

MESA III. Proyectos de investigación en curso sobre enfermedades emergentes

Moderadores: **Joaquín López Contreras.** Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
M. Luisa Aznar Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Den-Aut: modelo para la detección de dengue autóctono en Atención Primaria

Marta Guerrero Muñoz¹, Diana Pou Ciruelo², Ana Jiménez Lozano³, Elena Sulleiro Igual^{2,4}, Patricia Nadal Baron⁴, Carme Saperas Pérez⁵, Ethel Sequeira Aymar⁶, Inés Oliveira Souto², Hernán Vargas Leguas⁷, Núria Serre Delcor^{2*}, Israel Molina Romero^{2*}

¹CAP Manso. ICS. Barcelona. ²Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron. Barcelona. ³CAP Roger. ICS. Barcelona. ⁴Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵CAP Mollet Plana Lledó. ICS. Barcelona. ⁶CAP Casanova. CAPSBE. Barcelona. ⁷Agencia de Salud Pública de Barcelona. *Estos autores contribuyen por igual en el presente trabajo.

Correspondencia:

Marta Guerrero Muñoz

E-mail: mguerrerom.bcn.ics@gencat.cat

Situación actual y dengue autóctono

La incidencia del dengue ha aumentado significativamente en las últimas décadas, actualmente la enfermedad es endémica en más de 100 países y sigue siendo un desafío en las 6 regiones de la OMS¹.

Entre los factores que incrementan el riesgo de epidemias de dengue y su propagación a nuevos países destacan los efectos del cambio climático, como las altas precipitaciones, la humedad y el aumento de las temperaturas, que favorecen la expansión y el establecimiento de poblaciones de mosquitos vectores. También influyen fenómenos meteorológicos como El Niño y La Niña, o el inicio temprano y la prolongación de las temporadas de transmisión en zonas endémicas. A estos factores se suman otros como la debilidad de los sistemas de salud en contextos de inestabilidad política y crisis humanitarias, el desplazamiento de personas y mercancías que transportan mosquitos o sus larvas, y la creciente resistencia de los vectores a los insecticidas químicos^{1,2}.

En 2023, el mundo presenció un aumento de casos de dengue en regiones endémicas y no endémicas. El 1 de diciembre de 2023, la OMS calificó la epidemia de dengue como grado 3, el nivel más alto de emergencia según el Marco de Respuesta a Emergencias (ERF) de la OMS¹. Desde el inicio de 2025 a marzo de 2025, se han notificado 749.351 casos confirmados de dengue y 1.037 muertes³. Dado que hay países con sistemas de vigilancia y notificación frágiles es probable que el número real de casos sea mayor. El aumento significativo de casos en los últimos cinco años ha sido a nivel mundial pero particularmente pronunciado en la Región de las Américas¹.

En Europa además del aumento de casos importados destaca el creciente número de casos autóctonos de dengue, aquellos que se originan localmente y no están relacionados con viajes a áreas endémicas. Países como Francia, Italia, Croacia y España han reportado casos autóctonos, indicando que el virus está ganando terreno en regiones no endémicas⁴.

En 2024, se registraron 306 casos autóctonos en Europa: 8 en España (provincia de Tarragona); 85 en Francia y 213 en Italia⁴. En 2025 se han notificado dos casos autóctonos en Madeira (Portugal).

En Cataluña, el primer caso de dengue autóctono se detectó en 2018, seguido de un segundo caso en 2019. En 2023 se notificaron tres casos confirmados, y en 2024 se registró un brote con ocho casos. El mosquito *Ae. Albopictus*, vector del virus, está presente en el territorio y fue detectado por primera vez en Cataluña en 2004^{4,5}.

La detección precoz de casos autóctonos es crucial para prevenir la propagación del virus del dengue y gestionar eficazmente los brotes. La atención primaria desempeña un papel clave como primer nivel asistencial y punto de acceso inicial para la mayoría de los pacientes sintomáticos. Las lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 han reforzado la necesidad de disponer de una red de atención primaria bien capacitada, con conocimientos y recursos para identificar los casos y promover el diagnóstico precoz, capaz de articular una coordinación efectiva con los servicios de salud pública y las diversas entidades implicadas en la respuesta.

Proyecto Den-Aut

El objetivo principal del estudio es Implementar un proyecto piloto de cribado de infección sintomática por virus del dengue de transmisión autóctona, en centros de atención primaria (CAP) de Cataluña. Se trata de un estudio descriptivo y transversal basado en un protocolo diagnóstico para la detección de dengue autóctono. Realizado en once CAP de Barcelona, cuyos profesionales recibirán una formación específica, así como en los laboratorios de microbiología de referencia.

Los criterios de inclusión son: pacientes de 14 años o más, atendidos en los CAP participantes durante el periodo de mayor actividad vectorial del año 2025, que presenten síntomas compatibles con infección por virus del dengue (con una duración máxima de 10 días, y fiebre de al menos 3 días y de hasta 7 días), sin otra orientación diagnóstica que justifique el cuadro clínico, sin antecedentes de estancia en zona endémica y que acepten participar en el estudio.

La recogida de muestras se realizará en el CAP y se enviará al laboratorio de referencia, dónde se realizará el estudio con determinación de antígeno NS1, PCR y serologías. Las muestras se conservarán durante cinco años.

Se establecerán controles telefónicos para el seguimiento clínico y la comunicación de resultados. Según la evolución clínica y los resultados obtenidos, podrá realizarse una nueva determinación serológica. Los pacientes incluidos en el estudio continuarán con el seguimiento habitual por parte de los profesionales de atención primaria, conforme a las prácticas de cada centro. Asimismo, se garantizará la notificación y el cumplimiento del protocolo de actuación establecido por la Agencia de Salud Pública.

La puesta en marcha de un proyecto piloto de cribado de infección por dengue autóctono en centros de atención primaria no tiene como objetivo principal la detección de casos, sino la implementación de un sistema de vigilancia que permita reforzar la capacidad de respuesta, mejorar la formación de los profesionales sanitarios, valorar la efectividad y viabilidad de los programas existentes y, con ello, contribuir a la reducción del riesgo de brotes de dengue en Cataluña, anticipándose a posibles escenarios derivados del riesgo de transmisión autóctona.

Bibliografía

1. World Health Organization. (2024). Global strategic preparedness, readiness and response plan for dengue and other Aedes-borne arboviruses. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081093>
2. Guerrero Muñoz M, González Varas I, Navarro Beltrá M. Dengue. AMF. 2025;4:203-2012. <https://www.amf-semfyc.com/es/web/articulo/dengue>
3. World Health Organization. (2024). Dengue global surveillance: Interactive dashboard. https://worldhealthorg.shinyapps.io/dengue_global/
4. European Centre for Disease Prevention and Control. (2024). Autochthonous transmission of dengue virus in EU/EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>
5. Ministerio de Sanidad. (2024). Riesgo de detección de nuevos casos autóctonos de enfermedades transmitidas por Aedes en España: Actualización, 19 de junio de 2024. https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/dengue/docs/20240619_ERR_EnfermTransmitidasAedes.pdf

Nuevos esquemas terapéuticos para la enfermedad de Chagas

Pau Bosch

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Pau Bosch

E-mail: pau.boschnicolau@gmail.com

Los tratamientos actuales con benznidazol (BNZ) para la fase crónica de la enfermedad de Chagas (EC) presentan importantes limitaciones, asociándose a bajas tasas de curación y a la aparición de efectos adversos en más del 50% de los pacientes, especialmente reacciones cutáneas que obligan a suspender el tratamiento en hasta un 15% de los casos. Ante esta situación y a la espera de nuevas moléculas, se han impulsado diferentes estrategias para optimizar los esquemas terapéuticos actuales.

Modelos matemáticos basados en estudios farmacocinéticos, tanto en población pediátrica como adulta, han sugerido que dosis menores administradas durante el mismo tiempo podrían mantener eficacias similares a los tratamientos estándar. Otra estrategia planteada es la reducción de la duración del tratamiento. Modelos murinos y estudios observacionales indicaban que tratamientos equivalentes al 20% de la duración convencional podrían inducir respuestas similares. A partir de estas evidencias, se han desarrollado diversos ensayos clínicos para evaluar nuevos esquemas de tratamiento.

El primer ensayo publicado en este sentido fue el estudio BENDITA. Su objetivo principal era evaluar la eficacia de diferentes dosis de fosravuconazol, en monoterapia o en combinación, e incluyó además dos brazos de tratamiento con benznidazol: 150 mg/día durante 30 días y 300 mg/día durante 15 días. Los resultados mostraron tasas de negativización parasitaria sostenida a los 12 meses no inferiores respecto al tratamiento estándar (300 mg/día durante 60 días), mejorando significativamente la tolerabilidad y, por ende, la adherencia al tratamiento¹.

Posteriormente, nuestro grupo publicó el estudio MULTIBENZ², un ensayo clínico fase 2b, aleatorizado y doble ciego, realizado en Argentina, Brasil, Colombia y España. En él se incluyeron pacientes en fase crónica indeterminada con PCR positiva para *T. cruzi* en sangre periférica. Los participantes fueron aleatorizados 1:1:1 a tres esquemas: 300 mg/60 días (tratamiento de control, CT),

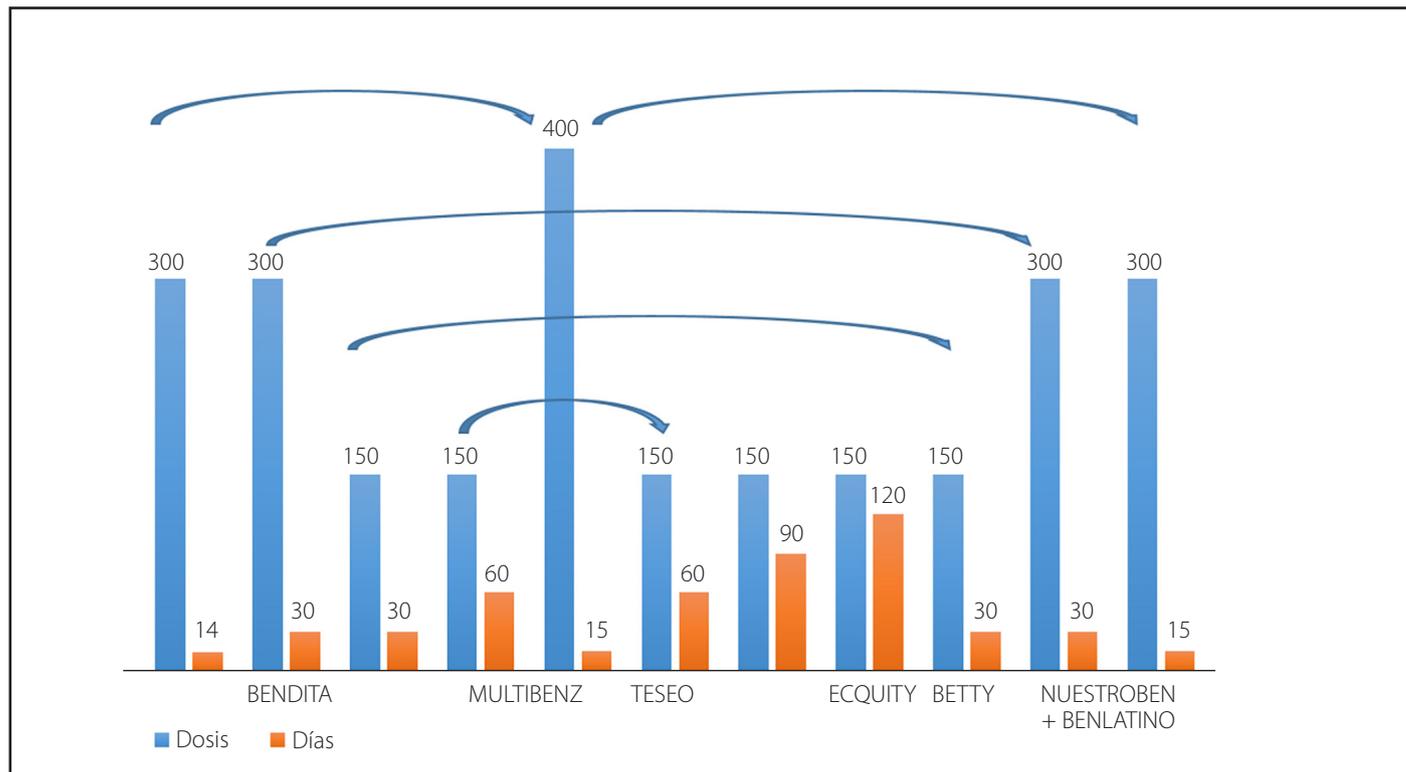
150 mg/60 días (tratamiento de baja dosis, LDT) y 400 mg/15 días (tratamiento corto, ST).

El objetivo primario de eficacia fue la proporción de participantes con negativización parasitaria sostenida a los 12 meses de seguimiento, y el objetivo primario de seguridad fue la proporción de suspensiones definitivas del tratamiento. Entre abril de 2017 y septiembre de 2020 se incluyeron 245 participantes; tras las exclusiones, 234 fueron aleatorizados: 78 en CT, 77 en LDT y 79 en ST. Se alcanzó una negativización sostenida en 42/78 (54%) en CT, 47/77 (61%) en LDT y 46/79 (58%) en ST, con OR de 1,41 [IC95% 0,69–2,88] para LDT vs CT, y de 1,23 [0,61–2,50] para ST vs CT. En total, 177 participantes (76%) reportaron algún evento adverso: 79% en CT, 73% en LDT y 77% en ST. Sin embargo, las suspensiones fueron significativamente menores en ST frente a CT (2% vs 14%; OR 0,20 [IC95% 0,04–0,95]).

Actualmente están en marcha otros ensayos que exploran diferentes esquemas de benznidazol y nifurtimox, cuyos resultados se esperan en los próximos años: los estudios TESEO, EQUITY y BETTY³⁻⁵. TESEO evalúa tratamientos con benznidazol (300 mg/60 días, 150 mg/30 días y 150 mg/90 días) y nifurtimox (480 mg/60 días, 480 mg/30 días y 240 mg/90 días). EQUITY incluye ramas de control y ramas de mayor duración a dosis reducidas (benznidazol 150 mg/120 días, nifurtimox 240 mg/120 días). BETTY, por su parte, analiza una dosis reducida y de menor duración (150 mg/30 días) en mujeres púerperas frente al tratamiento estándar.

Finalmente, basándose en los resultados de BENDITA, MULTIBENZ y en datos preliminares de los ensayos en curso, se han diseñado dos ensayos fase 3, NUESTROBEN y BENLATINO, que buscan confirmar la no inferioridad de los tratamientos de 300 mg/30 días y 300 mg/15 días en Argentina, Bolivia y Colombia. Una vez completados, dispondremos de una visión integral que permitirá definir los mejores esquemas terapéuticos tanto para benznidazol como para nifurtimox (Figura 1).

Figura 1. Esquemas terapéuticos con benznidazol.



Bibliografía

1. Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(8):1129-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30844-6.
2. Bosch-Nicolau P, Fernández ML, Sulleiro E, Villar JC, Perez-Molina JA, Correa-Oliveira R, et al. Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(4):386-394. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00629-1.
3. Alonso-Vega C, Urbina JA, Sanz S, Pinazo MJ, José Pinto J, Gonzalez VR, et al. New chemotherapy regimens and biomarkers for Chagas disease: the rationale and design of the TESEO study, an open-label, randomised, prospective, phase-2 clinical trial in the Plurinational State of Bolivia. *BMJ Open.* 2021;11(12):e052897. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052897. PMID: 34972765; PMCID: PMC8720984.
4. Villar JC, Herrera VM, Pérez Carreño JG, Váquiro Herrera E, Castellanos Domínguez YZ, Marcell Vázquez S, et al. Nifurtimox versus benznidazole or placebo for asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection (Equivalence of Usual Interventions for Trypanosomiasis - EQUITY): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019;15;20(1):431. doi: 10.1186/s13063-019-3423-3.
5. Cafferata ML, Toscani MA, Althabe F, Belizán JM, Bergel E, Berrueta M, et al. Short-course Benznidazole treatment to reduce *Trypanosoma cruzi* parasitic load in women of reproductive age (BETTY): a non-inferiority randomized controlled trial study protocol. *Reprod Health.* 2020;24;17(1):128. doi: 10.1186/s12978-020-00972-1.

Reemergencia de la hepatitis A en contextos de baja endemicidad: implicaciones para la prevención y la investigación

Anaïs Corma

Unidad de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico de Valencia. Valencia.

Correspondencia:

Anaïs Corma

E-mail: anaïs.corgo@gmail.com

En las últimas dos décadas, la incidencia de hepatitis A en España se ha mantenido baja y relativamente estable, lo que sitúa al país en un contexto de baja endemicidad. No obstante, en este escenario de aparente control, la infección continúa reapareciendo de forma cíclica mediante brotes epidémicos. El más relevante en los últimos años fue el ocurrido entre 2017 y 2018, que afectó mayoritariamente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), muchos de ellos convivientes con el VIH. En 2024, se ha producido un nuevo repunte significativo de casos en España, con 894 notificaciones registradas hasta la semana 46, lo que supone un incremento del 75 % respecto al año anterior¹. Esta tendencia no es exclusiva del ámbito nacional: Portugal notificó un brote activo entre octubre de 2023 y abril de 2024, con predominio de la transmisión entre HSH, el grupo históricamente más afectado en Europa. En ambos contextos se ha identificado la cepa VRD 521-2016, previamente implicada en la gran epidemia europea de 2016-2017². Este hallazgo sugiere una reintroducción viral en un contexto de circulación persistente del virus de la hepatitis A (VHA), baja cobertura vacunal y presencia de bolsas de susceptibilidad, lo que aumenta notablemente el riesgo de una nueva ola epidémica.

La ausencia de inmunidad frente al VHA continúa siendo el principal factor asociado a la aparición de brotes. Los grupos más vulnerables a la infección siguen siendo los HSH, las personas que viven con VIH (PVVIH), los usuarios de drogas, migrantes y personas sin hogar. Aunque se trata de una enfermedad inmunoprevenible, las tasas de cobertura vacunal en estos colectivos siguen siendo insuficientes: únicamente el 43% de los varones con VIH están inmunizados³, y en HSH usuarios de PrEP esta cifra ronda el 50 %⁴. La estructura actual del sistema sanitario, con circuitos de vacunación fragmentados y poco integrados, favorece la existencia de múltiples puntos de pérdidas de oportunidades, lo que dificulta alcanzar niveles de inmunidad colectiva que

permitan frenar la transmisión. Hay que destacar que durante los periodos interepidémicos se ha observado una transformación en el perfil de los casos, con un desplazamiento progresivo hacia edades más avanzadas. Este fenómeno no es trivial, ya que la edad es un factor determinante en la severidad clínica de la hepatitis A: las personas adultas, especialmente mayores de 40 años, presentan una mayor probabilidad de desarrollar formas graves de la enfermedad y de requerir hospitalización. Ante esta situación, aumentar la cobertura vacunal se plantea como una medida imprescindible. No obstante, los análisis actuales indican que la implementación de un programa de vacunación universal infantil no sería coste-efectiva en el contexto nacional, salvo en escenarios muy favorables, con reducción significativa del precio de la vacuna y asunción de una carga de enfermedad más elevada. Sin embargo, si la tendencia al alza en la incidencia se mantiene, especialmente en cuanto a casos graves, y si se incorporan los costes indirectos asociados a los brotes, esta estrategia podría convertirse en una opción razonable y coste-efectiva a medio plazo. Más aún, podría representar la única vía viable para avanzar hacia la eliminación del VHA a largo plazo.

En paralelo, persisten importantes lagunas de conocimiento en relación con la duración de la inmunidad conferida por la vacuna, especialmente en poblaciones inmunocomprometidas. En adultos inmunocompetentes, los títulos de anticuerpos frente al VHA suelen mantenerse en niveles protectores durante más de 40 años. Sin embargo, en el caso de las PVVIH, los estudios disponibles en vida real son escasos⁵. Se estima que entre un 75,5% y un 88,4% de las PVVIH vacunadas podrían mantener títulos protectores a los 4-5 años tras la vacunación. No obstante, se desconoce la evolución a más largo plazo. Esta incertidumbre adquiere mayor relevancia si se considera la menor respuesta inicial a la vacuna en PVVIH, el posible agotamiento inmunológico y el aumento de su esperanza de vida. En consecuencia,

una proporción no desdeñable de estas personas podría perder la seroprotección (serorreversión) con el tiempo, quedando nuevamente expuestas a la infección en el contexto de futuros brotes epidémicos.

En conclusión, la situación actual combina factores de alerta epidemiológica (incremento de casos, reintroducción de cepas epidémicas, circulación persistente), vulnerabilidad inmunológica (cobertura vacunal insuficiente y pérdida de seroprotección) y limitaciones estructurales en la estrategia preventiva. Todo ello configura un escenario propicio para un nuevo brote de hepatitis A en España. Frente a esta amenaza, es urgente revisar y reforzar las políticas de inmunización, explorar la viabilidad de estrategias más ambiciosas como la vacunación universal y, sobre todo, invertir en investigación para cerrar las brechas existentes sobre la respuesta inmunitaria y la duración de la protección en las poblaciones más expuestas.

Bibliografía

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Aumento de casos de hepatitis A en España. Evaluación rápida de riesgo. 20 de diciembre de 2024.
2. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, *et al*; Members of the European Hepatitis A Outbreak Investigation Team. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(33):1700641. Erratum in: *Euro Surveill.* 2021;26(36).
3. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2024. Análisis de la evolución 2009-2024. [Internet]. Madrid: División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III; 2024.
4. División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Sistema de información de programas de Profilaxis Pre-exposición al VIH en España (SIPrEP). Informe de resultados noviembre 2019-mayo 2024. Ministerio de Sanidad, julio 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/docs/Informe_Encuesta_hospitalaria_2009_2024.pdf
5. Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(5):1496-1519.