis identificados a través del RDGF frente a los del SVE-t. Castellón, abril de 1990-marzo de 2000

En cuanto a la subnotificación, parece que en nuestra área no afecta a casos infantiles, pero sí a las dos formas de leishmaniasis (LV y LC) e incluso a casos positivos a VIH. En cuanto al uso desviado del Glucantime®, supone una seria interferencia en el RDGF porque multiplica los contactos infructuosos con las farmacias y dificulta la viabilidad del registro en la práctica (hay un exceso de “ruido” en el sistema). También plantea la importante cuestión sobre si ello está reflejando un aumento real y

proporcional de leishmaniasis en el reservorio canino desde 1996. Además un cómputo de la dispensación de la forma veterinaria del medicamento indica que no ha habido disminución de ventas en este periodo, sino todo lo contrario (datos no mostrados).

Aunque existen estudios de farmacoepidemiología, por ejemplo a partir de las prescripciones de medicamentos en población infantil⁹, o de fármacos es-

pecíficos¹⁰, no hemos encontrado antecedentes con los que poder comparar resultados de un registro similar para leishmaniasis.

Nuestro estudio se ve limitado por la pequeña magnitud de las cifras manejadas, que se traducen en estimaciones imprecisas de la incidencia y escasa potencia en las pruebas estadísticas. Además, en algunos meses no se pudo investigar el destino de las ventas. Pero es indudable que hay un relativamente elevado porcentaje de casos no declarados al SVEt que pueden ser identificados por el registro. Por otro lado, resulta bastante difícil establecer la cobertura poblacional de un registro de éstas características, en el que coexisten en un área farmacias que se suministran de diferentes almacenes. No obstante, en nuestro caso, parece evidente que el distribuidor que sistemáticamente aportó información mensual ha cubierto las ventas del área en su práctica totalidad. Cosa que cambia a partir del inicio del año 2000 en que los almacenes B y C tienen una cuota de mercado en aumento. El suministro a los municipios limítrofes con otras provincias es un problema añadido, diferente en cada enclave.

Además es verdad que el tratamiento de la leishmaniasis ofrece alternativas distintas al antimonio de meglumina^{11,12}, por lo que estos pacientes quedarían fuera del RDGF. Igualmente los hospitales que tengan un sistema de adquisición de medicamentos específico quedan fuera del circuito del registro. No obstante, en nuestro estudio, de tres casos del RDGF que estuvieron hospitalizados, uno provenía de un centro privado y los otros dos de centros públicos. Estos casos fueron localizados al adquirir la medicación para la segunda serie de tratamiento en alguna farmacia del Registro. De todos modos, creemos que en estos casos el control sistemático de las altas hospitalarias tal vez sea un procedimiento más apropiado para el SVE que el RDGF.

La subestimación de la incidencia de leishmaniasis humana en nuestro entorno es un problema que se debe abordar, más todavía cuando España es un país donde la co-infección *Leishmania*/VIH, se está presentando como un problema de Salud Pública relevante^{4,13}. Ya en 1987, Alvar et al recomendaban investigar la verdadera prevalencia de leishmaniasis¹⁴. En este sentido queda mucho por hacer. Es llamativa la diferencia entre los datos oficiales sobre EDO del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el registro de casos de co-infección *Leishmania*/VIH de la OMS. Se trata de dos sistemas distintos, pero ambos relacionados con la leishmaniasis. Mientras

que la OMS cifra en 853 el número de casos sólo de co-infección para el periodo 1990-98 (423 en 1990-95, y 412 en 1996-98)⁴, el CNE registra, una incidencia total de 866 casos (608 y 258 para esos periodos respectivamente) (Tabla 1). En un ámbito más restringido, en Madrid hubo 304 casos totales entre 1983-1990¹⁵ y sólo 114 constan en los boletines publicados de EDO¹⁶⁻¹⁹. El Registro de Dispensación de Glucantime podría contribuir a reducir este problema.

Por último, la magnitud (en parte sorprendente) de la progresiva interferencia que supone la prescripción desviada del Glucantime® de uso humano a uso veterinario podría explicarse por el diferente precio entre ambas presentaciones (cuatro veces más barata la presentación humana: 84 pts vs 399 pts cada ampolla de 5 ml). Es un factor molesto para el RDGF, que pone en cuestión su futuro, y debería ser corregido. Pero lo esencial es que ante el incremento tan pronunciado en las ventas parece recomendable investigar si estamos, como han advertido algunos autores²⁰, ante un aumento de la prevalencia en el reservorio canino y la repercusión que ello pudiera tener sobre las personas.

Agradecimientos

A los almacenes distribuidores y al fabricante del medicamento por la información facilitada, especialmente a Elvira Nabás. A Isabel Comins que llevó la parte administrativa del Registro durante estos años. José Ramón Negre facilitó que el trabajo se pudiera realizar.

Bibliografía

1. Anónimo. *Vigilancia de las enfermedades de baja incidencia en España 1983*. Boletín Epidemiológico Semanal. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1984; nº1625.
2. Moral Gil L, Moya Benavent M. ¿Qué ha sido de la leishmaniasis? *Ab Esp Pediatr* 1998;49:5-10.
3. Desjeux P. and UNAIDS. *Leishmania and HIV*. World Health Organization. Geneva. 1998. WHO/CTD/LEISH/98.9.
4. Desjeux P, Meert JP, Piot B, Alvar J, Medrano FJ, Portus M, et al. *Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: Retrospective analysis of 965 cases*. World Health Organization. 2000. WHO/LEISH/2000.42.

5. Cascio A, Gradoni L, Scarlata F, Gramiccia M, Giordano S, Russo R, *et al.* Epidemiologic surveillance of visceral leishmaniasis in Sicily, Italy. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:75-8.
6. Arnedo Pena A, Bellido Blasco JB, González Morán F, Arias Sánchez A, Calvo Mas C, Safont Adsuara L, *et al.* Leishmaniasis en Castellón: estudio epidemiológico de los casos humanos, vector y reservorio canino. *Rev San Hig Pub* 1994;68:477-87.
7. Arnedo Pena A, Bellido Blasco JB, González Morán F, Calvo Mas C, Safont Adsuara L, Arias Sánchez A. *Leishmaniasis en Castelló*. Diputació de Castelló. Castellón 1995.
8. Dean AG, Dean JA, Coulombier P, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, *et al.* Epi Info version 6: A Word-Processing, Database, and Statistics Program for Public Health on IBM compatible Microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, Georgia (USA), 1995.
9. Thrane N, Sorensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. *Acta Paediatr* 1999;88:1131-6.
10. Gaist D. Use and overuse of sumatriptan. Pharmacoepidemiological studies on prescription register and interview data. *Cephalalgia* 1999;19:735-61.
11. Pearson RD y De Queiroz-Souza A. Especies de Leishmania: Leishmaniasis visceral (Kala-Azar), cutánea y mucosa. En: Mandell GL, Bennett JE y Dolin R, editores. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica* (4ª ed.). Buenos Aires (Argentina). Editorial Médica Panamericana, 1997;2726-35.
12. Alcalde Alonso M; Delgado Florencio V, Gutierrez Salmerón MT y Naranjo Sintés R. Leishmaniasis cutáneas: alternativas terapéuticas al glucantime. *Actas Dermo-Sif* 1989;80:259-66.
13. Pineda JA, Gallardo JA, Macías J, Delgado J, Regordán C, Morillas F, *et al.* Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus typr 1-infected patients in siuthern Spain. *J Clin Microbiol* 1998;36:2419-22.
14. Alvar J, Blazquez R and Nájera R. Association of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus infections. *J Infec Dis* 1989;160:560.
15. Amela C, Mendez I, Torcal JM, Medina G, Pachón I, Cañavate C, *et al.* Epidemiology of canine leishmaniasis in the Madrid region, Spain. *Eur J Epidemiol* 1995;11:157-61.
16. Anónimo. *Estado de las Enfermedades de Baja Incidencia*. Boletín Epidemiológico Semanal. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1983; nº1620.
17. Anónimo. *Estado de las Enfermedades de Baja Incidencia*. Boletín Epidemiológico Semanal. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1984; nº1671.
18. Anónimo. *Estado de las Enfermedades de Baja Incidencia*. Boletín Epidemiológico Semanal. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1985; nº1721.
19. Anónimo. *Leishmaniasis: evolución en los últimos cinco años (1986-1990)*. Boletín Epidemiológico Semanal. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1991; nº1880.
20. Ferrer LI. Leishmaniosis canina en España: datos para el clínico. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1989;7:293-5.