

# enfermedades emergentes

Revista multidisciplinar sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

VOLUMEN 16 NÚMERO 1 / 2017 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: [www.enfermedadesemergentes.com](http://www.enfermedadesemergentes.com)

## Editorial

### Avances del tratamiento del virus de la Hepatitis C

Montserrat Laguno, María Martínez-Rebollar, Josep Mallolas

## Originales

### Tuberculina y QuantiFERON®-TB: concordancia, correlación cuantitativa y riesgo de exposición en estudio de contactos de tuberculosis

Juan B. Bellido-Blasco, Francisco Pardo-Serrano, M<sup>a</sup> Angels Romeu-García, María Rosario Moreno-Muñoz), Noemí Meseguer-Ferrer, Ana Vizcaíno-Batlles, María Gil-Fortuño, Esther Silvestre-Silvestre, Iraya Vivas-Fornas, Lourdes Safont-Adsuara, Alberto Arnedo-Pena

### El tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no comprometen la eficacia del tratamiento de la Hepatitis C con pautas libres de interferón en coinfectados por VIH y VHC

Marta Navarro, Montse Sala, Sheila López-Góngora, Bernat Font, Oriol Gasch, Luis Falgueras, Nuria Rudi, Olga Chapinal, Manuel Cervantes

## Revisiones

### Leptospirosis en Costa Rica. Técnicas diagnósticas y su tratamiento

Ramsés Alfaro Mora

### La hidatidosis: una enfermedad reemergente en determinadas especies. A propósito de la afectación en equinos sacrificados en Barcelona

Javier de Benito-Langa, Begoña Landa-Lavilla

## Caso clínico

### Tuberculosis multiresistente y diabetes mellitus: la confluencia de dos pandemias genera casos complicados

Julia Maurino, Israel V. Molina-Pinargote, Núria Forcada, Yoel D. González-Díaz, Mariló Montes, M<sup>a</sup> Carmen Ruíz, Miriam Montoro, José Maldonado, Juani Soteras, Neus Altet, Joan-Pau Millet

## Normas de publicación





# enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

## Edita

Esmon Publicidad, S.A.  
Balmes 209. 3º 2ª  
Tel: 932 15 90 34  
Fax: 934 87 40 64  
08006 Barcelona

## Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

## Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

## Depósito Legal (papel)

B-27975/99

## Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

## ISSN (papel)

1575-4723

## ISSN (electrónico)

2013-844X

## Indexada en:

Índice Médico Español  
EMBASE/Excerpta Medica  
IBECs

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

## Dirección

Joan A. Caylà  
Andrés Marco

## Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

## Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *Barcelona*  
Luis Anibarro García. *Pontevedra*  
Carlos Ascaso. *Barcelona*  
Juan B. Bellido-Blasco. *Castellón*  
Rubén Bueno. *Valencia*  
José A. Caminero Luna. *Las Palmas*  
Pere Joan Cardona. *Barcelona*  
Jordi Casabona Barbará. *Barcelona*  
Manuel Casal. *Córdoba*  
Jesús Castilla. *Pamplona*  
Bonaventura Clotet. *Barcelona*  
Pere Domingo. *Lleida*  
Juan E. Echevarría. *Madrid*  
Jordi Figuerola. *Sevilla*  
Patricia García de Olalla. *Barcelona*  
Joaquim Gascón. *Barcelona*  
Josep M<sup>a</sup> Gatell. *Barcelona*  
Pere Godoy. *Barcelona*  
Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*  
Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*  
Olivia Horna Campos. *Chile*  
Constanza Jacques Aviñó. *Barcelona*  
Josep M Jansà. *Estocolmo (Suecia)*  
M<sup>a</sup> Ángeles Jiménez Fuentes. *Barcelona*  
José M. Kindelan. *Córdoba*  
Josep Mallolas. *Barcelona*  
Christian Manzardo. *Barcelona*  
Antonio Marrero. *Cuba*  
Vicente Martín. *León*  
Xavier Martínez Lacasa. *Barcelona*  
José M. Miro. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*  
Santiago Moreno. *Madrid*  
José Muñoz. *Barcelona*  
Isabel Noguer Zambrano. *Madrid*  
Antoni Noguera Julian. *Barcelona*  
Ferran Nonell Gregori. *Barcelona*  
Jaume E. Ollé. *Barcelona*  
Àngels Orcau. *Barcelona*  
Roger Paredes. *Barcelona*  
Tomàs Maria Pérez Porcuna. *Barcelona*  
Antoni Plasencia. *Barcelona*  
Daniel Podzamczar. *Barcelona*  
Virginia Pomar. *Barcelona*  
Diana Pou. *Barcelona*  
Federico Pulido. *Madrid*  
Tomás Pumarola. *Barcelona*  
Cristina Rius. *Barcelona*  
Teresa Rodrigo. *Logroño*  
Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*  
Rafael Rubio. *Madrid*  
Juan Ruiz Manzano. *Barcelona*  
Héctor J. Sánchez Pérez. *San Cristobal de las Casas (México)*  
Miguel Santín Cerezales. *Barcelona*  
Antoni Soriano-Arandes. *Barcelona*  
Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*  
Antoni Torres. *Barcelona*  
Lluís Valerio Sallent. *Barcelona*  
Martí Vall Mayans. *Barcelona*  
Margarita Elsa Villarino. *Atlanta (EE.UU.)*

# SUMARIO

## Editorial

### **Avances del tratamiento del virus de la Hepatitis C**

#### ***Advances in the treatment of Hepatitis C virus***

Montserrat Laguno, María Martínez-Rebollar, Josep Mallolas ..... 3

## Originales

### **Tuberculina y QuantiFERON®-TB: concordancia, correlación cuantitativa y riesgo de exposición en estudio de contactos de tuberculosis**

#### ***Tuberculin and QuantiFERON® -TB: concordance, quantitative correlation and risk of exposure in tuberculosis contacts tracing study***

Juan B. Bellido-Blasco, Francisco Pardo-Serrano, M<sup>a</sup> Angels Romeu-García, María Rosario Moreno-Muñoz, Noemí Meseguer-Ferrer, Ana Vizcaíno-Batlles, María Gil-Fortuño, Esther Silvestre-Silvestre, Iraya Vivas-Fornas, Lourdes Safont-Adsuara, Alberto Arnedo-Pena ..... 6

### **El tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no comprometen la eficacia del tratamiento de la Hepatitis C con pautas libres de interferón en coinfectados por VIH y VHC**

#### ***Opioid substitution therapy and occasional drug abuse don't affect the success rate of HCV therapy with Interferon-free regimens in coinfecting patients***

Marta Navarro, Montse Sala, Sheila López-Góngora, Bernat Font, Oriol Gasch, Luis Falgueras, Nuria Rudi, Olga Chapinal, Manuel Cervantes ..... 18

## Revisiones

### **Leptospirosis en Costa Rica. Técnicas diagnósticas y su tratamiento**

#### ***Leptospirosis in Costa Rica. Diagnostic techniques and treatment***

Ramsés Alfaro Mora ..... 23

### **La hidatidosis: una enfermedad reemergente en determinadas especies. A propósito de la afectación en equinos sacrificados en Barcelona**

#### ***Hidatidosis: A reemerging disease in certain species. A purpose of the affectation in Horses slaughtered in Barcelona***

Javier de Benito-Langa, Begoña Landa-Lavilla ..... 30

## Caso clínico

### **Tuberculosis multiresistente y diabetes mellitus: la confluencia de dos pandemias genera casos complicados**

#### ***Multi drug resistant Tuberculosis and diabetes mellitus: the confluence of two pandemics creates complicated cases***

Julia Maurino, Israel V. Molina-Pinargote, Núria Forcada, Yoel D. González-Díaz, Mariló Montes, M<sup>a</sup> Carmen Ruíz, Miriam Montoro, José Maldonado, Juaní Soteras, Neus Altet, Joan-Pau Millet ..... 36

**Normas de publicación** ..... 40

# Avances del tratamiento del virus de la Hepatitis C

## Advances in the treatment of Hepatitis C virus

**Montserrat Laguno, María Martínez-Rebollar, Josep Mallolas**

*Unitat de VIH-SIDA. Servei d'Infeccions. Hospital Clínic-IDIBAPS. Barcelona.*

Los enormes avances realizados en la última década en el mundo de la virología han permitido conocer en profundidad el ciclo de replicación del virus de la hepatitis C e identificar diferentes dianas terapéuticas para poder bloquear dicha replicación.

Los primeros fármacos que se desarrollaron con actividad antiviral directa para el VHC (AADs) fueron los inhibidores de la proteasa NS3 (-previres, IP) telaprevir y boceprevir que añadidos al PEG-interferón y la ribavirina (PEG+RBV) duplicaron la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) de la terapia doble clásica (PEG+RBV), pero a costa de incrementar los efectos adversos y la carga medicamentosa. Eran drogas con una pésima farmacocinética que obligaban a una dosificación dos o tres veces al día y cuyo metabolismo hepático por vía del citocromo P-450 conducía con frecuencia a importantes interacciones con el tratamiento antirretroviral u otros fármacos que tomase el paciente. Rápidamente, en esta primera familia de fármacos se desarrollaron nuevas moléculas con una dosificación más sencilla, muy bien tolerados, con una mejor barrera genética (paritaprevir, simeprevir, grazoprevir...) y que asociados a otros AADs obtuvieron tasas de respuesta muy elevadas sin necesidad de tener que tomar interferón. Se han comunicado recientemente datos de dos nuevos IP en estudio, más potentes, con actividad pangenotípica y mejor perfil metabólico (volixeprevir y glecaprevir).

Otra enzima sobre la que se han desarrollado fármacos con efecto inhibitorio es la polimerasa NS5B (-buvires), Al igual que en el tratamiento antirretroviral para el VIH disponemos en la actualidad de fármacos análogos de nucleósidos/nucleótidos o bien no análogos que actúan a este nivel. El paradigma de

los fármacos análogos es el sofosbuvir; una droga potente, bien tolerada con una alta barrera genética y un perfil de tolerancia excelente. En cuanto a los no análogos, por ejemplo, dasabuvir, presentan como limitación una potencia y barrera genética bajas por lo que siempre deben administrarse asociados a otros fármacos para conseguir la respuesta viral.

El tercer gran grupo de drogas con actividad antiviral directa para el VHC es el que actúa a nivel de la proteína NS5A (-asvires). Esta proteína no parece tener una actividad enzimática directa, sino que sería la encargada de reclutar proteínas virales y del propio huésped para favorecer la formación de los nuevos viriones. Pertenecen a esta familia fármacos presentes en el mercado como daclatasvir, ledipasvir, omvitasvir y elbasvir, y otros todavía en desarrollo como velpatasvir y pibrentasvir con una mayor barrera genética a la resistencia y actividad pangenotípica.

Desde finales del 2014 disponemos en las farmacias hospitalarias de varios AADs y algunos de ellos en presentación comercial coformulada. Estas combinaciones son capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 90% de los casos, con escasos efectos adversos y una duración limitada a 12 o 24 semanas según el grado de enfermedad.

El gran volumen de pacientes candidatos a terapia, el elevado coste inicial de la misma y la presión social de los afectados que se generó al inicio con la llegada de estos tratamientos obligaron a las autoridades sanitarias a la elaboración de un "Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud"<sup>1</sup> que entró en vigor el día 1 de abril de 2015.

Desde entonces, gracias a la enorme implicación de los especialistas, se ha podido documentar en el registro nacional

de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) más de 60.000 pacientes tratados en España consiguiéndose tasas de curación y seguridad muy similares a las reportadas en los ensayos clínicos.

En la elección del tratamiento más adecuado para cada uno de los pacientes, debemos tener en cuenta su situación clínica, la existencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la evaluación del daño hepático y el genotipo/subtipo viral. Por tanto, es imprescindible una información rigurosa para escoger la mejor pauta terapéutica de acuerdo con los cambios en la evidencia disponible.

La información que se genera con estas pautas en diferentes escenarios se comunica con presteza en congresos y queda recogida en las guías clínicas. Estos documentos se actualizan periódicamente con la intención de facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicando las pautas más recomendables que pueden determinar mayor probabilidad de curación, con menor riesgo y menor duración del tratamiento. Ejemplo de ello son las recomendaciones de las diferentes asociaciones internacionales para el estudio del hígado: la *European Association for the Study of Liver* (EASL)<sup>2</sup>, la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)<sup>3</sup> o las guías españolas de la AEEH y Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) actualizadas muy recientemente en enero del 2017<sup>4</sup>.

A pesar del esfuerzo realizado, todavía son numerosos los pacientes con VHC en espera de ser tratados. Un porcentaje importante de éstos son pacientes con poca lesión histológica hepática (F0-F2), por tanto, no priorizados. La curación de la infección en estos pacientes resolvería de manera definitiva su enfermedad y la mayoría de ellos podrían ser dados de alta del sistema sanitario. Un grupo de pacientes en el que existe poca información en cuanto a la eficacia y seguridad del tratamiento del VHC es el del consumidor activo de drogas<sup>5</sup>. Hasta el momento actual sólo se han presentado los resultados de dos ensayos clínicos con AADs dirigidos a esta población con unos excelentes resultados de RVS<sup>6,7</sup>. Parece lógico pensar que este paciente con elevado riesgo de transmisión debería ser tratado de forma prioritaria, dentro de unidades especializadas experimentadas en la atención a la pluripatología que frecuentemente presenta este tipo de paciente (en muchas ocasiones con trastornos psiquiátricos asociados, problemas sociales y otras enfermedades infecciosas crónicas como el VIH), por un equipo multidisciplinar (donde además de tratar su VHC se le proporcione ayuda integral para la reducción de daños o la propia deshabituación a los tóxicos). En este sentido nos parece muy interesante la experiencia que se presenta en el artículo de M. Navarro et al<sup>8</sup>, donde una

cohorte de pacientes consumidores activos de drogas o en programa de metadona han sido tratados con AADs con un elevado cumplimiento y una elevada tasa de RVS. En este trabajo se demuestra que el tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no compromete la eficacia del tratamiento con AAD.

Los datos epidemiológicos y de la historia natural de la infección crónica por el VHC sugieren claramente que todos los pacientes debieran ser tratados. El argumento económico ha tenido un peso muy importante en el momento de priorizar los pacientes a tratar hasta la actualidad; pero sabemos que la única forma de erradicar la infección sería tratar a todos los pacientes de manera que se pudiera reducir notablemente el reservorio de virus que constituye el foco a partir del cual se producen las nuevas infecciones.

El coste de los nuevos AADs ha ido disminuyendo significativamente como consecuencia de la negociación entre la Industria Farmacéutica y las autoridades sanitarias. Además, es probable que dicho coste pueda verse modificado a medida que aparezcan nuevos fármacos que en un futuro próximo tendremos en el mercado.

El Plan Nacional para el tratamiento de la hepatitis C se puso en marcha con una financiación destinada a abordar los casos más graves de la enfermedad; una vez conseguido este primer objetivo, la meta final debe ser la eliminación de la infección por el VHC en nuestro país. Para ello, es muy importante, además de generalizar el tratamiento, invertir en estudios epidemiológicos sólidos y en programas de cribado poblacional para identificar los pacientes que están infectados y poderlos tratar.

## Bibliografía

1. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan\\_estragico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estragico_hepatitis_C.pdf). Acceso: 30 de enero de 2017
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>. Acceso: 30 de enero de 2017.
3. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>. Acceso: 30 de enero de 2017.
4. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en: [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo\\_HepatitisC.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf). Acceso: 30 de enero de 2017.

5. Aspinall E, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of Hepatitis C Virus Infection Among People Who are Actively Injecting Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57:s80-89.
6. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol*. 2015;63:364-9.
7. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:625-34.
8. Navarro M, Sala M, López-Góngora S, Font B, Gasch O, Falgueras L, Rudi N, Chapinal O, Cervantes M, et al. El tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no comprometen la eficacia del tratamiento de la Hepatitis C con pautas libres de interferón en coinfectados por VIH y VHC. *Rev Enf Emerg*. 2017;16(1):18-22.

# Tuberculina y QuantiFERON®-TB: concordancia, correlación cuantitativa y riesgo de exposición en estudio de contactos de tuberculosis

Juan B. Bellido-Blasco<sup>1,2,4</sup>, Francisco Pardo-Serrano<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> Angels Romeu-García<sup>1</sup>, Maria Rosario Moreno-Muñoz<sup>3</sup>, Noemí Meseguer-Ferrer<sup>1</sup>, Ana Vizcaíno-Batlés<sup>1</sup>, Maria Gil-Fortuño<sup>3</sup>, Esther Silvestre-Silvestre<sup>1</sup>, Iraya Vivas-Fornas<sup>1</sup>, Lourdes Safont-Adsuara<sup>1</sup>, Alberto Arnedo-Pena<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. <sup>2</sup>CIBER-ESP, grupo 41. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. <sup>4</sup>Profesor asociado. Departamento de Medicina. Universitat Jaume I.

## Resumen

La incidencia de tuberculosis en España continúa suponiendo un problema serio de salud pública. El estudio de contactos (EC) forma parte de las actividades de su prevención y control. El diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITBL) es un elemento clave del EC. En este estudio se presentan los resultados del diagnóstico de ITBL obtenidos con la prueba de la tuberculina (PT) y el QuantiFERON (QFT) en una unidad de epidemiología local con el fin de analizar su concordancia, su correlación cuantitativa y su asociación con el nivel de exposición de los contactos. A 583 contactos se les realizaron ambas pruebas en paralelo. El índice de Kappa estuvo entre 0.29 en contactos vacunados con BCG >35 años, y 0,68 en jóvenes no vacunados. El índice Kappa estandarizado, PABAK, fue de 0,23 y 0,83, respectivamente. Se observó correlación entre los valores de la PT en mm y los niveles de interferón del QFT (coeficiente de Spearman 0,61). La conversión fue mejor indicador de riesgo que la ITBL prevalente. Ambas pruebas, PT y QFT, presentan los rasgos de pruebas cuantitativas de diagnóstico y cribado, con lo que ello significa en la interpretación de resultados, tanto de ITBL prevalente como incidente o conversión.

### Palabras clave:

Tuberculosis.  
Estudio de contactos.  
Infección tuberculosa latente.  
Tuberculina. QuantiFERON-TB.

## Tuberculin and QuantiFERON® -TB: concordance, quantitative correlation and risk of exposure in tuberculosis contacts tracing study

### Summary

The incidence of tuberculosis in Spain continues to pose a serious health problem. The contact study (CE) is part of the prevention and control activities. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) is a key element of CE. This study presents the LTBI results obtained with the tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON (QFT) in a local epidemiology unit in order to analyze their concordance, their quantitative correlation and their association with the level of exposure of the contacts. 583 contacts were included with both tests in parallel. The Kappa index was between 0.29 in contacts >35 years old BCG vaccinated, and 0.68 in unvaccinated young people. The standard Kappa index, PABAK, was 0.23 and 0.83, respectively. A quantitative correlation was observed between TST values in mm and QFT interferon levels in UI/mL (spearman coefficient 0.61). The conversion was a better indicator of risk than the prevalent LTBI. Both, TST and QFT, present the traits of quantitative diagnosis and screening tests, which has implications for the interpretation of results, both of prevalent and incident ITBL.

### Key words:

Tuberculosis.  
Contacts tracing study.  
Latent Tuberculosis infection.  
Tuberculin Skin Test.  
QuantiFERON-TB.

## Introducción

A pesar de que en España se viene observando un ligero descenso en las tasas de tuberculosis (TB), esta enfermedad supone todavía un problema de salud relevante desde el punto de vista de salud pública. Según el último informe anual epidemiológico, publicado por el Ministerio de Sanidad con datos definitivos, durante 2014 se notificaron 5.020 casos de TB en España, de los que 3.927 fueron de tuberculosis respiratoria, con tasas de incidencia anual de 10,8 y 8,4 por 10<sup>5</sup> habitantes, respectivamente<sup>1</sup>. El estudio de contactos (EC) de estos pacientes forma parte de las actuaciones de control y prevención de la TB. La prueba cutánea de la tuberculina (PT) es la más conocida, cuyo uso acumula ya más de un siglo de experiencia<sup>2</sup>. Pero ya hace algunos años que las pruebas de inmunodiagnóstico, basadas en la detección de interferón gamma y conocidas como pruebas IGRAs por sus siglas en inglés (*Interferon Gamma Release Assays*), se han incorporado paulatinamente en los documentos de consenso<sup>3</sup>, guías<sup>4,5</sup> y en la práctica clínica<sup>6-9</sup> y epidemiológica<sup>10</sup> en mayor o menor grado, al extremo de que en las últimas recomendaciones de la *American Thoracic Society* se les confiere cierta preferencia frente a la PT<sup>11</sup>. Recientemente José Domínguez ha resumido de manera muy clara y breve la evolución de estas técnicas *in vitro*<sup>12</sup>.

A finales del año 2010, en la Unidad de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón (CSPCS), junto con el Laboratorio de microbiología del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS), incorporamos, además de la PT, un test IGRA, el QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT-GIT o simplemente QFT) para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITBL) en los estudios de contactos de enfermos TB. Desde entonces, más de 600 contactos TB han sido estudiados mediante ambas pruebas de forma paralela. En este artículo se presentan y analizan tres aspectos complementarios de estas pruebas: (a) la concordancia y sesgo de prevalencia entre ambas, consideradas como test cualitativos; (b) la correlación cuantitativa entre ellas, y (c) la asociación que puedan tener con el nivel de exposición que se asigna a los contactos de enfermos TB respiratoria, bien sea la ITBL "prevalente" o la ITBL "incidente" (conversión).

## Material y métodos

### Diseño

En primer lugar, se ha llevado a cabo un estudio transversal con los resultados del primer cribado; por tanto, se trata de datos de prevalencia de la ITBL en el momento de comenzar el estudio de contactos. Este estudio sirvió para los objetivos "a", "b" y "c-prevalencia". En segundo lugar, se ha llevado a cabo un estudio

de seguimiento o cohorte sobre los contactos negativos a QFT1; por tanto, disponemos de datos de incidencia de la infección (conversión) en el corto periodo entre el primero y el segundo cribado. Este diseño fue usado para el objetivo "c" de incidencia.

### Población y periodo

La población del estudio la constituye el grupo de contactos examinados dentro de las actividades de vigilancia y control de la tuberculosis llevadas a cabo directamente por la Sección de Epidemiología del CSPCS, durante el periodo comprendido entre diciembre de 2010 y marzo de 2014 (40 meses), en los Departamentos de Salud 2 y 3 de la provincia de Castellón, con una población de unos 480.000 habitantes. No se incluyeron a los contactos examinados por los servicios de Medicina Preventiva o las unidades de infecciosos de los hospitales del área, que suelen examinar a los familiares de los casos hospitalizados y a los contactos VIH positivos, respectivamente. Se excluyeron los indeterminados según el QFT (dos).

### Estudio de contactos

En el estudio de contactos de pacientes con TB se realiza un primer cribado (PT1 y QFT1) y a las 10-12 semanas un segundo cribado a los que fueron negativos en el primero (PT2 e QFT2). A los vacunados negativos a la PT1 se les realizó una nueva PT a los 7- 10 días (booster) para dar el resultado definitivo de PT1.

### Variables y medición

Las variables principales han sido la PT, el test QFT y el nivel de exposición de los contactos. La PT fue realizada siempre por el personal de enfermería de la Sección de Epidemiología del CSPCS, inyectando en la dermis del antebrazo 1 mL de tuberculina con 2 U de PPD RT 23, la lectura la efectuó el personal facultativo de la misma Sección a las 72 horas, siguiendo la técnica de Mantoux, y consignando el diámetro transversal de la induración en milímetros. Se consideró "reactor" cuando la induración fue  $\geq$  5mm. El test IGRA usado fue el QuantiFERON-TB Gold in tube® (QFT®-GIT, Cellestis GmbH, Europa, procesado QFT-ELISA con Dynex DSX™ y software QFT de Cellestis). Las muestras de sangre fueron tomadas por personal adiestrado de la Sección de Epidemiología y transportadas a lo largo de la mañana al Laboratorio de Microbiología del HGUCS, donde fueron procesadas siguiendo las instrucciones del fabricante. Se consideró positivo cuando al resultado fue  $\geq$  0,35 UI/mL. Se dispone de la cuantificación de cada uno de los tres tubos que son utilizados para el cálculo del resultado: nulo o basal (NIL), antígeno TB (AGTB), y mitógeno (MIT). Se definió la conversión con el paso de IGRA1 negativo

a IGRA2 positivo en los dos cribados. El nivel de exposición de los contactos se escaló en tres categorías, según los criterios adaptados del protocolo de la Comunidad Valenciana: alto (>6 h al día, diario), medio (>6 horas al día, no diario) y ocasional<sup>10</sup>.

Las otras variables tenidas en cuenta en el análisis fueron: edad, sexo, país de nacimiento, baciloscopia de esputo (BK), localización de la TB (respiratoria), estado vacunal del contacto y concentración de vitamina D en suero. La edad se analizó como variable cuantitativa o categórica, dependiendo del tipo de análisis. Se escogió 35 años como punto de corte discriminador porque es frecuente que los protocolos lo tengan en cuenta en las recomendaciones de tratamiento de infección tuberculosa latente (TITL) por la toxicidad hepática de los fármacos usados en personas mayores<sup>10</sup>. La vacunación con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) se valoró examinando la cicatriz en el hombro y teniendo en cuenta las pautas de vacunación del país de nacimiento. La Vitamina D se cuantificó a partir muestra de sangre tomada en la misma extracción que el QFT, determinando los niveles en suero de 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25[OH]D) por inmunoluminiscencia en el laboratorio de bioquímica del HGUCS, tal como se describió en el estudio anterior de Arnedo, *et al.*<sup>13</sup>.

## Métodos estadísticos

En la parte descriptiva se han estimado las prevalencias de cada una de las variables y se ha usado el test de Chi<sup>2</sup> para comparación de proporciones. Después, según los tres objetivos marcados, las pruebas estadísticas han sido: En primer lugar, (a) test de Kappa de Cohen para la concordancia entre PT e QFT y test de McNemar para valorar el sesgo de prevalencia. Dado que el test Kappa de Cohen se ve influido por la prevalencia y el sesgo entre los dos observadores<sup>14</sup>, se ha estimado adicionalmente el PABAK (*Prevalence-adjusted Bias-adjusted Kappa*) utilizando el programa para cálculos biomédicos de la universidad de Pittsburg (<http://www.hs.pitt.edu/medcalc/>), con lo cual se mejora la equiparabilidad en las comparaciones. Ambos test tiene valores entre -1 y +1; los valores positivos indican mayor concordancia a medida que se aproximan a la unidad. En segundo lugar, (b) se ha calculado el coeficiente de Spearman para la correlaciones bivariadas entre la PT (mm), la edad (años) y las concentraciones de los tubos del test QFT (NIL, AGTB, MIT y AGTB-NIL). Además, se ha realizado un análisis gráfico para valorar la relación entre PT e IGRA como variables cuantitativas: diagrama de dispersión, recta de regresión (estimación de R<sup>2</sup>) y curva descriptiva loess. Y en tercer lugar, (c) la estimación del riesgo de ITBL prevalente (PT1 y QFT1) y cada nivel de exposición se realizó mediante regresión logística multivariable, cálculo de *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%), ajustados por el resto de variables.

La estimación del riesgo de ITBL incidente (conversión), y los niveles de exposición se realizó mediante regresión de Poisson multivariable, cálculo del riesgo relativo (RR) y los IC95%, ajustados por las mismas variables que en el estudio de prevalencia. Los cálculos se han realizado con los paquete estadísticos SPSS v17 y Stata v.12.

## Aspectos éticos

El estudio se ha desarrollado en el seno de un proyecto autorizado por el comité de ética del HGUCS sobre infección tuberculosa y vitamina D<sup>13</sup>; cada participante firmó un consentimiento informado previamente a la realización de las pruebas.

## Resultados

En toda el área del CSPCS, entre diciembre de 2010 y marzo de 2014, se notificaron 156 casos de TB, lo que supone una tasa de 10 por 10<sup>5</sup> habitantes al año. De ellos, el 73% fueron formas respiratorias. El número total de contactos estudiados en el área fue de 1547, entre los que 380 (25%) fueron considerados con ITL y 36 (2,3%) convertidores; se diagnosticaron 6 casos de TB (0,4%).

En este estudio solo se incluyeron los contactos examinados por la Unidad de Epidemiología del CSPCS con dos pruebas, PT y QFT, en paralelo. En total fueron 628 contactos de 85 casos de TB. Del total de esa población, hubo 583 (77%) con la información de todas las variables completa y las pruebas PT y QFT. Se diagnosticó un caso de TB durante el estudio de estos contactos.

Las características de la población incluida en el estudio se resumen en la Tabla 1, total y diferenciando por estado vacunal. Las prevalencias globales de ITL mediante la PT fueron siempre superiores a las estimadas con el test QFT como se muestra en la Tabla 2.

## Concordancia y sesgo de prevalencia

Los resultados por edad y estado vacunal con el punto de corte de la PT en  $\geq 5$ mm se muestran en la Tabla 3. La concordancia mayor se observó en los no vacunados jóvenes; la menor, en vacunados mayores de 35 años (Kappa de 0,68 y 0,29, respectivamente). Las diferencias se intensifican si utilizamos el test de concordancia corregido, PABAK, (0,83 y 0,23, respectivamente). Tomando el punto de corte de la PT en  $\geq 15$  mm, la concordancia en no vacunados fue menor (Kappa 0,66 vs. 0,40 con PT de 5 y 15 mm respectivamente) y en vacunados aumentó (Kappa 0,32 vs. 0,41) [no se incluye la tabla de concordancias con punto de corte 15mm].

En la Tabla 3 podemos ver que globalmente el 54% (128 de 239) de los positivos a la PT no lo fueron al test QFT. Este por-

Tabla 1. Características de la población incluida en el estudio. Total y por estado vacunal BCG.

		BCG				Total (583)	Valor P ( $\chi^2$ )	
		No (296)		Sí (287)				
Sexo	Mujer	135	45,6%	130	45,3%	265	45,5%	1,00
Edad	5-19 años	25	8,4%	10	3,5%	35	6,0%	<0,01
	20-34 años	105	35,5%	77	26,8%	182	31,2%	
	35-59 años	122	41,2%	191	66,6%	313	53,7%	
	≥60 años	44	14,9%	9	3,1%	53	9,1%	
Extranjero	Sí	7	2,4%	141	49,1%	148	25,4%	<0,01
BK del caso índice	Positivo	225	77,9%	207	73,1%	432	75,5%	0,207
Localización TB del caso índice*	TB respiratoria	261	88,2%	266	92,7%	527	90,4%	0,069
Nivel de exposición	Bajo	214	72,3%	182	63,4%	396	67,9%	0,070
	Medio	38	12,8%	47	16,4%	85	14,6%	
	Alto	44	14,9%	58	20,2%	102	17,5%	
PT1 categorizada	0-4 mm	217	73,3%	128	44,6%	345	59,2%	<0,01
	5-9 mm	17	5,7%	40	13,9%	57	9,8%	
	10-14 mm	33	11,1%	40	13,9%	73	12,5%	
	15-19 mm	22	7,4%	56	19,5%	78	13,4%	
	≥20 mm	7	2,4%	23	8,0%	30	5,1%	
PT1	Reactor ≥5mm	79	<b>26,7%</b>	160	<b>55,7%</b>	239	<b>41,0%</b>	<0,01
QFT1	Positivo	59	<b>19,9%</b>	64	<b>22,3%</b>	123	<b>21,1%</b>	0,543

BCG: Bacilod e Calmette Guerin; BK: baciloscopia de 11 casos no se dispone este dato.

Tabla 2. Prevalencia de infección tuberculosa latente en el primer cribado, según criterio utilizado sea la prueba de la tuberculina (PT1) o el test QFT (QFT1), por subgrupos de población.

		Total	PT1		QFT1		Dif-P
			≥ 5 mm	Prevalencia	≥ 0,35	Prevalencia	
Sexo	Mujer	265	97	36,6%	50	18,9%	17,7%
	Hombre	318	142	44,7%	73	23,0%	21,7%
Edad	< 35 años	217	68	31,3%	40	18,4%	12,9%
	≥35 años	366	171	46,7%	83	22,7%	24,0%
Extranjero	No	435	148	34,0%	80	18,4%	15,6%
	Sí	148	91	61,5%	43	29,1%	32,4%
BCG	No	296	79	26,7%	59	19,9%	6,8%
	Sí	287	160	55,7%	64	22,3%	33,4%
BK	Negativo	140	51	36,4%	25	17,9%	18,5%
	Positivo	432	186	43,1%	95	22,0%	21,1%
Nivel de exposición	Bajo	396	147	37,1%	74	18,7%	18,4%
	Medio	85	33	38,8%	15	17,6%	21,2%
	Alto	102	59	57,8%	34	33,3%	24,5%

DP: diferencia de prevalencias (PT1-QFT1); BCG: Bacilo de Calmette Guerin; BK: baciloscopia, de 11 casos no se dispone este dato.

**Tabla 3. Concordancia entre la prueba de la tuberculina y el test QFT en el primer cribado (PT1 y QFT1), según vacunación BCG y grupo de edad. Puntos de corte para la infección tuberculosa: reactor PT si la induración fue  $\geq 5$  mm; y positivo QFT si la concentración  $\geq 0,35$  UI/mL.**

				QFT1		Total (prevalencia%)	Kappa Cohen*	PABAK**	Sesgo de prevalencia Valor P (McNemar)***
				Positivo	Negativo				
BCG no	< 35 años	PT1	Reactor	15	7	22 (17%)	0,68	0,83	0,549
			Negativo	4	104	108			
		Total (%)	19 (15%)	111	130				
	$\geq 35$ años	PT1	Reactor	36	21	57 (34%)	0,68	0,70	0,001
			Negativo	4	105	109			
		Total (%)	40 (24%)	126	106				
Total	PT1	Reactor	51	28	79 (27%)	0,66	0,76	0,001	
		Negativo	8	209	217				
	Total (%)	59 (20%)	237	296					
BCG sí	< 35 años	PT1	Reactor	20	26	46 (53%)	0,40	0,38	<0,001
			Negativo	1	40	41			
		Total (%)	21 (24%)	66	87				
	$\geq 35$ años	PT1	Reactor	40	74	114 (57%)	0,29	0,23	<0,001
			Negativo	3	83	86			
		Total (%)	43 (22%)	157	200				
Total	PT1	Reactor	60	100	160 (56%)	0,32	0,28	<0,001	
		Negativo	4	123	127				
	Total (%)	64 (22%)	223	287					
Total	< 35 años	PT1	Reactor	35	33	68 (31%)	0,54	0,65	<0,001
			Negativo	5	144	149			
		Total (%)	40 (18%)	177	217				
	$\geq 35$ años	PT1	Reactor	76	95	171 (47%)	0,42	0,44	<0,001
			Negativo	7	188	195			
		Total (%)	83 (23%)	283	366				
Total	PT1	Reactor	111	128	239 (41%)	0,46	0,52	<0,001	
		Negativo	12	332	344				
	Total (%)	123 (21%)	460	583					

\*El test Kappa de Cohen fue significativamente distinto de 0 en todos los grupos; \*\*PABAK: *Prevalence-adjusted Bias-adjusted Kappa*; \*\*\*Test de McNemar para datos apareados. Compara prevalencias PT1 e IGRA1, por ejemplo, en el primer estrato 15% vs 17%, valor P=0,549.

centaje asciende al 65% (74 de 114) en el grupo de vacunados mayores de 35 años. Es decir, entre los mayores vacunados, 2 de cada 3 contactos positivos a la PT fueron negativos al QFT. El patrón de discordancia más frecuente fue PT+/QFT-, sobre todo en vacunados reconocidos como tales. Pero se observó un patrón PT-/QFT+ en 12 contactos, 4 vacunados y 8 no vacunados, que significaron un 6% (4/64) y un 14% (8/59) de los IGRA positivos respectivamente (valor P= 0,172).

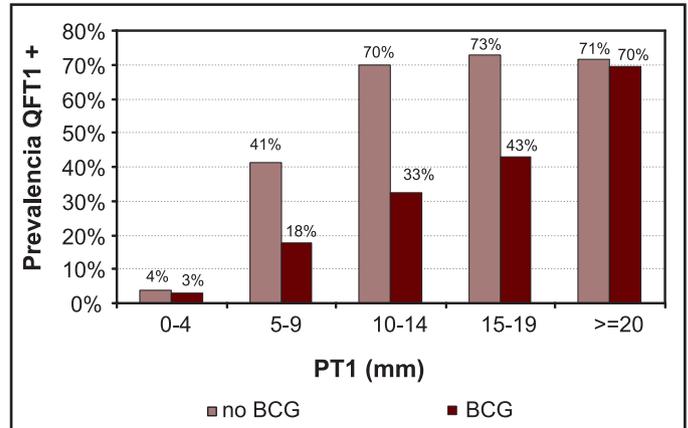
Respecto al sesgo de prevalencia, en el único estrato donde no se apreció diferencia estadísticamente significativa entre las prevalencias detectadas por cada test, fue en el de menores de 35 años no vacunados, con prevalencias de 17% (22/130) vs. 15% (19/130) con la PT e QFT respectivamente. Las mayores diferencias, de nuevo, se dieron en mayores de 35 años vacunados, en los que la prevalencia con la PT fue 2,6 veces superior a la determinada con el QFT: 57% vs. 22%.

## Correlación y análisis gráfico cuantitativos

La prevalencia de ITBL estimada mediante el test QFT1 aumentó en las 5 categorías de induración de la PT1, pero de forma diferente en el grupo de vacunados y en el de no vacunados (Figura 1). Lo mismo ocurre con las concentraciones medias del QFT1 (Figura 2), cosa que se evidencia más cuando representamos las concentraciones obtenidas con el QFT en escala logarítmica. Los diagramas de dispersión entre PT en mm y QFT en UI/mL van en el mismo sentido (Figura 3). En los no vacunados y con la escala logarítmica QFT la variabilidad explicada ( $R^2$ ) fue la mayor, un 51,4% (Figura 3, panel a). Las curvas Loess (Figura 3, panel b), menos sometidas a las constricciones de los test lineales, reflejan una relación lineal que se expresa a partir de los valores de induración entre 5 y 10 mm, de nuevo más patente entre los no vacunados.

La Tabla 4 muestra los coeficientes de correlación de Spearman entre las variables cuantitativas en vacunados y no vacunados. La correlación entre la dimensión de la induración en mm PT y la concentración de interferón gamma en el tubo AGTB fue la mayor y estadísticamente significativa, seguida de la del tubo NIL y del MIT, ya sin significación estadística. Cuando se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson, los valores fueron ligeramente superiores (datos no mostrados).

Figura 1. Prevalencia de infección tuberculosa latente estimada mediante QFT en vacunados BCG y no vacunados en el primer cribado (QFT1) según el resultado de la prueba de la tuberculosis (PT1) categorizada en 5 grupos.



## Asociación entre el nivel de exposición y la ITBL prevalente e incidente en contactos de TB respiratoria

En cuanto la prevalencia de ITBL en el grupo de contactos de pacientes con TB respiratoria ( $n = 527$ ), se observó un riesgo asociado con el nivel de exposición alto, con OR en torno a 2,5, tanto para PT1 como para QFT1, pero no se observó asociación con el nivel medio de exposición (Tabla 5).

Figura 2. Medias e intervalo de confianza 95% del test QFT según categorías del resultado de la prueba de la tuberculosis, ambas realizadas en el primer cribado (QFT1 y PT1). Vacunados (línea verde) y no vacunados (negro). Escala lineal (izquierda) y logarítmica (derecha).

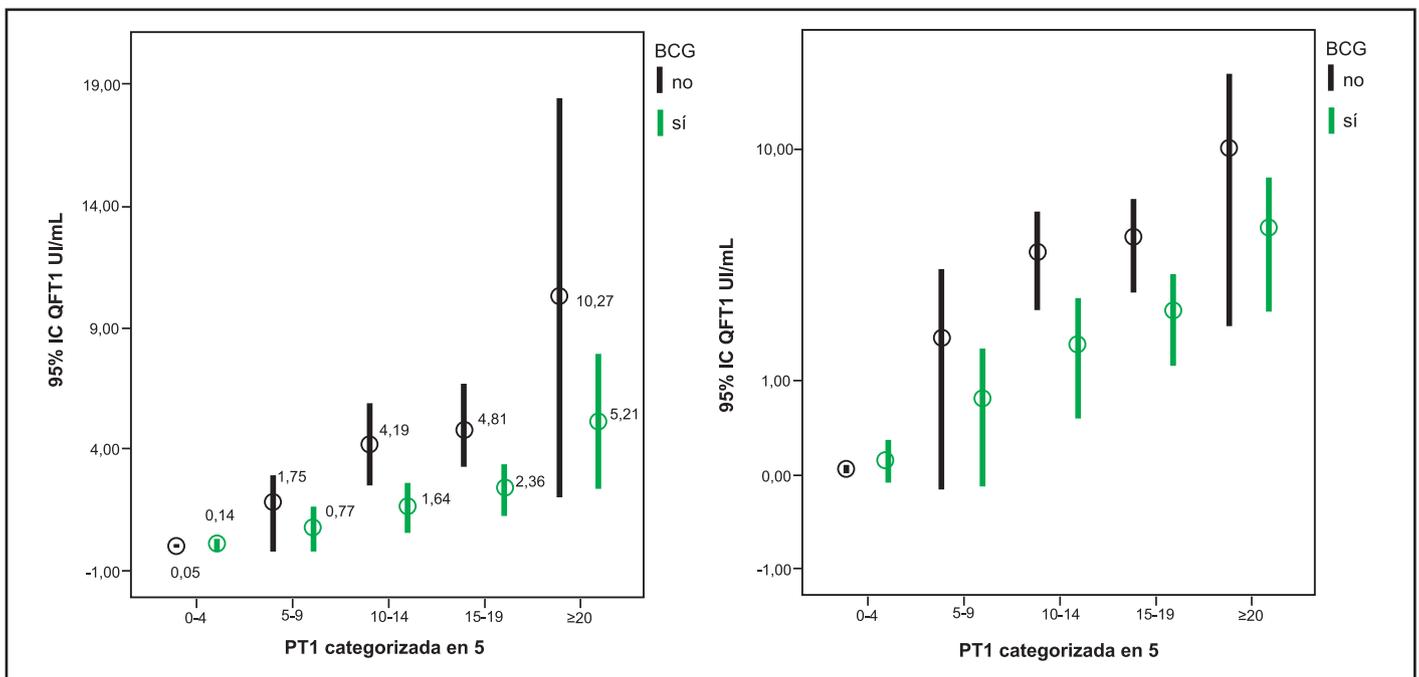
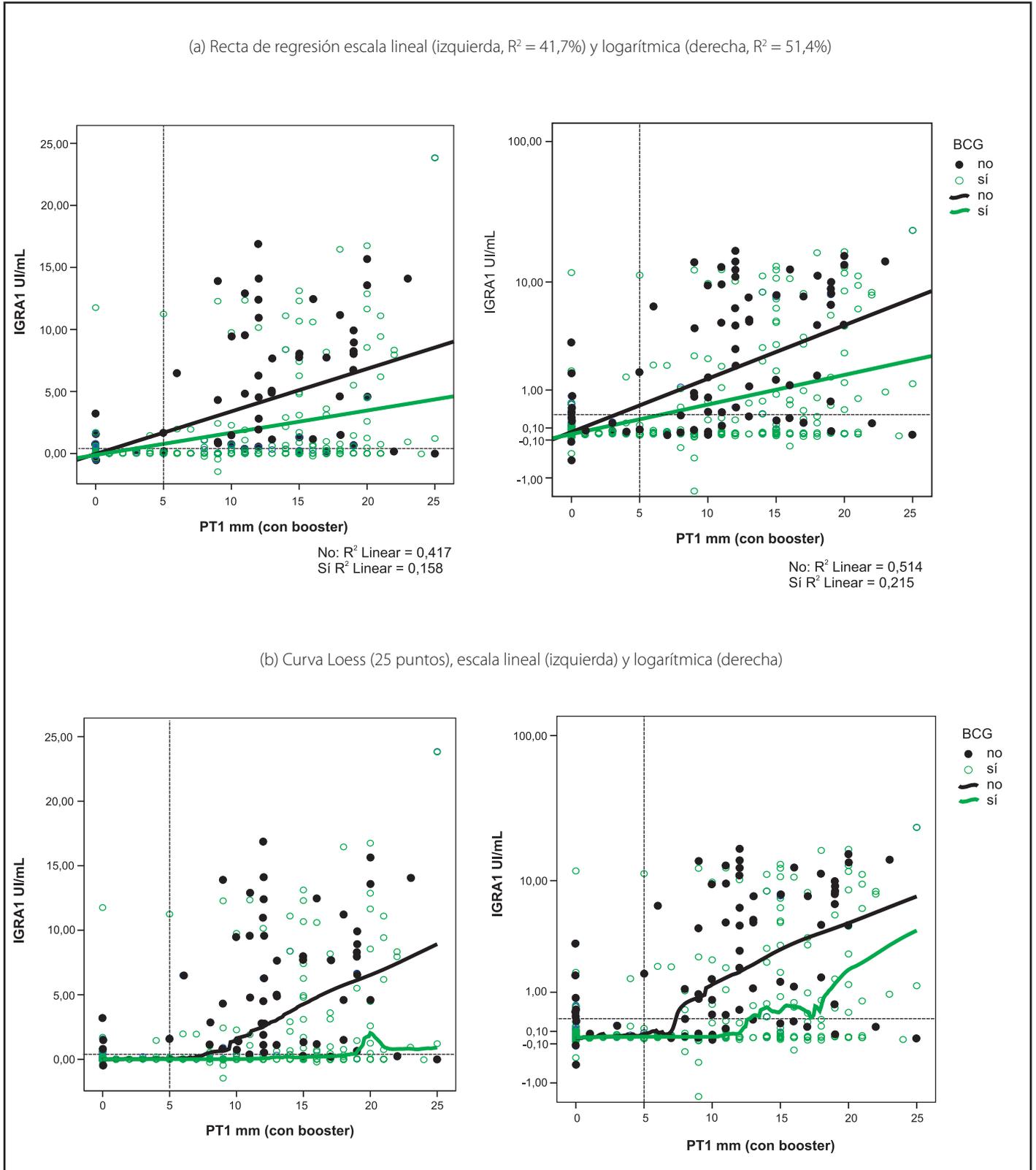


Figura 3. Diagrama de dispersión entre prueba de tuberculina y QFT del primer cribado (PT1 y QFT1) en vacunados (línea verde) y no vacunados (negro). Las líneas negras de trazo discontinuo señalan el umbral de positividad para cada prueba, QFT (0,35) y PT (5 mm). Panel superior (a): rectas de regresión y coeficientes de determinación R<sup>2</sup>. Panel inferior (b): curvas descriptivas Loess.



**Tabla 4. Correlaciones (coeficiente de Spearman) entre la prueba de la tuberculina (PT1), la edad y las concentraciones de los tres tubos del test QFT en el primer cribado, de prevalencia. La diagonal con "1" separa el triángulo superior derecho para coeficientes en no vacunados (n=296), y triángulo inferior izquierdo para vacunados (n=287).**

		PT1 mm	Edad	No vacunados BCG			
				NIL1	AGTB1	MIT1	AGTB-NIL1
<b>Vacunados BCG</b>	PT1 mm	<b>1</b>	0,191**	0,154**	0,613**	0,025	0,593**
	Edad	0,034	<b>1</b>	0,096	0,197**	0,095	0,203**
	NIL1	0,211**	-0,132*	<b>1</b>	0,546**	0,258**	0,066
	AGTB1	0,454**	-0,150*	0,528**	<b>1</b>	0,059	0,778**
	MIT1	0,105	0,105	0,250**	0,101	<b>1</b>	-0,070
	AGTB-NIL1	0,374**	0,101	0,037	0,765**	-0,068	<b>1</b>

NIL: tubo de control basal del test IGRA; AGTB: tubo conteniendo los antígenos TB; MIT: tubo e control positivo con mitógeno; \*Correlación significativa a nivel 0,05;

\*\*Correlación significativa al nivel 0,01.

**Tabla 5. Asociación entre prevalencia de la infección latente tuberculosa valorada en el primer cribado mediante la tuberculina (PT1) o el test QFT1 y el nivel de exposición de los contactos. Regresión logística múltiple, odds ratio (OR) ajustadas e intervalos de confianza 95% (IC95%). Grupo de contactos de TB respiratoria (n=527).**

Variable independiente	Variable dependiente dicotómica				
	OR (IC95%)	PT1 ≥ 5 mm	Valor P	IQFT1 ≥ 0,35 UI/mL	Valor P
Sexo (hombre)	1,60 (1,10-2,33)		0,015	1,40 (0,91-2,16)	0,129
Edad (años)	1,03 (1,02-1,05)		<0,001	1,03 (1,01-1,04)	0,002
Extranjero	2,39 (1,39-4,10)		0,002	2,35 (1,27-4,36)	0,007
Vacuna BCG	2,30 (1,49-3,56)		<0,001	0,72 (0,42-1,21)	0,212
Baciloscopia +	1,70 (1,09-2,66)		0,019	1,62 (0,95-2,77)	0,079
Vitamina D (primer cribado)	1,02 (1,00-1,04)		0,015	1,02 (0,99-1,04)	0,094
Nivel de exposición					
Bajo	Referencia			Referencia	
Medio	0,73 (0,42-1,25)		0,252	0,73 (0,38-1,40)	0,729
Alto	1,97 (1,16-3,35)		0,012	2,00 (1,15-3,48)	0,014

**Tabla 6. Características de los 15 convertidores según el test QFT en las dos pruebas (QFT1 y QFT2).**

Nº	BK del caso	Cultivo del caso	Sexo	Edad	BCG	Exposición	PT1	PT2	QFT1	QFT2	Dif.
1	Negativo	Positivo	Mujer	49	Sí	Medio	0	17	0,02	8,26	8,24
2	Positivo	Positivo	Mujer	45	Sí	Alto	0	18	0,04	6,51	6,47
3	Positivo	Positivo	Hombre	23	Sí	Alto	9	20	0	11,79	11,79
4	Positivo	Positivo	Mujer	32	Sí	Bajo	0	20	0,03	5,19	5,16
5	Positivo	Positivo	Hombre	56	Sí	Bajo	10	15	0	0,67	0,67
6	Negativo	Positivo	Hombre	44	No	Medio	8	20	0,34	19,71	19,37
7	Positivo	Positivo	Hombre	22	No	Bajo	0	14	0,01	7,89	7,88
8	Positivo	Positivo	Hombre	18	No	Bajo	0	20	0,01	4	3,99
9	Positivo	Positivo	Mujer	34	No	Medio	0	12	0,01	0,47	0,46
10	Positivo	Positivo	Hombre	66	No	Alto	0	15	0,01	1,89	1,88
11	Positivo	Positivo	Hombre	69	No	Bajo	13		0,32	0,77	0,45
12	Positivo	Positivo	Hombre	36	No	Bajo	15		0,25	0,47	0,22
13	Positivo	Positivo	Mujer	28	No	Medio	0	21	0,05	8,64	8,59
14	Positivo	NR	Mujer	21	No	Alto	0	22	0,01	8,77	8,76
15	Positivo	Positivo	Hombre	39	No	Bajo	3	0	0,21	0,43	0,22

PT1: Primera prueba de la tuberculina con booster; PT2: Segunda prueba de la tuberculina a las 10-10 semanas; IGRA1: Primer IGRA; IGRA2: segundo IGRA a las 10-12 semanas.

**Tabla 7. Asociación entre conversión (incidencia de la infección latente tuberculosa) valorada mediante la variación entre el test QFT y el nivel de exposición de los contactos entre el primer cribado y el segundo. Grupo de contactos de TB respiratoria con dos pruebas de cribado (n=251). Todos los convertidores se dieron entre los contactos de TB respiratoria.**

Variable independiente	Convertidores QFT				
	Todos (15 convertidores)		Sin dudosos (11 convertidores)		
	RR (IC95%)	Valor P	RR (IC95%)	Valor P	
Sexo (hombre)	1,54 (0,53-4,48)	0,430	1,16 (0,34-4,01)	0,810	
Edad (años)	0,99 (0,94-1,03)	0,534	0,98 (0,93-1,03)	0,481	
Extranjero	0,31 (0,04-2,13)	0,232	0,41 (0,05-3,44)	0,411	
Vacuna BCG	0,76 (0,20-2,91)	0,685	0,78 (0,15-3,93)	0,763	
Baciloscopia +	2,06 (0,43-9,98)	0,369	1,27 (0,24-6,81)	0,784	
Vitamina D (primer cribado)	0,95 (0,90-1,01)	0,126	0,95 (0,89-1,02)	0,189	
Nivel de exposición*	Bajo	Referencia	Referencia		
	Medio	2,71 (0,78-9,49)	0,118	3,63 (0,78-16,5)	0,096
	Alto	7,24 (1,92-27,3)	0,004	11,1 (2,50-49,2)	0,002

Valor P del test  $\chi^2$  de tendencia lineal <0,01.

En cuanto a la incidencia, se tomó solo la cohorte de contactos de casos de TB respiratoria, no infectados en el primer cribado (QFT1 negativos) a los que se consideró indicado un segundo test. Hubo una cohorte total de 309 contactos citados para segundo test, de los que 58 no acudieron al seguimiento (36 varones; media de edad 34 años, desviación típica 11 años, mínimo 15 años y máximo 74 años). Por lo tanto, la participación, fue del 81% (251 contactos). Entre ellos hubo 15 convertidores (Tabla 6), lo que supone una incidencia global del 6%. Se observó un gradiente de riesgo según el nivel de exposición bajo, medio o alto, con incidencias de 3,9%, 9,5% y 14,3%, respectivamente. Los RR simples, tomando como referencia el nivel bajo de exposición, fueron 2,5 (0,75-8,03) y 3,7 (1,15-11,8). En el análisis multivariable se incrementa esta tendencia de menor a mayor riesgo, pero los resultados son más imprecisos posiblemente debido al escaso número de convertidores (Tabla 7). Uno de estos convertidores (diabético de 66 años nº 10 de la Tabla 6) enfermó durante el estudio de contactos, y el resto -todos con tratamiento de la ITBL- no habían enfermado en el momento de redactar este texto (enero 2017). Cuando excluimos a los convertidores "dudosos" (casos 5, 11, 12 y 15 de la Tabla 6) la magnitud de los RR se incrementaron.

## Discusión

En este estudio se abordan tres aspectos del diagnóstico de la ILT en contactos inmunocompetentes de enfermos TB mediante la PT y el test QFT practicados de forma paralela. Hemos analizado la concordancia, la correlación cuantitativa y la relación con los niveles de exposición a los contactos de TB respiratoria.

Hemos encontrado notables diferencias de la concordancia en vacunados y no vacunados con BCG. Este hecho se ha constatado reiteradamente en estudios anteriores, aunque la magnitud de los índices Kappa de Cohen es muy distinta<sup>15-18</sup>, incluso en niños<sup>19</sup>. Un estudio en Palma de Mallorca sobre contactos de pacientes TB y usando 5 mm como punto de corte para la PT<sup>20</sup>, estima valores del test de Kappa de 0,20 para vacunados y 0,54 para no vacunados, y también observan, como nosotros, mejor concordancia en sujetos jóvenes (Kappa = 0,72). El único grupo en que no observamos sesgo de prevalencia fue en jóvenes no vacunados. En un estudio danés realizado en 2002, con QFT de primera generación, estimó una concordancia excelente (Kappa de 0,87) en no vacunados y población joven<sup>21</sup>. También observan una mejora de la concordancia en población joven en estudios sobre población general saudí<sup>22</sup>. Aparte del efecto propio de la edad, habría que considerar la posibilidad de que en los no vacunados de mayor edad hubiera algún vacunado mal clasificado. Por otra parte, Domínguez, *et al*<sup>23</sup> analizaron la concordancia en 3 grupos distintos de personas: pacientes con TB, contactos y cribado general, distinguiendo vacunados BCG y no vacunados en cada uno de esos grupos. Sus resultados son algo inferiores a los nuestros (Kappa 0,06 y 0,44 en contactos vacunados y no vacunados, respectivamente); aunque la prevalencia de ITBL determinada por PT>5mm fue muy alta (63% y 89%), lo que influye en los resultados e influye en la comparación. En los estudios de contactos con dos cribados consecutivos, se ha descrito que la concordancia es mejor después del "periodo ventana" de 2 meses, pasando el índice de Kappa de 0,69 en el cribado inicial a 0,81 en no vacunados<sup>18</sup>. En el otro extremo, sin embargo, Lee *et al.* no encuentran concordancia ninguna en contactos vacu-

nados ( $Kappa = 0$ )<sup>24</sup>. En nuestro estudio, la incorporación del índice PABAK para mejorar la equiparabilidad, incrementa las diferencias entre los grupos, y la concordancia en jóvenes no vacunados mejora sensiblemente. Este mismo índice ajustado es el usado en un metaanálisis reciente donde se analiza la concordancia PT vs. IGRA a partir de 30 estudios en trabajadores sanitarios<sup>25</sup>. El uso de distintos puntos de corte de la PT influye en el índice de Kappa<sup>26</sup> y en los valores predictivos de desarrollar la enfermedad<sup>27</sup>. Hemos observado que esta influencia puede ocurrir de manera divergente en no vacunados (empeora la concordancia) y vacunados (mejora), fenómeno que ya ha sido descrito previamente<sup>20</sup> y puede explicarse si consideramos que los contactos con PT entre 5 y 14 mm “verdaderos positivos” se encuentran mayormente entre los no vacunados, y los “falsos positivos” (reacción vacunal) entre los vacunados.

Existen, como es de esperar, resultados discordantes. Los más comunes son la combinación PT+/QFT-, atribuibles en gran medida a la BCG, aunque también a la edad<sup>28,29</sup>. El otro patrón de discordancia, PT-/QFT +, lo observamos en un 10% de los contactos QFT + (12/123), y es más difícil de explicar. En poblaciones de bajo riesgo de infección y de progresión, excluidos los fallos en la técnica de Mantoux, se aconseja interpretarlos como falsos positivos, por el contrario, en poblaciones de alto riesgo de progresión, como positivos<sup>11</sup>.

En cuanto al segundo objetivo, hemos observado que existe cierto grado de correlación cuantitativa entre ambas pruebas a pesar de que las unidades de medida sean tan distintas en la prueba *in vivo* e *in vitro* (mm y UI/mL). El análisis de la prevalencia determinada con los test IGRAs según categorías crecientes del tamaño de la induración la PT, ha sido realizado en diversos estudios<sup>21,26,30,31</sup>. Sin embargo, no es muy frecuente expresar estos resultados distinguiendo vacunados de no vacunados como hacemos en la Figura 1, donde se aprecian diferencias muy notables en el perfil de ambos grupos.

La escala logarítmica para representar la magnitud del resultado del test QFT ha sido utilizada previamente por Diel *et al*<sup>16</sup>. En ese estudio se vio que el nivel de respuesta del QFT era mayor en los contactos con reacción más intensa a la PT, de manera semejante a lo observado por nosotros en la Figura 2. Cuando examinamos los datos a nivel individual mediante diagramas de dispersión o coeficientes de correlación ocurre que también la escala logarítmica mejora la correlación. Ahora bien, existe una notable dispersión de resultados que desaconseja establecer predicciones a nivel individual. Lo que se observa es que, en promedio, a mayores valores de una prueba mayores de la otra. De forma particularmente interesante, las curvas loess sugieren que podría haber mayor correlación lineal a partir de un umbral

de reacción positiva a la PT, en torno a 5 y 10 mm en no vacunados y a partir de 15 mm en vacunados. Como se ve, de nuevo, en el análisis desde un punto de vista cuantitativo, el antecedente vacunal marca diferencias notables. La poca correlación (o ninguna) de la PT con los tubos NIL y MIT apoyan – a modo de control estadístico – la “especificidad” de la correlación entre PT y AGTB.

En cuanto al tercer objetivo, la conversión valorada con QFT fue mejor indicador de riesgo que la ITBL prevalente valorada con la PT o el QFT. Ambas pruebas de ITBL prevalente se han comportado de manera muy parecida cuando analizamos el riesgo asociado a cada nivel de exposición. La vacunación con BCG solo se asoció con la ITBL determinada mediante PT y no con el test QFT, como era de esperar. La OR para el nivel de mayor exposición es similar a la estimada por Altet *et al.* con el mismo criterio (contacto diario >6 horas, Tabla 3 de esa referencia<sup>27</sup>, y a la de otros estudios, aunque la exposición no siempre es valorada de igual modo<sup>32</sup>. Sin embargo, el nivel de exposición intermedio no presentó mayor riesgo de ITBL prevalente con ninguno de las dos pruebas, quizá porque en nuestro estudio haya una proporción semejante de infecciones antiguas en los niveles bajo e intermedio de exposición conduciendo a un sesgo hacia la nulidad. Esto se ve corroborado al analizar la incidencia, o conversión, sin problemas de mala clasificación de la infección reciente (Tabla 6). Vemos que entonces sí existe un claro gradiente de riesgo con los 3 niveles de exposición. Así, la mezcla de infección reciente y antigua en el estudio de prevalencia podría explicar parte de esta “amortiguación” de resultados. Además, cuando excluimos los casos de conversión dudosa (valores bajos de QFT2), los RR asociados con la exposición se incrementan, tal vez debido a que esas conversiones no eran verdaderas conversiones. En el modelo de tasas hemos preferido calcular los RR ajustados por todas las variables que estaban asociadas “significativamente” ( $p < 0,05$  o casi) en el modelo de prevalencia de ITBL (Tabla 5) independientemente de su significación estadística, ya que con solo 15 (u 11) casos de conversión predomina la relevancia biológica y epidemiológica frente a la estadística.

Este estudio tiene limitaciones. Unas son las propias de las técnicas de diagnóstico de ITBL, que carecen de *gold estándar*. Tal como establece el consenso de TBNET<sup>33</sup>, tanto las pruebas *in vivo* como *in vitro* están diseñadas para identificar la respuesta inmune adaptativa contra *M. tuberculosis*, no necesariamente una infección latente, sea esta antigua o reciente. Pero entretanto surgen otras pruebas, estas son las que se mantienen en las guías más actuales españolas<sup>34</sup> e internacionales<sup>11</sup>. Otras son posibles errores en la medición de la respuesta a la PT. En este estudio la PT y el QFT han sido realizadas por el mismo equipo durante todo el periodo. El resultado de la PT en vacunados incluye *booster*. La

determinación del nivel de exposición ha sido la que recomienda el protocolo de la Comunidad Autónoma Valenciana, semejante al usado en otros estudios<sup>27</sup>. Pero, aún así, no es una medición de la que conozcamos su validez y reproductibilidad. Otros enfoques posibles son las horas acumuladas de exposición<sup>30</sup>, o días<sup>27</sup>, características del lugar<sup>24,32</sup> y combinaciones de varios aspectos para elaborar un escore<sup>35,36</sup>. Este es un problema no resuelto satisfactoriamente de forma general. Aun así, en el análisis de la incidencia de ITBL se ha desvelado una relación dosis-respuesta entre el nivel de exposición y el riesgo de conversión, lo cual sugiere que sí que se ha discriminado razonablemente bien. En lo relativo al índice Kappa de Cohen, cuando se hacen comparaciones, estas pueden ser erróneas de no acompañarse de datos de prevalencia y sesgo<sup>14</sup> por lo que hemos complementado este cálculo con el PABAK. Para definir la conversión hemos usado exclusivamente el cambio de respuesta al QFT y no a la PT por los problemas que plantea esta definición en el grupo de vacunados y porque se eliminaron aquellos sujetos PT+/QFT- a los que se repitió el QFT y no la PT. Respecto a las pérdidas de seguimiento en el estudio de incidencia, la participación fue superior al 80%, lo que confiere cierta validez externa al estudio.

Podemos sintetizar las conclusiones en dos apartados. En primer lugar, queda patente la influencia de la vacunación previa con BCG en los resultados de la PT, sobre todo en personas mayores, incluso muchos años después de haber sido vacunadas. Por ello, es recomendable que cualquier análisis epidemiológico de la PT debería darse siempre estratificado, por lo menos, por estado vacunal BCG. La mayor utilidad del uso de QFT fue en personas vacunadas mayores de 35 años: dos de cada tres positivas a la PT fueron negativas al QFT. En los no vacunados jóvenes el uso de una u otra prueba fue indiferente.

En segundo lugar, ambas pruebas se comportan como pruebas cuantitativas *in vivo* (milímetros) o *in vitro* (concentración de interferón gamma). En el caso de la tuberculina, se ha afirmado de manera diáfana por la SEPAR: "A mayor diámetro de la induración obtenida, más probabilidad de (...) infección natural por *Mycobacterium tuberculosis*". Esto es coherente con la consuetudinaria designación de puntos de corte distintos para la PT (5, 10, 15 mm)<sup>5,10,11</sup> según interese modificar la sensibilidad o la especificidad de la prueba, como en cualquier test diagnóstico cuantitativo. Y si consideramos la conversión tuberculínica esto cobra mayor aún importancia. En el caso de la PT se exige un incremento "suficiente" para aceptarla como tal (más de 6 o 10 mm)<sup>10,37</sup>. Es decir, la valoración del incremento incorpora la variabilidad de la prueba. Todo esto ha sido propuesto también para las pruebas IGRAs. Por ejemplo, puntos de corte de 0,20 UI/mL<sup>26,31</sup> y 0,70 UI/mL<sup>24</sup>, dentro de esa "zona gris" en la que se observan conversiones y reversiones que se evidencian en

estudios seriados<sup>37,38</sup>, como, por otra parte, ya estaba descrito para la PT hace casi 20 años<sup>39</sup>. A mayor abundamiento, muy recientes resultados publicados encuentran un punto de corte óptimo de 0,168 UI/mL mediante curvas ROC para diagnóstico de TB para el QTG y el nuevo QuantiFERON-TB Gold Plus (con el tubo 2 CD8+)<sup>40</sup>. En resolución, nuestros resultados apoyan esta interpretación –cuantitativa– del QFT, semejante a la PT. Es posible que las decisiones en la práctica clínica y epidemiológica sean más fáciles de tomar ante resultados "blanco o negro", y aunque las razones de verosimilitud no vengán a solucionar todos los problemas, es posible que tanto al clínico como al epidemiólogo les convenga familiarizarse con la zona gris<sup>41,42</sup>, y que tal vez eso ayude a mejorar sus decisiones.

## Agradecimientos

JV Juan-Cerdán, D García-Ferrer, J Iborra Millet, del Laboratorio de Análisis Clínicos HGUCS.

## Bibliografía

1. Anónimo. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2014. Madrid, 2016.
2. Bellido Blasco JB. Stichreaktion, punctirreacción centenaria. *Med Clin*. 2007;128(14):555-7.
3. González-Martín 2010 González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255-74.
4. CCDR 2008 Anónimo. Canadian tuberculosis Committee. Update recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. *CCDR*. 2008;1-13.
5. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1-25.
6. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(10):551-66.
7. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):245-52.
8. Arias-Guillen M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(10):521-30.
9. Domínguez J, Latorre I. Aplicación y utilidad actual de las técnicas de interferón- $\gamma$  en el diagnóstico de la tuberculosis. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(Supl):15-9.
10. Blasco-Asensio D, Carbó-Malonda R, González-Morán F, Monparler-Carrasco P, Peñuelas-Ruiz A, et al. Guía para la Vigilancia y el Control de la Tuberculosis. Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana Valencia 2007.
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases

- Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-5.
12. Domínguez J. IGRAs evolution. *Rev Enf Emerg*. 2016;15(3):172-3.
  13. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán JV, Romeu-García MA, García-Ferrer D, Holguín-Gómez R, Iborra-Millet J, et al. Vitamin D status and incidence of tuberculosis infection conversion in contacts of pulmonary tuberculosis patients: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2015;143(8):1731-41.
  14. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46(5):423-9.
  15. Belleste B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1449-56.
  16. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1164-70.
  17. Marco-Mouriño A, Orcau-Palau A, Jané-Galliga N, Escribano-Ibáñez M, Caylà-Buqueras JA, Solé-Zapata N, et al. Concordancia de las pruebas de tuberculina e interferon gamma en población reclusa. *Rev Esp Sanid Penit*. 2011;13:15-20.
  18. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, Pena A, González-Fernández A. Tuberculin skin test and interferon- $\gamma$  release assay show better correlation after the tuberculin "window period" in tuberculosis contacts. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(6-7):424-9.
  19. Altet-Gómez N, de Souza-Galvao ML, Latorre I, Milà C, Jiménez MA, Solsona J, et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test. *Eur Respir J*. 2011;37:1166-74.
  20. González-Moreno J, García-Gasalla M, Cifuentes Luna C, Mir Villadrich I, Pareja Bezares A, et al. Experiencia en una unidad monográfica de tuberculosis: los primeros 500 casos. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(10):421-6.
  21. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):65-9.
  22. Balkhy HH, El Beltagy K, El-Saed A, Aljasir B, Althaqafi A, Alothman AF, et al. Comparison of QuantiFERON-TB gold in tube test versus tuberculin skin test for screening of latent tuberculosis infection in Saudi Arabia: A population-based study. *Ann Thorac Med*. 2016;11(3):197-201.
  23. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(1):168-7.
  24. Lee SS, Liu YCh, Hiuang TS, Chen YS, Tsai HCh, Wann SR, et al. Comparison of the interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis*. 2008 40:373-80.
  25. Doosti-Irani A, Ayubi E, Mostafavi E. Tuberculin and QuantiFERON-TB-Gold tests for latent tuberculosis: a meta-analysis. *Occup Med*. 2016;66(6):437-45.
  26. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(6):618-27.
  27. Altet N, Domínguez J, de Souza-Galvao ML, Jiménez-Fuentes MJ, Milà C, Solsona J, et al. Predicting the development of tuberculosis with the tuberculin skin test and QuantiFERON testing. *Annals ATS*. 2015;12(5):680-8.
  28. Ballaz A, Salinas C, Aguirre U, López de Goicoechea MJ, Díez R, Egurrrola M. Análisis de la discordancia entre la prueba de la tuberculina y el QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en estudios de contactos. *Med Clin*. 2013;140(7):289-95.
  29. Ghassemieh BJ, Attia EF, Koelle DM, Mancuso JD, Narita M, Horne DJ. Latent Tuberculosis Infection Test Agreement in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):493-500.
  30. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009;135(4):1010-8.
  31. Mahan CS, Johnson DF, Curley C, van der Kuyp F. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(2):174-8.
  32. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1041-7.
  33. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33:956-73.
  34. Santin M, García-García JM, Domínguez J; Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon- $\gamma$  release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(5):303.e1-13.
  35. Shams H, Weiss SE, Klucar P, Lalvani A, Moonan PK, Pogoda JM, et al. Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1161-8.
  36. Hesselting AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to house hold tuberculosis. *Thorax*. 2009;64:840-6.
  37. Torres Costa J, Silva R, Sa R, Cardoso MJ, Nienhaus A. Serial testing with the interferon-gamma release assay in portuguese healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010; On line DOI 10.1007/s00420-010-0571-x.
  38. Ringhausen F, Nienhaus A, Schablon A, Chlösser S, Schultze-Werninghaus G. Predictors of persistently positive Mycobacterium-tuberculosis-specific interferon-gamma responses in the serial testing of health care workers. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:220.
  39. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin test. Boosting, conversion and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:15-21.
  40. Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. *Sci Rep*. 2016 Jul 29;6:30617. doi: 10.1038/srep30617.
  41. Coste J, Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening test. *Int J Epidemiol*. 2003; 32:304-13.
  42. Battaglia M, Pewsner D. Commentary: Black and white or shades of grey. *Int J Epidemiol*. 2003;32:314-5.

# El tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no comprometen la eficacia del tratamiento de la Hepatitis C con pautas libres de interferón en coinfectados por VIH y VHC

Marta Navarro<sup>1</sup>, Montse Sala<sup>1</sup>, Sheila López-Góngora<sup>2</sup>, Bernat Font<sup>1</sup>, Oriol Gasch<sup>1</sup>, Luis Falgueras<sup>1</sup>, Nuria Rudi<sup>3</sup>, Olga Chapinal<sup>4</sup>, Manuel Cervantes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia. <sup>4</sup>Centro de Atención y Seguimiento (CAS) de Drogodependencias. Parc Tauli Hospital Universitari. Universitat Autònoma Barcelona (UAB). Sabadell. Barcelona.

## Resumen

**Fundamento:** El tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con terapias libres de interferón tiene una eficacia (RVS) superior al 90%. Los resultados son similares en los coinfectados por VIH y VHC, pero hay pocos datos sobre la influencia del uso de drogas o terapias sustitutivas en la respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados tratados entre octubre de 2014 y diciembre de 2016. Se analizó por intención de tratamiento (ITT) la RVS a las 12 semanas post-tratamiento (RVS-12). Se consideró fracaso el abandono, no completar el seguimiento o la presencia de RNA detectable, ya fuera por recidiva o reinfección. Analizamos las variables asociadas a la RVS y si había diferencias según consumo de drogas en el pasado, en los 6 meses previos o durante el tratamiento. Para la asociación estadística se utilizó el test exacto de Fisher y la Chi cuadrado.

**Resultados:** Se trataron 182 pacientes y hubo 1 abandono y 2 reinfecciones. El 32,4% estaba en programa con agonistas opiáceos. En 62 (34,1%) se detectaron drogas ilegales durante el tratamiento o en los 6 meses previos. La RVS-12 global por ITT fue del 94,5% (96,1% si se excluyen las reinfecciones) sin diferencias significativas por consumo de drogas ilegales o por tratamiento con agonistas opiáceos. En el año posterior al tratamiento hubo una tercera reinfección por otro genotipo.

**Conclusiones:** El tratamiento sustitutivo de opiáceos y el uso ocasional de drogas en los 6 meses previos o durante el tratamiento no limita la eficacia. Por consiguiente, esta causa no justifica retrasar o posponer el tratamiento.

## Palabras clave:

Hepatitis C. Coinfección.  
Metadona. Usuario de Drogas.  
Eficacia del tratamiento.

## Opioid substitution therapy and occasional drug abuse don't affect the success rate of HCV therapy with Interferon-free regimens in coinfecting patients

## Summary

**Rationale:** New therapies for Hepatitis C with Interferon-free regimens raise sustained viral response (SVR) rates superior to 90%. Similar results are published in HCV monoinfected or HIV-HCV coinfecting patients, both in clinical trials and real life, but few data exists about the influence of drug abuse or substitution therapies in the SVR.

**Methods:** Descriptive and retrospective study in coinfecting patients treated with direct antivirals between October 2014 and December 2016 in a single center. The main objective was RVS at 12 weeks. We analyzed treatment completion, use of drugs in the past, in the previous 6 months or during treatment. For statistical analysis we used Fisher exact test and Chi square.

**Results:** 182 patients were included with 1 interruption for unknown reasons, no one interrupted therapy due to adverse events. 32.4% of patients were in Opioid Substitution Programs, 34.1% used drugs while on treatment or 6 months before. Global SVR was 94.5% by ITT analysis (96.1% excluding reinfections) without significant differences.

**Conclusions:** Efficacy of anti HCV therapy with direct antivirals is not impaired by opioid substitution therapy or occasional drug abuse during HCV therapy or in the previous 6 months.

## Key words:

Hepatitis C. Coinfection.  
Methadone. Drug Users.  
Treatment Outcome.

**Correspondencia:** Manuel Cervantes García  
E-mail: mcervantes@tauli.cat

## Introducción

El tratamiento de la hepatitis por VHC con pautas libres de Interferón consigue tasas de curación superiores al 90%. En los pacientes coinfectados por VIH y VHC (VIH/VHC) se han obtenido resultados similares, tanto en ensayos clínicos como en vida real. Las Guías de tratamiento de la Hepatitis C aconsejan no excluir a pacientes por consumo de alcohol y/o drogas<sup>1,2</sup>. Algunas de estas Guías incluso recomiendan abandonar el cribado previo de estas sustancias para no limitar el acceso al tratamiento sin suficiente evidencia. Sin embargo, realmente hay pocos datos sobre la influencia del uso de drogas o de las terapias sustitutivas con opiáceos (TSO) en la respuesta al tratamiento<sup>3,4</sup>, ya que sólo disponemos de un único ensayo clínico de los nuevos antivirales directos que haya analizado la respuesta en un subgrupo de pacientes con TSO<sup>5</sup>. También son escasos los datos sobre el uso concomitante de ambos grupos de fármacos (agonistas opiáceos y antivirales de acción directa anti VHC) en práctica clínica y hay todavía menos evidencias sobre la eficacia del tratamiento en consumidores activos de drogas en vida real. Por ello, el objetivo de este trabajo es analizar en los pacientes que han sido tratados de hepatitis C en un hospital de Barcelona si había diferencias en la respuesta al tratamiento (presencia de RNA-VHC detectable) según uso de TSO o consumo ocasional de drogas ilegales.

## Material y método

Análisis descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados por VIH/VHC que fueron tratados en el Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell (Barcelona) entre octubre de 2014 y diciembre de 2016. Se analizó la eficacia del tratamiento mediante la determinación de RNA-VHC. Se consideró "respuesta viral sostenida" (RVS) la persistencia de RNA de forma indetectable 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento (RVS-12). Se consideró fracaso el abandono, no completar el seguimiento o la presencia de RNA detectable, ya fuera por recidiva o por reinfección. Se realizó: a) un análisis por intención de tratar (ITT), es decir que incluía a todos los pacientes del estudio que cumplían con los criterios de inclusión; y b) un análisis por intención de tratar modificado (ITTm) en el que se excluyeron los pacientes en que se produjo reinfección.

Las variables del estudio se obtuvieron de la historia clínica informatizada. Se analizaron las variables: edad, sexo, tipo de genotipo, tratamiento previo (sí Vs. no), grado de fibrosis, combinación antiviral utilizada, uso de ribavirina (sí Vs. no) y tiempo (en meses) de duración del tratamiento.

Se comprobó cuantos estaban en tratamiento con sustitutivos opiáceos (TSO) y en cuanto al uso de drogas, se recogió el tipo de droga, la vía de consumo, la historia toxicológica y el consumo (sí Vs. no) en los 6 meses previos al inicio del tratamiento o durante la duración de éste. No se incluyó el consumo de alcohol y no se consideraron como consumidores los que utilizaron fármacos que actúan sobre el sistema nervioso prescritos con receta. También se recogió si el paciente vivía en centro de rehabilitación o acogida.

Para la descripción de variables continuas se ha utilizado la media, la desviación estándar, el mínimo, la mediana, el máximo y el número de casos válidos. Para la descripción de variables categóricas, se han utilizado el número y porcentaje de pacientes por categoría de respuesta. Para valorar la significación estadística utilizamos el test exacto de Fisher y la prueba de Chi cuadrado mediante el paquete estadístico SPSS versión 23.0. En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables de resultado se ha utilizado un nivel de significación estadística (p) de 0,05.

La investigación se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones éticas internacionales, las normas de Buena Práctica Clínica, el RD 711/2002, así como la legislación vigente en España. (Circular 15/2002). El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

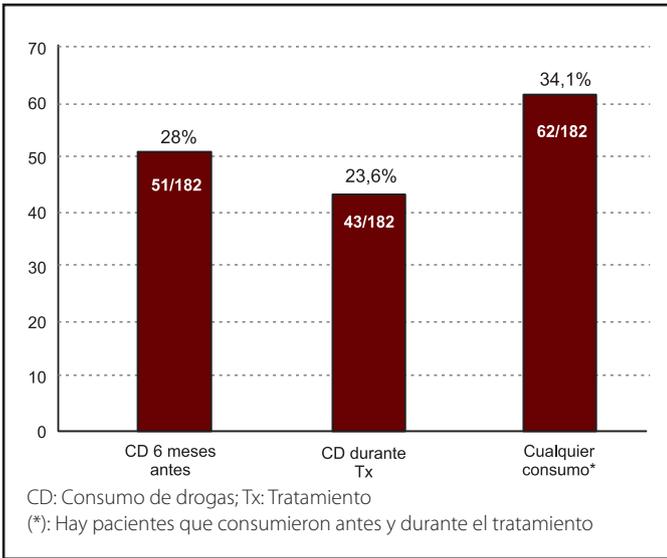
## Resultados

Se trataron 182 pacientes, 146 (80,2%) hombres y 36 (19,8%) mujeres, con una edad media de 50,2 años (DS  $\pm$  6 años). El 34,1% (n=62) había recibido anteriormente tratamiento con interferón pegilado más ribavirina. Sólo 7 (3,8%) no estaban en tratamiento con fármacos antirretrovirales.

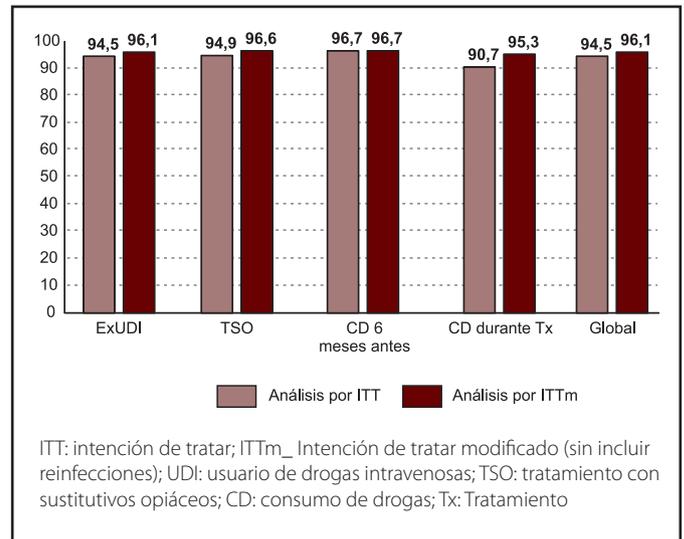
La mayoría (67%) eran genotipo 1 y más de dos tercios de éstos correspondían a genotipo 1a. Presentaban genotipo 3 el 20% de los casos. Se observó enfermedad hepática avanzada (fibrosis  $\geq$  grado 3) en el 56% de los casos (36% con fibrosis 4 y 20% con fibrosis 3). El 33% presentaba fibrosis 2 y sólo el 11% fibrosis de grado 0 o 1.

En cuanto al consumo de drogas, en 62 (34,1%) se detectaron drogas ilegales durante el tratamiento o en los 6 meses previos al inicio de éste (Figura 1). Las drogas más detectadas fueron cocaína y cannabis. En tres (1,6%) se detectó consumo de heroína y cuatro (2,2%) manifestaron haber participado en reuniones de sexo con drogas (*chemsex*). Había 59 casos (32,4%) tratados con TSO y 23 (13%) pacientes vivían en centros de rehabilitación, reinserción o acogida.

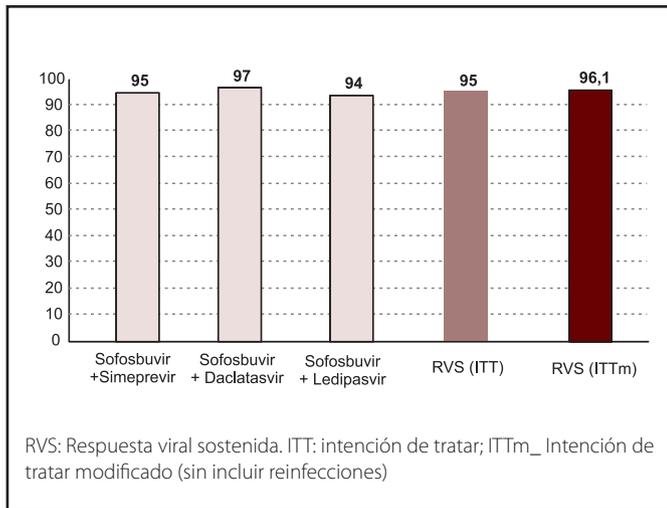
**Figura 1. Distribución de los pacientes tratados, según consumo de drogas antes o durante el tratamiento.**



**Figura 3. Respuesta viral sostenida observada según consumo de drogas o TSO. Análisis por intención de tratar y por intención de tratar modificado.**



**Figura 2. Distribución de la RVS en los pacientes tratados, por combinación utilizada y globalmente por análisis de ITT y por análisis de ITT modificado.**



Un paciente interrumpió el tratamiento a las 8 semanas, pero obtuvo RVS. Hubo también un abandono y una pérdida de seguimiento (paciente que completó el tratamiento, pero se trasladó fuera del país no pudiendo comprobarse si había obtenido RVS). Además, se produjeron 3 reinfecciones.

Globalmente, la RVS-12 por ITT fue del 94,5% y del 96,1% por ITTm (Figura 2). No hubo diferencias significativas en la RVS-12 según edad, sexo, tratamiento previo, tipo de genotipo o grado de fibrosis. Tampoco hubo diferencias en RVS-12 según consumo de drogas antes o durante el tratamiento o según TSO (Figura 3), pero sí se observó menor RVS (82,6% por ITT;  $p=0,02$ ) en los que vivían en centros de rehabilitación, inserción o acogida (Tabla 1).

**Tabla 1. Variables asociadas a la RVS según análisis por intención de tratar o intención de tratar modificado**

Variable	"n"	% RVS (ITT)	Valor "p"	% RVS (ITTm)	Valor "p"
Ex-UDI	164	93,9	0,60	96,1	0,80
CD 6 meses antes	51	96,7	0,98	96,7	0,76
CD durante Tx anti VHC	43	90,7	0,67	95,3	0,75
Tx con TSO	59	94,9	0,96	96,6	0,76
En residencia*	23	82,6	0,02	86,9	0,06
Total	182	94,5		96,1	

ITT: análisis por intención de tratar; ITTm: análisis por intención de tratar modificado (sin incluir reinfecciones); UDI: usuario de drogas intravenosas; CD: Consumo de drogas; Tx: Tratamiento; TSO: terapia sustitutiva con opiáceos.

\*Centro de deshabituación, acogida o inserción.

## Discusión

El consumo de alcohol y/o de drogas ilegales se ha considerado un factor de mal cumplimiento del tratamiento y de mal control general de múltiples enfermedades. Sin embargo, en los pacientes con infección por VIH el consumo simultáneo de drogas ha sido un problema que no ha contraindicado la prescripción de tratamiento antirretroviral y que ha sido manejado cotidianamente por los clínicos. De hecho, no ha sido infrecuente el consumo de opiáceos, de cocaína o de otros estimulantes en infectados por VIH que tomaban razonablemente bien el tratamiento antirretroviral y se mantenían con viremia indetectable. En cuanto al tratamiento farmacológico de la hepatitis C, éste ha estado basado durante casi dos décadas en el uso de ribavirina e Interferón pegilado, sustancia esta última que se asociaba con frecuencia a la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos. Por ese motivo, el tratamiento fue restringido en pacientes con enfermedad psiquiátrica previa y en pacientes con abuso de sustancias. Esta limitación parecía lógica cuando el problema mental era un trastorno depresivo<sup>6-9</sup>, pero fue mucho más controvertida cuando el problema mental eran otros trastornos psiquiátricos o el abuso de sustancias, ya que había evidencias de que el tratamiento era seguro y eficaz si se realizaba con un enfoque multidisciplinar<sup>10,11</sup> y también había evidencias de que existía similar eficacia que en población general si se efectuaba en pacientes con TSO<sup>4</sup>. Por otro lado, los TSO no sólo han demostrado beneficios en el tratamiento de las hepatitis virales en consumidores de drogas, sino que han demostrado también importantes beneficios para reducir la morbimortalidad en otras infecciones frecuentes en este colectivo<sup>12</sup>. En el tratamiento de la tuberculosis, por ejemplo, los TSO han permitido un mayor acercamiento al sistema sanitario de pacientes difíciles<sup>13</sup> e incluso han permitido integrar en los propios programas de mantenimiento las terapias directamente observadas para garantizar el cumplimiento del tratamiento antituberculoso<sup>14</sup>.

Con la llegada de los antivirales de acción directa y la retirada del interferón de las pautas de primera línea, los aspectos psiquiátricos de los pacientes con hepatitis C han dejado de ser una limitación para el tratamiento. No obstante, el consumo de alcohol, el de opiáceos o el de otras drogas ilegales ha sido citado como un aspecto relevante que podía comprometer la eficacia del tratamiento, aunque ninguna Guía de expertos ha justificado retrasar o impedir el tratamiento salvo en aquellos casos con una patología de base que condicionara una esperanza de vida inferior a un año<sup>1,2</sup>. En nuestro estudio, los pacientes que consumían ocasionalmente drogas o fármacos no prescritos

obtenidos en el mercado ilegal presentaron por análisis ITTm una tasa de RVS-12 prácticamente igual (95,3% vs. 96,1%) a la media del global de los tratados. Resultados similares se observaron en los que se comprobaron consumos antes de iniciar el tratamiento, en los exconsumidores por vía endovenosa y en los pacientes con TSO (96,7%, 96,1% y 96,6%, respectivamente). Sí debe resaltarse que hubo diferencias significativas en la tasa de RVS-12 en los 23 pacientes que residían en dispositivos de deshabitación, reinserción o acogida (82,6% vs. 96,1% por ITT;  $p=0,02$ ). No podemos asegurar con certeza a que se debe esta diferencia, pero quizás el hecho de estar residiendo en estos dispositivos refleje situaciones vitales no similares entre ambos grupos poblacionales.

Debe destacarse también que a pesar del poco tiempo de seguimiento se observaron 3 reinfecciones. Los consumidores de drogas, los internados en prisión y los hombres que tienen sexo con hombres y están coinfectados por el VIH, han sido considerados grupos especialmente prevalentes en cuanto a la reinfección post-RVS<sup>15</sup>. Debe recordarse que para evitar reinfecciones en consumidores de drogas debe prolongarse el control postratamiento y, si persisten prácticas de riesgo, comprobar el RNA-VHC con periodicidad anual. En estos casos, además, es prioritario plantear estrategias para reducir o eliminar el consumo y minimizar en lo posible las prácticas de riesgo de esta u otras infecciones por lo que resulta prioritario derivarlos a unidades de control y tratamiento de drogodependencias.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primera, al ser un estudio retrospectivo las variables analizadas han sido únicamente las disponibles y no las que hubieran podido seleccionarse de haber sido un diseño prospectivo. Segunda, la información en cuanto al consumo de drogas fue la proporcionada por los pacientes, excepto en los casos con TSO en que se obtuvo de los controles de drogas de abuso en orina realizados en el centro de drogodependencias. Esto ha podido subestimar el valor cuantitativo de la variable, pero no invalida sino que refuerza la conclusión del estudio, que es que el consumo ocasional de drogas no se asoció a menor RVS. Y tercera, el estudio se ha realizado en un único hospital, lo que siempre puede afectar a la generalización de las conclusiones.

En definitiva, este estudio ha observado en práctica clínica que el tratamiento con sustitutivos opiáceos o el uso ocasional de drogas en los 6 meses previos o durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con pautas libres de interferón no afectaba significativamente a la eficacia del tratamiento. Por consiguiente, esta no puede ser causa que justifique la decisión de retrasarlo o posponerlo en un colectivo que por otra parte es clave en la transmisión de la infección.

## Agradecimientos

Queremos agradecer a Adoración Torres, Luisa Fernández, Tulia P Torres y Divina Grau, personal de Enfermería de Hospital de Día de Infecciones, su dedicación para hacer fácil lo difícil, especialmente mejorar la adherencia al tratamiento y a los controles.

Asimismo queremos reconocer la colaboración del Dr. Andrés Marco que con sus trabajos y consejos nos ha animado a abordar el tratamiento integral de nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://hcvguidelines.org/full-report/when-and-whom-initiate-hcv-therapy>.
2. GeSIDA-GEHEP. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de práctica clínica de GeSIDA. 2015;59.
3. Hellard M, Rolls D, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology*. 2014;60:1801-70.
4. Aspinall E, Corson S, Doyle J, Grebely J, Hutchinson S, Dore G, et al. Treatment of Hepatitis C Virus Infection Among People Who Are Actively Injecting Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *CID* 2013;57:s80-89.
5. Dore G, Altice F, Litwin A, Dalgard O, Gane E, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to treat Hepatitis C Virus infection in persons receiving Opioid Agonist Therapy: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625-34.
6. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52:430-5.
7. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:41-8.
8. Schafer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16:186-201.
9. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, et al. Evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: results from Kyushu University Liver Disease Study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1233-40.
10. Spennati A, Pariente CM. Withdrawing interferon- $\alpha$  from psychiatric patients: clinical care or unjustifiable stigma? *Psychol Med*. 2013;43:1127-32.
11. Schaeffer M, Sarkar R, Díez-Quevedo C. Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction. *Clin Infect Dis*. 2013;57(suppl):S111-7.
12. Tratamiento de mantenimiento con metadona. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/udi/substanceabuse/methadone.pdf>.
13. Snyder D, Paz E, Mohle-Boetani, Fallstad R, Black R, Chin D. Tuberculosis prevention in Methadone maintenance clinics. Effectiveness and Cost-effectiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):178-85.
14. Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J*. 1998;12:967-71.
15. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V 3rd, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65(1 suppl):S33-45.

# Leptospirosis en Costa Rica. Técnicas diagnósticas y su tratamiento

**Ramsés Alfaro Mora**

*Cátedra de Química Medicinal, Universidad Latina de Costa Rica. Maestría en Enfermedades Tropicales, UNA.*

---

## Resumen

La leptospirosis es una enfermedad de origen zoonótico que es transmitida por diversas especies de animales domésticos y salvajes que sirven de reservorio para el agente causal. La enfermedad predomina en zonas del trópico, abarcando toda Centroamérica, México y países Sudamericanos. La condición clínica muchas veces es asintomática y se subdiagnostica. No obstante, se han hecho muchos avances en las técnicas determinantes de la presencia del patógeno para mejorar su diagnóstico. En la actualidad se cuenta con un grupo de antibióticos que pueden ser utilizados como base para el tratamiento de esta condición, siendo la Penicilina G la primera elección en la mayoría de los casos.

### Palabras clave:

Leptospirosis. Zoonosis.  
Reservorio. Diagnóstico.

La presente revisión busca hacer un repaso sobre aspectos epidemiológicos, patogenia, técnicas diagnósticas y tratamiento de la leptospirosis en humanos.

## Leptospirosis in Costa Rica. Diagnostic techniques and treatment

### Summary

Leptospirosis is a zoonotic disease which is transmitted by various species of domestic and wild animals that serve as reservoir of the causative agent. The disease is prevalent in tropical areas, including Central America, Mexico and South American countries. The clinical condition sometimes is asymptomatic and underdiagnosed. However, there have been many advances in the techniques of determining the presence of the pathogen, to improve the diagnosis. At present there are a group of antibiotics that can be used as a basis for the treatment of this condition, being Penicillin G the first choice in most cases.

### Key words:

Leptospirosis. Zoonosis.  
Reservoir. Diagnosis.

This work seeks to make a review of the epidemiology, pathogenesis, diagnostic techniques and treatment of leptospirosis in humans.

## Introducción

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica causada por cualquiera de los miembros patógenos del género *Leptospira*. Su distribución es mundial, siendo las zonas tropicales las más afectadas<sup>1</sup>. La infección es consecuencia de la exposición directa o indirecta a los animales que son reservorios y que llevan el patógeno infectante en sus túbulos renales y arrojan leptospirosis patógenas a través de su orina. Aunque muchos animales salvajes y domésticos pueden servir como reservorios, la rata parda (*Rattus norvegicus*) se ha relacionado como la principal fuente de las infecciones en humanos<sup>2</sup>.

Comúnmente los organismos del género *Leptospira* se dividían en dos especies con base a la clasificación serológica: *Leptospira interrogans*, que comprende todas las cepas patógenas y la *Leptospira biflexa*, que involucra a las cepas saprofitas ambientales<sup>3,4</sup>. A pesar de lo ya mencionado desde el año 2007, se aceptan 13 especies que juntas incluyen a más de 260 serovariedades patógenas y de estas cerca de 60 serovariedades saprofitas se agrupan ahora en 6 especies. La familia *Leptospiraceae* incluye, además, dos géneros más *Turneria parva* (*T. parva*) y *Leptonema* (*L. illini*)<sup>5</sup>. Todas ellas son aerobios obligatorios que poseen un óptimo de temperatura de crecimiento que va desde 28°C a 30°C, viéndose favorecida la sobrevivencia de las *Leptospiras* por ambientes cálidos, húmedos y con un pH neutro o ligeramente alcalino<sup>3</sup>.

El objetivo de la presente revisión es hacer un repaso de la epidemiología, los aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento para la leptospirosis en humanos.

## Antecedentes epidemiológicos regionales y costarricenses de leptospirosis

Tratando de dar un pequeño recorrido histórico por algunos países de América se puede notar que la leptospirosis ha sido prevalente en diferentes zonas del continente y que desde la segunda mitad del siglo XX se poseen las técnicas necesarias para establecer su diagnóstico<sup>4</sup>. En la República Mexicana, los primeros trabajos sobre leptospirosis fueron realizados en Yucatán por Noguchi en 1920, cuando la enfermedad se confundía con la fiebre amarilla<sup>6</sup>. En el Perú se han encontrado anticuerpos contra leptospirosis en humanos y animales en 19 de los 25 departamentos del país<sup>7</sup>. En países como Colombia la leptospirosis no es una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que se tienen pocos estudios sobre el nivel de prevalencia de la misma. A pesar de ello en este país se considera que los

casos de leptospirosis en humanos que habitan las zonas urbanas ha aumentado, debido al incremento de mascotas caninas y su estrecho contacto con las personas<sup>8</sup>. Existen informes de un brote que apareció en Barranquilla y Cartagena entre agosto y setiembre del año 1995, en el cual se registraron 95 casos de los cuales el 10% fueron letales<sup>9</sup>.

La incidencia de leptospirosis en América se ha estimado en 12,5 casos por 100.000 habitantes, y se declaran casos de leptospirosis principalmente en Brasil<sup>10</sup>. En Costa Rica los antecedentes históricos nos remontan a la época de 1947 cuando se describe un brote de leptospirosis en San José<sup>11</sup>. Posteriormente, se estudió un brote epidémico de leptospirosis anictérica ocurrido en Ciudad Cortés en octubre de 1988<sup>12</sup>. Con el fin de estudiar la prevalencia de anticuerpos en diversos grupos de riesgo en Costa Rica, Boza y colaboradores (datos no publicados), utilizando la prueba de microaglutinación, lograron demostrar anticuerpos antileptospirosis con títulos altos (1:100) en 19 de 86 (22%) trabajadores del alcantarillado sanitario de San José. En el mismo estudio no se encontró evidencia serológica de infección en 48 trabajadores de fincas ganaderas ni en 18 miembros de la Unidad de montañismo de la Cruz Roja Costarricense<sup>12</sup>.

La detección de leptospirosis en Costa Rica se inicia formalmente con la puesta en marcha del programa del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG) en busca de su prevalencia en poblaciones animales, lo cual llevó a que se estableciera un vínculo e interés por parte del Ministerio de Salud (MINSAL), tras detectar una prevalencia importante en el sector animal. Esta situación permitió que entre los años 1990-1994 se detectaran 90 casos de leptospirosis humana en el país<sup>13</sup>.

En el año 1996 el Departamento de Salud Pública de Illinois detectó 5 casos febriles de causa desconocida en sujetos que habían visitado Costa Rica para practicar rafting, durante el mes de setiembre de ese año. En colaboración con el MINSAL se logró determinar que la condición que presentaban era leptospirosis y se estableció como posible causa de contagio la contaminación del agua donde se practicó el deporte en cuestión<sup>14</sup>.

En 2008 se identifica en la provincia de Alajuela un nuevo serovar, del serogrupo Javanica, aislado de un paciente que presentó síntomas sugerentes de leptospirosis. Se le asignó a este serovar la denominación *Arenal*, por la cercanía existente entre la residencia del paciente y el volcán de ese mismo nombre; posteriormente según la secuencia de ADN se logró establecer que la especie más probable a la que pertenece *Arenal* es la *L. santarosai*, la cual se distribuye de forma casi exclusiva en Latinoamérica<sup>15</sup>.

En el año 2010 Moreno y Romero, tomaron todos los datos de sujetos humanos sospechosos de leptospirosis recogidos en el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en

Nutrición y Salud (INCIENSA), entre el periodo de enero del 2001 y junio del 2003, sumando un total de 568 registros<sup>16</sup>. Se intentó clasificar los casos confirmados según la definición propuesta por Katz y Effler<sup>17</sup>. El análisis arrojó una deficiencia en la práctica al no aplicar lo establecido en los protocolos vigentes, ya que los expedientes en general presentaban información incompleta para lograr establecer de forma concluyente la definición de caso confirmado<sup>16</sup>.

En 2013 INCIENSA detectó en la región de la provincia de Puntarenas dos nuevos serovares, designados: Corredores y Costa Rica pertenecientes a los serogrupos *Pyrogenes* y *Tarassovi*, respectivamente<sup>18</sup>.

La leptospirosis se distribuye a lo largo de todo Costa Rica en mayor o menor grado. A pesar de ello, existe una mayor prevalencia epidemiológica de esta condición en regiones como lo son la Huetar Norte, Central Norte, Pacífico Central, Huetar Atlántica y Brunca donde se declaran mayor número de casos. Por ello son estas regiones las que acumulan el 74% del total de casos a nivel nacional. Desde un punto de vista epidemiológico se reporta la transmisión ocupacional, identificada desde los primeros años de la enfermedad, especialmente en aquellos trabajadores como los médicos veterinarios, ganaderos, agricultores de arroz, maíz y caña de azúcar y, más recientemente, ha cobrado importancia la transmisión recreacional y doméstica<sup>5</sup>.

## Patogenia

Los reservorios naturales de *L. interrogans* en el mundo se encuentran principalmente en animales que poseen la capacidad de eliminar a través de la orina el patógeno al ambiente. Gracias a esto, se ven expuestos el suelo, alimentos y el agua, lo que acarrea que los mismos se vuelvan infecciosos para el hombre. La leptospira puede penetrar en el organismo a través de lesiones en la piel y tejido de mucosas sanas como lo es el caso de la nariz, la boca, los ojos o por vía hemática<sup>19</sup>.

Dentro de los animales domésticos que pueden estar contagiados y ser una fuente de leptospirosis tenemos: perros, gatos, cerdos y ratas, así como también en las zonas rurales se puede observar en bovinos, caprinos, equinos y ovinos<sup>9</sup>.

El periodo de incubación de este organismo oscila entre 2 y 20 días, siendo el habitual de 7 días. Esta primera etapa de manifestaciones clínicas comúnmente cursa con un estado febril, que con el paso de los días da paso a una segunda etapa en la que se inicia una fase inmune que se detecta por excreción de leptospira en orina, la cual en el caso del humano se va a ver reducida, debido al pH ácido de esta<sup>5</sup>. El patógeno tiende a ubicarse en órganos como el riñón, hígado, corazón, músculo-esquelético

**Tabla 1. Signos y síntomas más comunes ante una infección por leptospirosis.**

Signos	Síntomas
Inyección conjuntival, hemorragiparo	Fiebre
Signos meníngeos	Cefalea
Ictericia	Mialgias
Hepatomegalia	Escalofríos
Epistaxis	Náuseas/Vómito
Esplenomegalia	Dolor abdominal
Exantema	Constipación
	Diarrea
	Tos

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Zunino, 2007<sup>20</sup>.

e inclusive sistema nervioso central y humor acuoso<sup>19</sup>. Cuando este patógeno logra desarrollarse en un huésped puede llevar a que se manifiesten algunos síntomas y signos clínicos característicos que se presentan de forma abrupta (Tabla 1). También es posible que algunos sujetos cursen de manera asintomática, siendo esta última opción la que quizá se observe de manera más frecuente<sup>20</sup>. En caso de ser sintomática se suele clasificar la leptospirosis en dos categorías: anictérica e icterica.

## Leptospirosis anictérica

Comienza de forma abrupta, con cefalea intensa y persistente, mialgias en la región lumbar y gemelar, inyección conjuntival, escalofríos y dolor abdominal. Se presentan náuseas, vómitos y un acentuado malestar general con postración. La fiebre es de carácter remitente alcanzando 40 °C o más. Su evolución es de un periodo de cuatro a diez días<sup>11</sup>.

Pocos pacientes pasan a la segunda fase (fase inmune), donde sólo hay fiebre ligera, la cefalea es intensa, señal de meningitis sin signos neurológicos, y con dolor retro-ocular. Hay mialgias acentuadas en los músculos de las pantorrillas, en los paravertebrales y el cuello<sup>11</sup>.

## Leptospirosis icterica (Síndrome de Weil)

Es la forma más grave de la enfermedad, su inicio es semejante a la forma anictérica, pero además se caracteriza por las alteraciones de la función hepática y renal, desarrollo de hemorragias, colapso vascular, alteraciones graves de la conciencia y una mortalidad aproximadamente de 5-40%<sup>11</sup>. Las mujeres embarazadas tienen una proporción alta de mortalidad fetal, teniendo una incidencia superior a lo normal de aborto espontáneo si la infección se adquiere en los primeros meses del embarazo.

## Diagnóstico de leptospirosis

En caso de presentarse sintomatología debe tomarse en cuenta todos aquellos estudios pertinentes para poder establecer un diagnóstico diferencial de la patología, basados en la forma clínica en que se presenta la leptospirosis (Tabla 2).

El diagnóstico de laboratorio de la leptospirosis puede ser complejo e implica pruebas que se dividen en dos grupos. Uno de estos grupos está diseñado para detectar los anticuerpos antileptospiras, mientras el otro está diseñado para detectar leptospiras, antígenos de leptospiras o ácidos nucleicos de leptospiras en tejidos animales o en fluidos corporales<sup>21</sup>.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de leptospirosis en humanos.**

Forma clínica	Diagnóstico diferencial
Síndrome febril	Influenza, triquinosis
Síndrome icterico	Hepatitis viral
Síndrome renal	Otras causas de insuficiencia renal aguda
Síndrome hemorrágico	Fiebres hemorrágicas virales (dengue, S. cardiopulmonar por hantavirus), hemopatías
Síndrome meníngeo	Meningitis virales u otros agentes causales de meningitis aguda linfocitaria

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Zunino, 2007<sup>20</sup>.

## Técnicas diagnósticas

El *diagnóstico de certeza* se basa en el aislamiento o la seroconversión, con un aumento de cuatro o más veces en el título de anticuerpos.

El *diagnóstico presuntivo* se basa en:

- Aglutinación microscópica igual o mayor a 1/1.000, asociada a enfermedad clínica compatible.
- Aglutinación en placa positiva y cuadro clínico compatible.

## Exámenes inespecíficos

Algunos de los exámenes inespecíficos de rutina que se pueden practicar a aquellos pacientes que presentan signos y síntomas que hagan sospechar la infección por leptospirosis se señalan en la Tabla 3.

## Exámenes específicos

Cuando se habla de pruebas específicas de identificación es posible observar que las mismas pueden dividirse en dos categorías, dependiendo de si estas son capaces de identificar el agente o si solo son capaces de medir la reacción inmune hacia este (Tabla 4). Dentro de las técnicas específicas podemos mencionar:

## Aislamiento y cultivo microbiano

El aislamiento del agente causal es la mejor manera de establecer un diagnóstico definitivo de leptospirosis. El problema de su utilización radica en el tiempo que se necesita para su detec-

**Tabla 3. Exámenes inespecíficos para el diagnóstico de leptospirosis.**

Examen	Resultado
Hemograma	Puede observarse leucocitosis moderada. Se ha descrito trombocitopenia, sin otras evidencias de coagulación intravascular diseminada, en pacientes con daño renal.
Velocidad de eritrosedimentación	Se eleva en forma también moderada.
Análisis de orina	Puede evidenciar proteinuria, hematuria microscópica o cilindruria, en pacientes con compromiso renal.
Creatininemia y nitrógeno ureico	Se elevan en los casos con daño renal.
Pruebas de función hepática	En enfermos con compromiso hepático se puede observar hiperbilirrubinemia y aumento de SGPT y SGOT.
Citoquímico de LCR	En casos de meningitis muestra elementos inflamatorios: opalescencia, xantocromía, aumento de proteína (hasta 1g%) y células con recuento, habitualmente, entre 100 y 800/ mm <sup>3</sup> con predominio linfocitario. En pacientes con compromiso hepático y meníngeo suele observarse el hecho, excepcional en el adulto, de xantocromía debida a presencia de pigmentos biliares en LCR.

Fuente: Elaboración propia, basado datos de Zunino, 2007<sup>20</sup>.

**Tabla 4. Resumen de métodos diagnósticos para leptospirosis.**

Método	Propósito	Ventajas	Desventajas
Aislamiento e identificación	Identificación del agente +++	Capacidad de visualización de leptospiras en sangre y orina, y rara vez en LCR	Carencia de sensibilidad y especificidad.
PCR	++	Permite detectar ADN de leptospira en orina durante las primeras semanas de infección y en tejidos <i>post mortem</i> .	Incapacidad de detectar el serovar infectante.
MAT	Detección de la respuesta inmune ++	Es "gold standard", tiene alta sensibilidad y detecta todo el grupo de anticuerpos posibles.	Es complejo y requiere del mantenimiento de las cepas para la preparación de los antígenos vivos.
ELISA	+++	Detecta antígenos muy rápido, variando de 30 segundos a 4 horas.	Al ser tan específico se limita a un solo serotipo.

Clave: +++: Método recomendado, ++: Método adecuado.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, MAT: Test de aglutinación microscópica, ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción.

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de OIE *Terrestrial Manual* 2014; Mulas, 2006; Ahmad, 2005<sup>21,24,31</sup>.

ción e identificación, por lo que es poco práctico como método de rutina en la práctica clínica. A pesar de ello el cultivo es una de las formas en que se puede llevar un rastreo epidemiológico, aplicable al diagnóstico retrospectivo<sup>21</sup>.

La técnica busca recuperar leptospiras durante los primeros 10 días de enfermedad en sangre, tejidos o líquido cefalorraquídeo (LCR) y, posteriormente, en orina. Para ello, puede efectuarse cultivo en medios especiales, semisólidos, durante 5 a 6 semanas a 28-30 °C, en ambiente oscuro<sup>21</sup>.

Todas las serovariedades de *L. interrogans* tienen los mismos requerimientos de cultivo: son aerobias obligadas, crecen en medios enriquecidos con albúmina sérica bovina (medio EMJH) y suero de conejo (medios de Korthof, Stuart y Fletcher)<sup>11,20</sup>.

### Identificación a través de microscopía

El uso del microscopio para detectar las leptospiras en fluidos o tejidos podría ofrecer un diagnóstico rápido. Sin embargo en las muestras de sangre obtenidas durante la fase leptospirémica la concentración de microorganismos es tan baja que no es posible su detección clara. A pesar de ello se puede utilizar microscopía de campo oscuro, inmunofluorescencia o con microscopía de luz siempre y cuando en esta última se utilice la tinción adecuada. Se requiere de 10<sup>4</sup> leptospiras/mL para poder visualizar una célula por campo mediante el uso del microscopio de campo oscuro. Es común que se dé la aparición de falsos positivos o falsos negativos a pesar de que quien lleve el diagnóstico sea una persona de

experiencia. Es por eso que se hace necesario que en los casos donde se utilice este método los resultados sean confirmados a través del uso de cultivos o por serología<sup>11,21,22</sup>.

### Serología

Los anticuerpos se detectan a partir del sexto al décimo día de la enfermedad, y no alcanza los picos máximos de concentración hasta la cuarta o quinta semana. Posteriormente estos disminuyen, pero permanecen detectables por años. Las pruebas serológicas se pueden dividir en dos: Aquellas que son específicas para un género, y aquellas que son específicas para un serogrupo. En la actualidad el diagnóstico definitivo de la leptospirosis recae sobre el test de aglutinación microscópica (MAT), ya que esta tiene alta sensibilidad y permite detectar anticuerpos específicos de grupo<sup>2,21,22</sup>.

### Test de aglutinación microscópica (MAT)

Esta técnica representa el método de referencia para el diagnóstico de leptospira y busca que el suero del paciente reaccione con suspensiones de antígenos vivos de serovares de leptospiras. Después de la incubación, las mezclas de suero con antígeno se examinan al microscopio para poder medir la aglutinación y los títulos. Formalmente, el método se conoce como la prueba de aglutinación de lisis debido a la formación de bolas de lisis o glóbulos lisados de restos celulares en presencia de antisuero de alta titulación<sup>20</sup>. Sin embargo, estos son grumos estrechamente

aglutinados de leptospiras que contienen células vivas y no residuos. El MAT es leído en un microscopio de campo oscuro, y el punto final se determina en el momento de obtener la más alta dilución del suero en la que se es capaz de aglutinar el 50% de la muestra. Debido a la dificultad en la detección cuando el 50% de las leptospiras se aglutinan, el punto final se determina por la presencia de aproximadamente el 50% libre de las leptospiras no aglutinadas, en comparación con la suspensión de control<sup>21-24</sup>.

### ELISA

Debido a la complejidad del MAT, se han tenido que desarrollar pruebas de detección rápida de anticuerpos contra leptospiras en la infección aguda. Los anticuerpos IgM se vuelven detectables durante la primera semana de la enfermedad, lo que permite que el diagnóstico sea confirmado. Esto permite que el tratamiento pueda ser iniciado en las primeras etapas de la enfermedad, cuando es probable que sea más eficaz. La detección de IgM en repetidas ocasiones ha demostrado ser más sensible que la MAT cuando la primera muestra se toma temprano en la fase aguda de la enfermedad<sup>21-27</sup>.

La detección de IgM mediante ELISA ha sido ampliamente utilizada; siendo más común su uso con antígenos preparados a partir de cultivos de *L. biflexa*, aunque también se han utilizado especies patógenas. En la actualidad se cuenta con varios productos que se encuentran disponibles comercialmente para poder desarrollar la prueba. Los antígenos recombinantes también se han empleado, pero ninguno se ha evaluado ampliamente<sup>27-29</sup>. La especificidad de la detección de IgM por ELISA se ve afectada por el antígeno usado en el ensayo, por la presencia de anticuerpos debido a exposiciones anteriores (en regiones endémicas), y por la presencia de otras enfermedades<sup>29</sup>.

El ensayo de ELISA utilizado comúnmente es indirecto, ya que de esta manera se logra una mayor sensibilidad por la amplificación de señal debido a la unión de dos o más anticuerpos secundarios, por cada primario.

### Técnica molecular de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Se han descrito varios pares de "primers" útiles en la detección de leptospira (G1/G2, B64-I/B64-II), apareciendo en algunos trabajos su uso en muestras de sangre, LCR, orina o tejidos. En el caso de la sangre se tiene mejor sensibilidad con el uso de PCR que con el cultivo, pero es positiva sólo en 50% de los casos<sup>21,22</sup>. Cuando se utiliza en muestras de orina se ha llegado a obtener una positividad de 90%, incluso en algunos pacientes tratados con antimicrobianos, y desde antes del octavo día de evolución<sup>20,21,22</sup>. Una limitación que se tiene con el uso de PCR es el no poder detectar el serovar infectante<sup>30,31</sup>.

## Tratamiento de leptospirosis

La hidratación es el procedimiento base del tratamiento, en busca de evitar la descompensación que ocasiona la fiebre, anorexia y el vómito. La antibioticoterapia debería de iniciarse lo más rápido posible para evitar daño a los tejidos. La primera elección de tratamiento para el manejo de leptospirosis grave debe ser Penicilina G 1.500.000 unidades por vía intravenosa cada 6 horas, existiendo la posibilidad de utilizar Ceftriaxona 1g cada 24 horas, en ambos casos por 7 días. Además cabe la posibilidad de utilizar en aquellos casos de mediana gravedad una variante de tratamiento en la cual se puede administrar doxiciclina 100 mg cada 12 horas por vía intravenosa u oral, o ampicilina 0,5-1g por vía intravenosa cada 6 horas y de igual manera en ambos casos por 7 días<sup>11,32,33</sup>. La doxiciclina utilizada en casos moderados solo es posible administrarla a pacientes que superen la edad de 8 años, debido a su categoría farmacológica. En aquellos casos donde el paciente tenga una edad menor se puede utilizar amoxicilina (30-50 mg/kg/día) dividida en 3 dosis o ampicilina (50 mg/kg/día) dividida en cuatro dosis por siete días en ambos casos.

Como método profiláctico se recomienda el uso de doxiciclina 200 mg una vez por semana en aquellas personas con alto riesgo de infección, situadas en áreas donde la incidencia sea mayor al 5%<sup>11</sup>. Cuando exista prolongación del tiempo protrombina y transfusiones de sangre total, glóbulos rojos y plaquetas es posible la administración de vitamina K por vía parenteral<sup>11</sup>.

En casos graves con oliguria, se debe tener cuidado con la reposición hídrica excesiva, que puede empeorar la insuficiencia respiratoria, pudiendo llegar hasta insuficiencia cardiaca. Si a pesar de las medidas adoptadas, no mejora la insuficiencia renal se debe indicar precozmente la diálisis peritoneal o derivación a un establecimiento de salud que cuente con unidad de cuidados intensivos<sup>34</sup>.

## Conclusiones

A pesar de los avances actuales en el diagnóstico de leptospirosis, la mayoría de los análisis siguen siendo complejos y en algunos casos poco accesibles. La prueba MAT es el "gold estándar" para el diagnóstico de anticuerpos contra leptospiras, aunque con ella se observa mucha dificultad en comparación con técnicas como las pruebas ELISA, teniendo ambas una sensibilidad semejante. El PCR aún se encuentra lejos de brindarnos toda la información necesaria para poder llegar a un diagnóstico concluyente. Respecto al tratamiento de leptospirosis la base de la terapia es una buena hidratación y un inicio de la terapia

antibiótica de forma oportuna para evitar complicaciones en el corto y mediano plazo.

## Bibliografía

- Cardona MN, Moros RM, López EA, et al. Diagnóstico de leptospirosis mediante la PCR en pacientes con síndrome febril icterohemorrágico. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2008;28:24-30.
- Haake D, Levett P. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015. 387:65-97.
- Thayaparan S, Robertson ID, Fairuz A, et al. Leptospirosis, an emerging zoonotic disease in Malaysia. *Malaysian J Pathol*. 2013;35(2):123-32.
- OMS. Problemas actuales en la investigación de leptospirosis. Geneva. 1997. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38374/1/WHO\\_TRS\\_380\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38374/1/WHO_TRS_380_spa.pdf)
- Sequeira J, Romero J. Comportamiento epidemiológico de casos sospechosos por leptospirosis en cinco regiones de salud de Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. 2012;54(4):231-40.
- Noguchi H, Kheger J. Immunological studies with a strain of Leptospira isolated from a case of yellow fever in Mérida, Yucatán. *J Exp Med*. 1920;32:627-31.
- Céspedes M, Ormaeche M, Condori P, et al. Prevalencia de leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2003;20(4):180-5.
- Romero M, Sánchez JA, Hayek LC, et al. Prevalencia de anticuerpos contra *Leptospira* en población urbana humana y canina del Departamento del Tolima. *Rev. Salud Pública*. 2010;12(2):268-75.
- Saad C, Moron L, Parra E, et al. Leptospirosis Humana: Hallazgos Clínicos e Histopatológicos en un Caso y Revisión de Literatura. *Revista Colombiana de Enfermería*. 2006;1(1):51-63.
- Instituto nacional de salud. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública protocolo de vigilancia en salud pública leptospirosis. Colombia. 2014;1:1-17.
- Solano A, Boza R, Saenz E. Leptospirosis en Humanos. *Rev Cost. de Ciencias Médicas*. 1996;17(2):41-60.
- Boza R. Leptospirosis anictérica. Análisis de una epidemia en Costa Rica. *Act. Med. Cost*. 1990;33(2):74-80.
- Amador M. Leptospirosis. *Acta Pediátrica Costarricense*. 1998; 12(1):12-4.
- CDC. Outbreak of Leptospirosis Among White-Water Rafters-Costa Rica, 1996. *JAMA*. 1997;10(278):808-9.
- Valverde MA, Ramírez JM, Montes de Oca JM, et al. Arenal, a new leptospira serovar of serogroup Javanica, isolated from a patient in Costa Rica. *Infection, Genetic and Evolution*. 2008;8:529-33.
- Romero Z, Rodríguez V. Definiciones operativas para la prevención y control de la leptospirosis en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. 2010; 52(4):232-9.
- Katz A, Effler P. "Probable" versus "Confirmed" leptospirosis: an epidemiologic and clinical comparison utilizing a surveillance case classification. *Ann Epidemiol*. 2003;13:196-203.
- Valverde M, Goris M, Gonzáles V, et al. New serovar of *Leptospira* isolated from patients in Costa Rica: implications for public health. *Journal of Medical Microbiology*. 2013; 62:1263-71.
- García R, Reyes A, Basilio D, et al. Leptospirosis; un problema de salud pública. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2013;60(1):57-70.
- Zunino E. Leptospirosis. Puesta al Día. *Rev Chil Infec*. 2007;24(3):220-6.
- Pérez Y, Obregón A, Rodríguez I, et al. Actualización en el diagnóstico de leptospirosis humana. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2015;44(4):416-27.
- Ahmad SN, Shah S, Ahmad FM. Laboratory Diagnosis of Leptospirosis. *J postgrad Med*. 2005;51(3):195-200.
- Faine S. Guidelines for the control of leptospirosis, World Health Organization; Geneva. 1982.
- Mullas S. Diagnosis of leptospirosis and comparison of ELISA and MAT techniques. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006;49(3):468-70.
- Cumberland P, Everard CO, Levett PN. Assessment of the efficacy of the IgM enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:731-4.
- Goris M, Leeflang M, Boer K, et al. Establishment of valid laboratory case definition for human leptospirosis. *J Bacteriol Parasitol*. 2011;55-001,1-8.
- Winslow WE, Merry DJ, Pirc ML, et al. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M antibody in diagnosis of human leptospiral infection. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1938-42.
- Signorini M, Lotterberger J, Tarabla HD, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to diagnose human leptospirosis: a meta-analysis of the published literature. *Epidemiol Infect*. 2013;141:2232.
- Bajani M, Ashford DA, Bragg SL, et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41:803-9.
- Levett T. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001;14(2): 296-326.
- OIE Terrestrial Manual 2014. Disponible en: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health\\_standards/tahm/2.01.09\\_LEPTO.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/2.01.09_LEPTO.pdf)
- Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos G, et al. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial Therapy, Incorporated*. 2014;43,60.
- López O. Tratamiento de leptospirosis humana. Alternativa Antibiótica. *Archivos de Medicina*. 2015;11(2):1-7.
- Cerqueira T, Abensur D, Stambovsky A, et al. Renal Involvement in Leptospirosis-New Insights into Pathophysiology and Treatment. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008;12(3):248-52.

# La hidatidosis: una enfermedad reemergente en determinadas especies. A propósito de la afectación en equinos sacrificados en Barcelona

Javier de Benito-Langa<sup>1,2</sup>, Begoña Landa-Lavilla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>2</sup>Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

---

## Resumen

### Palabras clave:

Hidatidosis. Equinococosis.  
Enfermedades reemergentes.  
Especies. Caballos. Barcelona.

El presente artículo aborda la situación actual de la hidatidosis animal en España haciendo referencia de forma específica a la hidatidosis equina y aportando nuevos datos de un estudio realizado sobre équidos sacrificados en Barcelona desde 1990 incluida información de su prevalencia hasta 2016.

Entre 1990 y 2008, la prevalencia observada fue del 0,45% tanto en hígado como en pulmón para disminuir al 0,10% en 2012 y en 2015-2016. Se concluye que debe mejorarse el control sanitario de la cabaña equina.

## Hidatidosis: A reemerging disease in certain species. A purpose of the affectation in Horses slaughtered in Barcelona

### Summary

### Key words:

Hydatidosis. Echinococcosis.  
Reemergent disease. Species.  
Horses. Barcelona.

This article discusses the current situation of animal hydatidosis in Spain with specific reference to equidae hydatidosis and providing new data from a study on equidae slaughtered in Barcelona since 1990 including information on their prevalence up to 2016.

Between 1990 and 2008, the observed prevalence was 0.45% in both liver and lung to decrease to 0.10% in 2012 and 2015-2016. In conclusion, the sanitary control of horses must be improved.

## Introducción

La hidatidosis o equinococosis es un proceso zoonótico conocido desde hace siglos producida por un céstodo (generalmente en nuestro medio *Equinococcus granulosus*) y que sigue teniendo en la actualidad una amplia distribución mundial, afectando tanto a seres humanos como a determinadas especies como el ganado ovino, vacuno y equino entre otros. En España, las mayores prevalencias se observan en las comunidades autónomas con más abundancia de ganado. "Hydatis" es el vocablo que los autores griegos designaban a una piedra preciosa del color del agua y de ésta manera tanto médicos como veterinarios denominaban a todas las formas vesiculares esferoides, transparentes y membranosas que encontraban tanto en personas como en animales (quistes hidatídicos). Su origen animal y asignación zoonótica es muy antigua y tanto Hatmannus en 1686, Pauleten en 1740 o Redi en 1926 situaron y enlazaron su procedencia y características propias<sup>1</sup>.

Esta enfermedad aún origina como hace más de medio siglo pérdidas económicas y sociales siendo los Servicios de Salud Pública los responsables de la planificación y ejecución de las medidas de control y su supervisión tanto sanitaria como epidemiológica. En relación a su trascendencia económica y social, ha pasado de considerarse un proceso olvidado a representar una prioridad en las políticas de salud pública en la actualidad, según la OMS, ya que se sitúa dentro de las siete enfermedades zoonóticas más importantes del mundo por dichos impactos sociales.

En España, la hidatidosis se incorporó a la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en 1982 aumentando el número de casos humanos hasta 1985, posteriormente fue disminuyendo paulatinamente hasta el año 1991, que empezó a estabilizarse aunque en los reportes anuales, ofrecidos por EFSA, son considerados resultados parciales, con lo cual no se pueden traducir para obtener datos epidemiológicos fiables en zonas de elevada prevalencia. Estas zonas son definidas como reemergentes por distintos autores internacionales de diferentes países como Turquía, Grecia, España, Reino Unido, Bulgaria y Rumania<sup>2,3</sup>. La Unión Europea es consciente de la parcialidad de los datos epidemiológicos obtenidos este último decenio como también ocurre con otros procesos de índole zoonótica y emergente y debido a las reflexiones realizadas ha decidido priorizar la investigación en este campo.

Actualmente, hay diversos proyectos impulsados y financiados por la UE como el programa Heracles, que integra investigadores de diferentes países europeos tanto de la Europa del Este como mediterráneos, centrándose en el cribado poblacional, registros de pacientes y aspectos que tienen que ver con la relación hospedador/parásito a nivel humano y animal, temas,

todos ellos, que pretenden mejorar los datos y de esta manera considerarlos con una mayor fiabilidad para emprender sistemas de prevención e incluso de diagnóstico y gestión sanitaria de la enfermedad.

En Europa del Este tienen elevadas prevalencias, afectando sobre todo a personas relacionadas con el pastoreo y profesionales del ganado incluidos veterinarios, aunque estos tienen una mayor posibilidad de infección a través del manejo de cánidos en su actividad profesional<sup>4,5</sup>.

La hidatidosis en humanos está considerada como un proceso grave y sus prevalencias son significativas, aunque su situación epidemiológica actual no es conocida del todo en ciertas regiones de España. Estudios recientes realizados en Extremadura confirman su significativa incidencia que sugiere la necesidad de modificaciones en su vigilancia y control<sup>6</sup>. Otros estudios realizados en Cataluña desprenden tasas de incidencia media anual que oscilan desde 0.53/100.000 a 8/100.000 ya que el sistema EDO solo detecta la quinta parte de la incidencia real<sup>7,8</sup>. Por otro lado, la incidencia detectada en población inmigrante es 3,03 superior a la población nacida en Cataluña.

## Infección

Muchas veces su poder de infección va relacionado con la gestión sanitaria, con el nivel de educación en grupos de riesgo, con las poblaciones no controladas de perros o con la fauna salvaje. Los datos estadísticos recogidos en industrias de producción de carne ponen de manifiesto su elevada prevalencia en animales sacrificados en mataderos y, por otro lado, la importancia que tiene en su ciclo e infección los grupos de animales salvajes que como en otras zoonosis no controladas y reemergentes en la actualidad como la tuberculosis, son responsables del dinamismo del proceso. A todo ello se añaden casos inusuales producidos en diferentes países como sucede en Turquía con el genotipo G4 en casos reportados en mulas<sup>9</sup>.

*E. granulosus* se transmite a sus hospedadores intermediarios que son animales de abasto y silvestres y al propio hombre por ingestión de huevos que parasitan el medio natural. Estos huevos son eliminados por el hospedador definitivo a través de heces influyendo de manera significativa los factores de tipo ecológico y climáticos<sup>10</sup>, que hacen de su supervivencia vital en factores de humedad y temperatura que pueden ayudar en la predicción del grado de transmisión parasitaria. El cambio climático que nos afecta puede hacer cambiar las zonas de supervivencia y trasladarse más al norte además del incremento de factores relacionados con la humedad por la mayor pluviosidad y deshielo glaciar lo que hace incrementar el riesgo no solo de la hidatidosis

sino de otros procesos patológicos<sup>11</sup>. Otro factor que produce un mayor poder de transmisión es el debido al solapamiento de hábitats de los hospedadores silvestres y domésticos debidos a la deforestación y, también, a los cambios legislativos que afectan a especies protegidas, lo que demostraría los ciclos denominados peridomésticos entre lobos, jabalíes y ovinos que poseen en común el mismo genotipo parasitario G1, el más frecuente en infecciones humanas<sup>12</sup>.

También es conveniente añadir que existen otros factores de transmisión de la enfermedad considerados como “no ecológicos” y que se relacionan con la ausencia aparente de inmunidad adquirida en hospedadores naturales, que en el caso del ganado ovino, son importantes en su valoración por los largos periodos de desarrollo del quiste hidatídico, y que no solo tiene una interrelación con la edad del animal sino también con el genotipo parasitario.

Las actuales tendencias epidemiológicas estudiadas en Castilla y León muestran que en los últimos años en la provincia de Salamanca se observaron un número muy considerable de decomisos causados por el proceso tanto en vacuno, ovino, caprino y porcino. En estos últimos, registran mayor prevalencia los cerdos ibéricos en comparación con los cerdos blancos de cría intensiva. La prevalencia en solípedos domésticos es muy baja. Estos resultados también nos ayudan para discernir, que tanto la edad en animales viejos como la forma de cría, son parámetros a tener en cuenta para comprender tanto la distribución como la prevalencia.

También podemos extraer resultados estudiados sobre porcino, donde los datos recogidos, representan una prevalencia bastante superior en cerdos sacrificados en matanzas domiciliarias que en mataderos autorizados. En los últimos años, se comprueba y verifica prevalencia de la enfermedad en animales salvajes como jabalíes, lo que supone un preocupante riesgo para las personas porque el genotipo hallado en jabalí es el mismo que se hallan en pacientes humanos (G1), aspectos, todos ellos, a tener en cuenta en la programación de estudios de control y prevención por parte de las autoridades de salud pública.

En un estudio realizado en Barcelona donde se sacrificaron en 2012, 440 búfalas procedentes de una explotación de producción lechera para la elaboración de mozzarella en la comarca de El Ampurdán en Gerona se obtuvieron prevalencias de hidatidosis tanto en hígado como en pulmón (Figura 1), del 1,13% y 0,90% respectivamente. En estos casos las lesiones dictaminadas, al ser lesiones antiguas, se visualizaron calcificadas y fue necesario realizar el diagnóstico diferencial de laboratorio con otros procesos patológicos como la tuberculosis donde se confirmaron como hidatidosis de las especies *E. granulosus* y *E. multilocularis*. Epidemiológicamente estos hallazgos se encuentran relacionados

**Figura 1. Quistes hidatídicos en pulmón e hígado de búfalas.**



con las zonas de pastoreo de las búfalas que se encontraban expuestas a la fauna salvaje de la zona (Figura 1).

## La hidatidosis equina

Historia aparte merece el estudio de la hidatidosis en equinos cuyo agente etiológico ha sufrido varias denominaciones y que en la actualidad se designa como *Echinococcus equinus* antes asignado como *E. granulosus equinus* y que se clasifica en la actualidad como G4. En el ganado equino es la única larva quística de cestodos que puede desarrollarse ya que no consta hasta la fecha la presencia de cenurosis, excepto una publicación del año 1928 en una burra<sup>13</sup>. El caballo es huésped intermediario y tiene, en la actualidad, un escaso significado patogénico como zoonosis ya que solo posee un ciclo exclusivamente canino-equino y no se ha identificado en otros animales.

El huésped definitivo del *E. equinus* son los cánidos tanto domésticos como salvajes que eliminan segmentos grávidos en las heces<sup>14</sup>. Dicho quiste, visualmente, es de tamaño más pequeño en comparación con otros animales produciendo una hidatidosis vesicular o unilocular, en la que cada vesícula presenta su propia envoltura conjuntiva, destacando el hígado como órgano con mayor predisposición a padecerlo en comparación con el pulmón, según Demont y Gonthier en 2003, aunque en estudios más recientes, publicados sobre equinos sacrificados en Barcelona, los porcentajes de hallazgos en ambas vísceras se equiparan<sup>15</sup>. Las bibliografías de posibles hallazgos de estos quistes señalan otros órganos y zonas como corazón, bazo, riñón, encéfalo, tejido muscular y huesos<sup>16</sup>, estudios más exhaustivos, realizados sobre caballo de carne en Barcelona, proporcionan unos datos donde los hallazgos se localizan exclusivamente en hígado y pulmón<sup>15</sup>.

Los dictámenes protocolizados de los servicios veterinarios de inspección sobre hígado y pulmón con lesiones compatibles con la hidatidosis son de decomiso de la víscera afectada para

posteriormente inspeccionar el resto de la canal. Si la canal no se encuentra afectada se da apto para consumo humano la carne de dicho animal. Solo cuando dicha canal se observan procesos de índole generalizada como pueden ser casos de caquexia o edemas se dictamina el decomiso total de toda la canal.

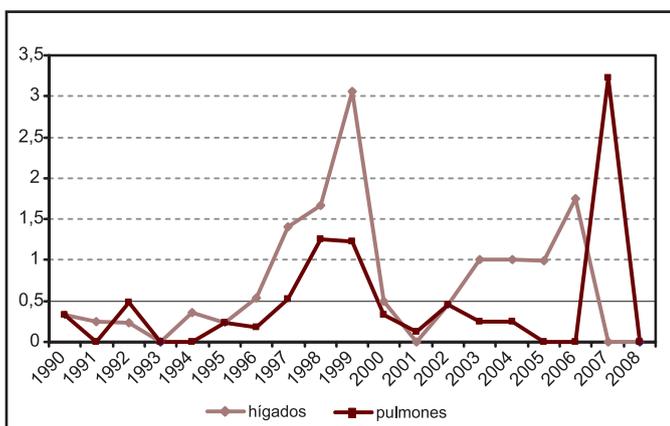
## Aportación de datos prevalentes de la hidatidosis en el ganado equino de carne sacrificado en Barcelona

La hidatidosis equina ha motivado diferentes discusiones en la bibliografía y estudios realizados en diferentes países, localizaciones anatómicas e incluso en su estructura y tamaños, así como en sus prevalencias publicadas. Siempre extrañó la escasa o nula importancia que se concedió a esta parasitación en equinos y, ya desde los años cincuenta del siglo XX, se empezaron a aportar datos de la misma con prevalencias en mataderos italianos del 4% al 40% principalmente en asnos. En España, el director del matadero de Málaga evaluaba la hidatidosis equina en 1972 con una prevalencia del 12%.

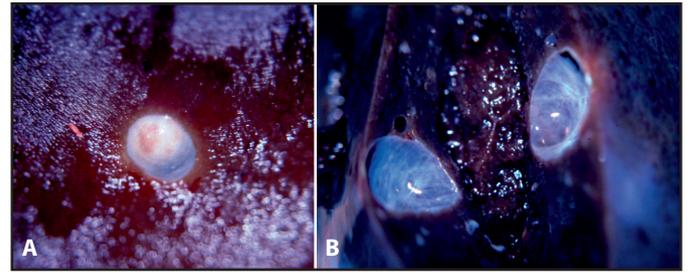
En el estudio realizado en el matadero de Barcelona sobre 8.871 equinos de carne sacrificados entre 1990 y 2008<sup>15</sup>, los resultados obtenidos (Figura 2) sobre el dictamen de hidatidosis nos dan una prevalencia del 0,45% tanto en hígado como en pulmón, datos diferentes a los publicados en Sicilia<sup>17</sup>, que indican una prevalencia del 0,26% y que, posiblemente, sea debido a la situación epidemiológica entre los diferentes países, así como el tipo de cría, ganado equino sacrificado y el propio manejo efectuado sobre estos animales.

Esta secuencia cronológica de la prevalencia de la hidatidosis equina en hígado y pulmón, entre los años 1990 a 2008, nos muestra una tendencia decreciente. La evolución del proceso en los años del estudio, desde 1990 hasta su finalización en 2008, no

**Figura 2. Prevalencia de lesiones de hidatidosis (1990-2008).**



**Figura 3. Hidatidosis hepática equina.**



tiene significado estadístico, se aprecia prevalencias en diente de sierra tanto con valores de disminución y reactivación del proceso tanto en hígado como en pulmón como indica la tabla anterior.

Un estudio más reciente del año 2012 realizado en un matadero de Barcelona, donde se sacrificaron 2.554 equinos, los resultados obtenidos sobre la aparición de lesiones de hidatidosis en hígado nos dan una prevalencia de 0,1%, lo que evidencia un descenso en relación a estudios realizados en años anteriores en este matadero. Este descenso está relacionado entre otras causas a que existe un mayor control a nivel sanitario de la cabaña equina y a que la edad de la mayoría (78%) de los animales que se sacrifican en este matadero no supera los 24 meses. Dicha tendencia se ratifica en los datos obtenidos y evaluados durante 2015 y 2016 en el mismo matadero de Barcelona con prevalencias similares al 0,1% (Figura 3).

## Métodos de detección y control

Antes de diseñar programas de control, resulta necesario conocer la prevalencia de la infección. En animales de consumo dicho control se viene realizando desde más de un siglo mediante lo que se conoce como inspección directa macroscópica, realizada por inspectores oficiales veterinarios, que desarrollan su trabajo en centros de producción de carne tanto sobre la canal como en vísceras sobre todo a nivel hepático y pulmonar. La hidatidosis, desde hace muchos decenios, siempre ha representado una de las principales causas de decomisos parciales en mataderos definiendo los aspectos anatomopatológicos en vísceras más frecuentes como pulmón e hígado además de bazo y en más raras ocasiones en corazón, riñón y diafragma. Las descripciones de las lesiones, que realizaban los autores de mediados del siglo XX, lo asimilan a lóbulos pulmonares abollados y parénquima comprimido con un parecido, como decía Uhse, de saco de patatas observándose, en ocasiones, el triplicado del peso de los órganos afectados.

Dentro de los decomisos por hidatidosis dictaminados en mataderos, se pueden apreciar diferentes fases evolutivas del proceso y se observan, también, quistes calcificados o purulentos.

Al ser un proceso que en los animales no se diagnostican por sintomatología en vida, se hace imprescindible la inspección *postmortem* en mataderos, donde el dictamen y diagnóstico visual resulta fácil debido a su estructura y donde el inspector sanitario separa del consumo los órganos afectados. Conviene recordar que las actuaciones de inspección sanitaria veterinaria se hace extensiva a otros animales de consumo y que afecta a animales salvajes muertos en cacerías.

En relación a dicha inspección visual, hay que tener en cuenta la posible existencia de falsos positivos y negativos que se reducen cuando se emplean métodos de diagnóstico complementario como por ejemplo el apoyo del laboratorio de histopatología o metodología serológica o bien se valora la edad de los animales chequeados que diferencia el tamaño de los quistes hidatídicos, así como la estructura histológica de los mismos. Dichos quistes se caracterizan por la visualización de vesículas que presentan su propia envoltura conjuntiva con membrana externa, cutícula quitinosa y otra membrana germinativa donde se encuentran vesículas proliferas unidas a la misma y que a veces puede llegarse a romper y salir el líquido hidatídico característico de consistencia granulosa o arenosa (Figura 4).

Las diferentes reglamentaciones que han estado vigentes desde hace décadas, incluidas las normativas reglamentarias actuales, recomiendan el decomiso de las vísceras afectadas y proceder al decomiso total de toda la canal si se observan lesiones de tipo generalizado como grados de caquexia, emaciación o degeneraciones edematosas extensas.

Aun así y a nivel de los protocolos de inspección aplicados en mataderos europeos, se puede mejorar considerablemente el diagnóstico veterinario para apuntalar y apurar con mayor certeza. Diferenciar con mejor aptitud procesos de pseudotuberculosis, tuberculosis o granulomas producidos por otros parásitos.

Los resultados de las inspecciones realizadas en los centros de producción cárnica por los veterinarios oficiales se centra-

lizan por las diferentes administraciones competentes tanto a nivel municipal, autonómico, estatal para confluir en la agencia europea de seguridad alimentaria.

Aunque la evolución de la prevalencia, en datos generales, ha disminuido ligeramente en las estadísticas publicadas en España, exceptuando la hidatidosis de pequeños rumiantes y animales silvestres (ciervos y jabalíes) que se ha incrementado, se podría considerar, en la actualidad, como una enfermedad reemergente en ciertas especies con consecuencias económicas considerables.

Este hecho hace plantearse que es necesario llegar a su control y disminución mediante sistemas de prevención y protección, pero que en la actualidad es insuficiente. La información es esencial al no ser completos los datos epidemiológicos imprescindibles para una evaluación correcta de su transmisión donde la especie, edad y tipo de cría resultan fundamentales. Otros aspectos importantes en dicha valoración son el periodo latente y la distribución focal, con lo cual, también, resultaría fundamental la información epidemiológica relativa al lugar de engorde o cría y no el lugar de origen que es el dato que se registra en los mataderos. Por otro lado, la fertilidad quística y el genotipo serían datos potenciales para conocer mucho más de cerca dicha zoonosis y que aportarían en los programas de lucha un valor añadido fundamental.

La tendencia de futuro para un buen diagnóstico se dirige hacia la detección de anticuerpos en la propia explotación ya que los actuales controles de laboratorio de tipo serodiagnóstico se basan, solo, en el uso de antígenos brutos que provocan un buen número de falsos positivos y negativos. Otra alternativa es el uso de proteínas recombinantes que aportarían especificidad y sensibilidad serodiagnóstica (Gatti et al, 2007), pero dichas herramientas se deben validar de forma seriada y auditada.

Por todo ello, la prevalencia específica, el geodiagnóstico y la epidemiología validada son los parámetros base para la aplicación de las medidas de control y, por consiguiente, si estas deben actuar en puntos concretos y restringidos donde de verdad se produce la transmisión parasitaria.

Por otro lado, el conocimiento del ciclo parasitario de *E. granulosus* permite zanjarlo en distintos estadios como el uso de antiparasitarios específicos en perros, y que bien conoce la clase clínica veterinaria de pequeños animales, y que desde hace mucho tiempo se introducían junto a los programas vacunales, la vigilancia e inspección que realizan los veterinarios de salud pública en mataderos y explotaciones, evitando los sacrificios ilegales y no controlados que se realizan tanto de forma esporádica como en temporadas concretas o el abandono de animales muertos en el campo y, como no, la educación de las poblaciones más cercanas a estos supuestos. Los resultados de estas medidas

**Figura 4. Hidatidosis pulmonar equina.**



son mejores si se aplican a zonas concretas endémicas o hiperendémicas para la hidatidosis.

Añadir, por último, la existencia de una vacuna efectiva de tipo recombinante frente a la hidatidosis animal (EG95) que ha demostrado niveles de protección altos en estudios de campo, aunque su coste y desarrollo logístico la hacen, hoy en día, de aplicabilidad baja. Dentro de la prevención mediante sustancias de tipo biológico poner sobre la mesa la mayor utilidad que supondría el desarrollo de una vacuna para la hidatidosis canina, ya que los perros infectados desarrollan una respuesta inmunitaria detectable frente a la infección con resultados, al menos, ilusionantes<sup>18,19</sup>.

## Conclusiones

Al ser la hidatidosis una enfermedad persistente con aparición de reemergente se debe verificar con la mayor fiabilidad la situación epidemiológica en determinadas zonas, tanto en humanos como en determinados animales. Su potencial zoonótico tiene influencia en aspectos determinados que deben ser evaluados antes de tomar decisiones de control. Como concurre que el diagnóstico actual es problemático, así como el no poseer de una base de datos sobre animales infectados, tanto en su origen como en su edad, existen dificultades para hacer un estudio epidemiológico serio.

Que la UE esté desarrollando el programa Heracles, que contempla la recogida de datos de animales infectados y que además implementa y valida herramienta serodiagnóstica basada en el uso de antígenos recombinantes, favorece la detección ante y *postmortem* con mayor fiabilidad.

Es prioritaria la intercomunicación de sectores responsables en la Administración como Salud Pública, Sanidad Animal y Medio Ambiente, que aborden de forma integrada e interdisciplinar, la epidemiología y su control, tanto en personas como en animales domésticos y salvajes.

También es importante mejorar el diagnóstico en la inspección sanitaria en mataderos pudiéndose ser completada con pruebas de laboratorio, así como poder investigar las causas y activar, por consiguiente, medidas como pueden ser el control canino y sus prácticas alimentarias.

Y por último, conviene que los estudios de prevalencia realizados sobre poblaciones de animales consideren parámetros como el área geográfica o datos epidemiológicos sobre la fertilidad de los quistes, su genotipo, especies de hospedadores y la localización de los mismos, lo que hace que el genotipado sistemático de animales domésticos, salvajes y humanos puedan definir con mayor exactitud la situación epidemiológica real.

## Bibliografía

1. Saiz Moreno L, Comparé C. La Echinococcosis-Hidatidosis en España. Madrid: Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Monografía, 1986.
2. Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis?. *Int J Parasitol.* 2000;30(12-13): 1283-94.
3. Rojo-Vázquez FA, et al. Cysticechinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(1):e893.
4. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the mediterranean area. *World J Gastroenterol.* 2012;18(13):1425-37.
5. Moro PL, Cavero CA, Tambini M, Briceño Y, Jiménez R, Cabrera L. Identification of risk factors for cysts echinococcosis in a per-urban population of Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(1):75-8.
6. López Bernús A, Belhassen M, Prieto A, Alonso M, Carpio A, Velasco V, et al. Situación epidemiológica de la hidatidosis en los centros hospitalarios del sistema público de salud de Extremadura (2003-2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2016;34(4):232-6.
7. Barquet N, Caylà JA, Corominas M, Bordas JM, Brau J, Trías E, et al. Hidatidosis en Catalunya. Estudio en pacientes menores de 20 años (1977-1985). *Med Clin (Barc).* 1989;92:121-8.
8. Caylà JA, Barquet N, Muñoz C, Llor JL, Corominas M, Bordas JM, et al. Estudio epidemiológico de la hidatidosis humana en Catalunya (1977-1981) (I). *Med Clin (Barc).* 1986;86:397-404.
9. Utuk AE, Simsek S. Molecular characterization of the horse isolate of *E. granulosus* in Turkey. *J Helminthol.* 2013;87(3):305-8.
10. Atkinson JA, Gray DJ, Clements AC, Barnes TS, McManus DP, Yang YR. Environmental changes impacting *Echinococcus* transmission: research to support predictive surveillance and control. *Glob Chang Biol.* 2013;3:677-88.
11. Jenkins EJ, Schurer JM, Gesy KM. Old problems on a new playing field: Helminth zoonoses transmitted among dogs, wildlife, and people in a changing northern climate. *Vet. Parasitol.* 2011;182:54-69.
12. Cardona GA, Carmena D. A review of the global prevalence, molecular epidemiology and economics of cystic echinococcosis in production animals. *Vet Parasitol.* 2013;192 (1-3):10-32.
13. Meana A. Control antiparasitario en equinos. *Equinus.* 2008;22:15-25.
14. Hoberg P, Miller S, Brown MA. Echinococcosis granulosus and autochthonous echinococcosis in North America horse. *Journal Parasitology.* 1994;80:141-4.
15. De Benito J. Ganado equino de carne. Estudio de las lesiones y dictámenes emitidos en matadero y composición química de la carne. Facultad de Veterinaria de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Tesis Doctoral, 2010.
16. Euzéby J. Les parasites des viands, epidemiologie, physiopathologie, incidences zoonosiques. Paris: Tech. Doc. Lavoisier; 1997.
17. Varcasia A, Garippa G, Pipia AP, Scala A, Brianti E, Gianetto S, et al. Echinococcosis. *Parasitology Research.* 2008;102(4):815-8.
18. Moreno B. Higiene e inspección de carnes II. Barcelona: Ed. Diaz de Santos; 2003.
19. Zhang W, Wen H, Li J, Lin R, McManus DP. Immunology and Immunodiagnosis of Cystic Echinococcosis: An Update. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012;2012:10.

# Tuberculosis multiresistente y diabetes mellitus: la confluencia de dos pandemias genera casos complicados

Julia Maurino<sup>1</sup>, Israel V. Molina-Pinargote<sup>2</sup>, Núria Forcada<sup>2</sup>, Yoel D. González-Díaz<sup>2</sup>, Mariló Montes<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Ruíz<sup>2</sup>, Miriam Montoro<sup>2</sup>, José Maldonado<sup>2</sup>, Juaní Soteras<sup>2</sup>, Neus Altet<sup>2</sup>, Joan-Pau Millet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residencia de Medicina General y de Familia. Municipalidad de Rosario, Santa Fe, Argentina. <sup>2</sup>Unidad de Tratamiento Directamente Observado. Serveis Clínics. Barcelona. España.

## Resumen

**Antecedentes:** En las últimas décadas a escala mundial coexisten altas incidencias de enfermedades infecciosas como la tuberculosis (TB) con altas prevalencias de otras no transmisibles como la diabetes mellitus (DM). Se presenta un caso complicado de TB multiresistente (MDR-TB) y DM ingresado en Serveis Clínics, centro especializado en el manejo de casos de TB en Cataluña.

**Caso clínico:** Paciente de 35 años originario de Filipinas que el 23 de Octubre de 2013 ingresó en la clínica con diagnóstico de TB-MDR. Presentó una baciloscopia positiva y se indicó tratamiento directamente observado (TDO) utilizando un esquema de fármacos de segunda línea. Durante el tratamiento se le diagnosticó DM exigiendo un estricto seguimiento de ambas enfermedades. A los tres meses de iniciado el tratamiento desarrolló efectos adversos a los fármacos antituberculosos lo que obligó a ajustar el tratamiento. La evolución clínica fue correcta, con mejoría sintomática y radiológica al poco tiempo de iniciado el mismo, logrando un buen control metabólico de la DM con fármacos orales.

**Discusión:** La DM es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de TB. Los esquemas para TB-MDR incluyen al menos cuatro fármacos de segunda línea, siempre menos eficaces, más tóxicos, con pautas más largas y más caras. Todo ello conlleva un riesgo de adherencia irregular e interrupción del tratamiento. Además, las enfermedades infecciosas en pacientes con DM dificultan un adecuado control metabólico. Por ello, la coexistencia de ambas patologías de forma sindémica, requiere una supervisión estricta por personal especializado. Esto es esencial para el control de las mismas y la evaluación no solo de la eficacia sino también de los efectos adversos que puedan presentarse.

**Conclusiones:** Siguiendo las recomendaciones de la OMS, las personas con TB deberían ser cribadas para DM. En pacientes con TB-MDR es necesario realizar el tratamiento de forma observada y un estricto control evolutivo. Recomendamos que en algunos casos la realización del TDO se asocie además a una supervisión del control glicémico y del tratamiento de la DM. Todo ello permitirá conseguir una buena evolución tanto de la TB como de la DM del paciente.

## Palabras clave:

Diabetes. Tuberculosis.  
Tratamiento directamente observado.  
Tuberculosis multiresistente.

## Multi drug resistant Tuberculosis and diabetes mellitus: the confluence of two pandemics creates complicated cases

### Summary

**Background:** Last decades, on a global scale, high incidences of infectious diseases such as tuberculosis (TB) coexist with high prevalence of other noncommunicable diseases such as diabetes mellitus (DM). We present a complicated case of multi-drug resistant TB (MDR-TB) and DM admitted to Serveis Clínics, a center specialized in the management of TB cases in Catalonia.

**Clinical case:** This is a 35-year-old patient from the Philippines admitted to the clinic with the diagnosis of MDR-TB on October 23, 2013. He presented a smear positive and directly observed treatment (DOT) was indicated using a second line drug regimen. During TB treatment, a diagnosis of DM was performed, demanding strict monitoring of both diseases. Three months after initiating treatment, he developed adverse events on TB drugs, which forced to adjust TB treatment. The clinical evolution was correct, with symptomatic and radiological improvement shortly after starting the treatment. A good metabolic control of DM with oral drugs was also achieved.

**Discussion:** DM is one of the main risk factors for developing TB. The MDR-TB regimens include at least four second-line drugs, always less effective, more toxic, with longer and more expensive regimens. All this entails a risk of irregular adherence and treatment default. Moreover, infectious diseases in patients with DM also hamper adequate metabolic control. Therefore, the coexistence of both diseases as a syndemia, requires a strict monitoring by specialized personnel. This is essential for their control and the evaluation not only of the effectiveness but also of the adverse events that can occur.

**Conclusions:** Following WHO recommendations, people with TB should be screened for DM. Inpatients with MDR-TB it is necessary to perform the treatment under DOT and a strict control of their evolution. We recommend to associate in some cases, glycemic control and DM treatment to TB DOT. This would allow a good evolution of both the TB and DM patients.

## Key words:

Diabetes. Tuberculosis.  
Directly observed treatment.  
Multidrug-resistant tuberculosis.

**Correspondencia:** Julia Maurino  
E-mail: clinica@serviciosclinicos.com

## Antecedentes

En las últimas décadas a escala mundial coexisten altas incidencias de enfermedades infecciosas como la tuberculosis (TB) con altas prevalencias de otras no transmisibles como la diabetes mellitus (DM). De hecho, muchos países con alta incidencia de TB están entrando en lo que se ha llamado transición epidemiológica, donde coexisten altas tasas de enfermedades infecciosas características de países de baja renta como TB, Malaria o SIDA, con otras propias de países de alta renta como DM, dislipemia o hipertensión arterial. En este sentido, la aparición de la TB multiresistente (MDR-TB: resistente a Isoniacida y Rifampicina), asociada a comorbilidades como la DM, dificulta aún más el control de la TB. Presentamos el seguimiento y evolución de un paciente afecto de TB-MDR y al que se le diagnosticó DM mientras estaba en tratamiento directamente observado en *Serveis Clínics*, centro especializado en el manejo de casos de TB en Cataluña.

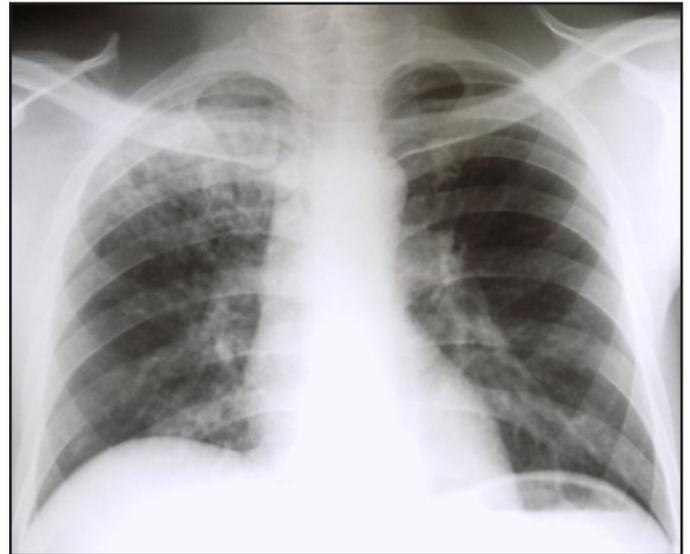
## Caso clínico

Paciente varón de 35 años de edad natural de Filipinas, sin alergias medicamentosas ni antecedentes médicos de interés. Fue atendido inicialmente en la unidad de tuberculosis Vall d'Hebrón-Drassanes por presentar clínica de dos meses de evolución con tos y expectoración ocasionalmente hemoptoica asociado a fiebre vespertina con pérdida de peso no cuantificada. Tras observarse en la radiografía de tórax una imagen de condensación en el lóbulo superior derecho (Figura 1), se cursaron baciloscopias de esputo que observaron a la tinción de Zihel Neelsen, bacilos ácido-alcohol resistentes. A las cuatro semanas se confirmó el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y el antibiograma informó de resistencia a Isoniazida y Rifampicina.

Con el diagnóstico de TB pulmonar TB-MDR primaria, ingresó en nuestro centro el 23 de Octubre de 2013 para control evolutivo y realizar tratamiento directamente observado (TDO) de la medicación. Se pautó un esquema de tratamiento con fármacos de segunda línea ajustado a antibiograma con Capreomicina (Cp), Moxifloxacina (Mfx), Protionamida (Pto), Cicloserina (Cs) y Linezolid (Lzd). El antibiograma informó resistencia a isoniazida (mutación KatG), Rifampicina y Rifabutina, y sensible a Amikacina, Kanamicina, Capreomicina, Levofloxacina, Etambutol, Estreptomina y Etionamida (Eto).

En el control analítico a las cuatro semanas del tratamiento en nuestro centro, el paciente presentó valores de glicemia de 250 mg/dl y de hemoglobina glicada (HBA1c) de 10,7 confirmándose el diagnóstico de DM. Tras iniciar una pauta con biguanidas y sulfonilureas, se realizaron estudios de seguimiento

**Figura 1. Radiografía de tórax postero-anterior de paciente diabético con tuberculosis multidrogoresistente.**



evidenciando en el fondo de ojo una retinopatía leve no proliferativa. Se logró un adecuado control metabólico durante todo el curso del tratamiento. Al poco tiempo de iniciado el tratamiento se produjo mejoría sintomática y radiológica. La evolución bacteriológica fue adecuada con negativización de las baciloscopias de esputo y del cultivo al mes de iniciado el esquema terapéutico y persistiendo así durante todo el tratamiento. Después de la negativización del cultivo del esputo se decidió continuar con Cp tres veces por semana manteniéndose así hasta cumplir un total de 8 meses.

Durante la evolución, el paciente presentó parestesias en miembros inferiores y acúfenos por lo que se solicitó interconsulta con neurología y otorrinolaringología. Se realizó un electromiograma que informó de una neuropatía axonal sensitiva de probable etiología tóxica y la audiometría resultó normal. Estos síntomas se asociaron finalmente con el Lzd y se suspendió el mismo a los tres meses de iniciado. Se continuó con un esquema de Mfx, Cs y Pto hasta cumplir un total de 24 meses. El paciente completó el tratamiento en TDO de forma ambulatoria (ETODA) presentando al finalizar el mismo criterio clínico, radiológico y microbiológico de curación.

## Discusión

La TB continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes en el mundo, donde más de 10,4 millones de personas enferman cada año y más de 1,4 millones mueren a causa de la misma. Además se estima que en 2014 aproximadamente el 23% de la población mundial (1,7 mil millones de

personas) presentaba infección TB latente (ITBL) con riesgo a desarrollar TB activa a lo largo de su vida<sup>1,2</sup>.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la TB se encuentra la DM, que afecta a 350 millones de personas en el mundo, según estimaciones de OMS. Las personas con DM tienen una probabilidad tres veces mayor de desarrollar TB cuando son infectadas, y se cree que aproximadamente un 15% de los casos de TB en el mundo tienen la DM como factor de riesgo<sup>2</sup>. Este mayor riesgo de evolución de ITBL a enfermedad se atribuye al estado de hiperglicemia asociado a los menores niveles de insulina que genera alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa<sup>3-5</sup>.

A escala mundial se estima que existen unos 480.000 de nuevos casos de MDR-TB. Esto supone el 3,3% de los nuevos casos de TB y el 20% de los casos tratados previamente. Nuestro paciente con TB-MDR primaria, natural de Filipinas, desconocía contacto de TB y negaba tratamiento previo. Los países de Europa del este y Asia Central continúan siendo los que notifican niveles más altos de resistencia a fármacos. Por ello, es necesario considerar siempre la posibilidad de una transmisión y circulación de cepas MDR-TB en la comunidad entre personas nunca previamente tratadas provenientes de dichas regiones.

En relación al esquema utilizado para TB-MDR, el mismo fue seleccionado siguiendo publicaciones que recomienda utilizar al menos cuatro fármacos antituberculosos de segunda línea nunca utilizados en el pasado y/o susceptibles por antibiograma que puedan ser eficaces, incluyendo una fluoroquinolona, un inyectable (Cp), Eto (o Pto) y Cs<sup>6</sup>. En cuanto a la duración del tratamiento se recomienda una duración de 18 a 24 meses divididos en una fase intensiva con la utilización de un inyectable durante 6 meses (con un mínimo de 4 meses después de la conversión del cultivo) y una fase de continuación de al menos 14 meses. En nuestro caso, después de la negativización del cultivo al mes de iniciar el tratamiento, se decidió continuar con Cp tres veces por semana manteniéndose así hasta cumplir un total de 8 meses y continuó con un esquema de Mfx, Cs y Pto hasta cumplir un total de 24 meses.

En cuanto a la DM, el diagnóstico de esta patología como consecuencia de la manifestación clínica de alguna de sus complicaciones es habitual, donde la evolución crónica favorece el desarrollo de infecciones debido a que los diabéticos con mal control glicémico se comportan como pacientes inmunodeprimidos.

Al evaluar la forma de presentación en pacientes con TB y DM, existen publicaciones que mantienen que las manifestaciones clínicas y radiológicas son más grave entre los afectados por ambas patologías, habiéndose reportado, además, mayor retraso

en la conversión del esputo<sup>7</sup>. En este caso, el paciente presentó un cuadro clínico característico de dos meses de evolución con mejoría sintomática y radiológica al poco tiempo de iniciado el tratamiento y negativización de las baciloscopias de esputo y del cultivo al mes de iniciado mismo.

Respecto a la aparición de efectos adversos a los fármacos antituberculosos en la asociación TB y DM, nuestro paciente presentó neurotoxicidad atribuida al Lzd. En estos pacientes se describe mayor frecuencia de efectos adversos, condición que representa un riesgo de adherencia irregular e interrupción del tratamiento. Es por ello que deberá considerarse seriamente la posibilidad de indicar la realización de TDO no sólo para asegurar el tratamiento sino además para realizar una monitorización estricta de las complicaciones que puedan aparecer<sup>8</sup>. Recientemente la OMS ha actualizado las guías de tratamiento de la TB-MDR y recomienda el uso de pautas más cortas de tratamiento bajo ciertas condiciones<sup>9</sup>. Si éstas consiguen mejorar los porcentajes de tratamiento exitoso, mejorar la adherencia y no estar asociadas a más recaídas, su impacto podría también ser notable para el control de la TB en pacientes con TB-MDR y DM. Más allá de pandemia, estos dos problemas que afectan a la salud de poblaciones en el contexto de desigualdad social y económica persistente, se las está relacionando ya como sindemia<sup>10</sup>.

## Conclusiones

Siguiendo las recomendaciones de la OMS, todas las personas con TB deberían hacerse la prueba para descartar DM al igual que ya suele hacerse con el VIH. En TB-MDR es necesario realizar un estricto control del tratamiento, del seguimiento, de la evolución clínica y bacteriológica, con supervisión continua de efectos adversos a los fármacos de segunda línea. Para todo ello, la estrategia de TDO continúa siendo la más adecuada. El trabajo desarrollado de manera coordinada en el diagnóstico precoz y el control de ambas patologías en este paciente permitió su buena evolución y su curación final. Por todo ello recomendamos que la realización del TDO en los pacientes con TB se asocie además a una supervisión del control glicémico y del tratamiento de la DM.

## Bibliografía

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. Metcalfe JZ, ed. *PLoS Medicine*. 2016;13(10):e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152.

2. Global Tuberculosis Report. World Health Organization, 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
3. International Diabetes Federation. Global Diabetes Plan 2011-2012; 7 (electronic publishing). (Cited 16 may 2016). Disponible en: [http://www.idf.org/sites/default/files/Global\\_Diabetes\\_Plan\\_Final.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf). González
4. Hernández Y, Sada Díaz E, Escobar-Gutiérrez A, Muños Torrico M, Torres Rojas M. [Association of tuberculosis and diabetes mellitus: Immunological mechanisms involved in susceptibility]. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2009; Vol 22 N° 1:48-55.
5. Dooley K E, Chaisson R E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46.
6. Caminero J A, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J.* 2015;46:887-93.
7. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68:214-20.
8. Caminero J A. Multi-resistant Tuberculosis. *Med Clin (Barc).* 2012; 138(15):660-2.
9. The shorter MDR-TB regimen. World Health Organization, 2016. Disponible en: [http://www.who.int/tb/Short\\_MDR\\_regimen\\_factsheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf?ua=1)
10. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA, Ndeti D, Prabhakaran D. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):951-63. Review. PubMed PMID: 28271846.

# Normas de Publicación

## Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a [redaccion@esmon.es](mailto:redaccion@esmon.es) acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.

Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La Revista Enfermedades Emergentes, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

## Descripción de las secciones

### Originales

Manuscritos escritos en español o en inglés, que tengan forma de trabajo científico y recojan los siguientes apartados: resumen y palabras clave en castellano e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas. La extensión puede variar entre 10 y 15 páginas DIN A4.

### Revisiones

Análisis crítico de las publicaciones relacionadas con un tema relevante y de interés, que permita obtener conclusiones racionales y válidas. La extensión suele ser la misma que en los originales.

### Comunicaciones

Artículos breves de opinión o de comunicación de resultados obtenidos de una investigación científica. La extensión puede variar de 4 a 8 páginas.

### Cartas al Director

Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En este último caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

## Información

Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Reseñas o críticas de libros.

## Presentación de manuscritos

Los textos se presentarán en formato Word. Las imágenes se enviarán en archivos independientes en formato JPG (sin incrustar en el documento de texto). Las tablas también se enviarán en formato Word.

Primera página

Debe contener:

- El título (conciso e informativo) en castellano e inglés.
- Nombre y primer apellido de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Página del resumen y palabras clave

La segunda página contendrá un resumen de una extensión máxima de 200 palabras. El resumen se dividirá en cuatro apartados llamados Fundamentos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Estos deberán describir brevemente, respectivamente, el problema que ha motivado el estudio y los objetivos, cómo ha sido realizado, los resultados más relevantes obtenidos y las conclusiones de los autores respecto los resultados. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave. Tanto el resumen como las palabras clave deben presentarse en castellano y en inglés.

## Texto

Como se ha citado anteriormente, los originales deberán contener los siguientes apartados: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. En el caso de las Cartas al Director no deberá incluirse el título de los apartados. En el caso de artículos de opinión o de revisión, podrán figurar apartados diferentes a los mencionados.

## Originales

**Introducción:** Será lo más breve posible. Debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

**Material y Métodos:** En este apartado se indica el centro donde se ha realizado la investigación, el tiempo que ha durado, así como una descripción de los métodos con suficiente concreción como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores.

**Resultados:** Deben presentarse de forma lógica en el texto. Relatarán las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Pueden publicarse en forma de tablas o figuras sin repetir datos en el texto.

**Discusión:** En este apartado los autores intentan ofrecer sus propias opiniones sobre el tema de investigación. No deben repetirse los resultados del apartado anterior. La discusión debe basarse en los resultados del trabajo; deben evitarse conclusiones que no estén apoyadas por los resultados obtenidos.

**Agradecimientos:** Si se considera necesario se citará a personas o instituciones que hayan contribuido o colaborado substancialmente a la realización del trabajo

**Citas bibliográficas:** Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado. Deben evitarse como referencias bibliográficas los abstracts y las "comunicaciones personales". Pueden ser citados aquellos manuscritos aceptados pero no publicados, citando el nombre de la revista seguido de "en prensa" entre paréntesis. La información de manuscritos enviados a una revista pero aún no aceptados, pueden citarse como "observaciones no publicadas". Las citas bibliográficas deben ser verificadas por los autores en los artículos originales.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en los índices internacionales.

## Ejemplo de bibliografía citada correctamente

### Revistas

1. Artículo estándar: Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, *et al*. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015;526(7572):207-11.
2. Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med*. 1986; 104:118-20.
3. Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:211-9.

### Libros y otras monografías

4. Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
5. Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
6. Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ. Van Rooyen CE/eds. Textbook of virology: for students and

practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.

7. Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

## Figuras y tablas

Se entenderán como figuras las fotografías y las gráficas o esquemas. Irán numeradas de manera correlativa y en conjunto como figuras. Las tablas se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración en números arábigos.
- Enunciado o título correspondiente.
- Una sola tabla por hoja. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

## Aceptación de manuscritos

El Comité de Redacción se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario.

La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.

## Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a Esmon Publicidad S.A., todos los derechos de explotación que deriven de los trabajos que sean aceptados para su publicación en la Revista, así como en cualquier de los productos derivados de la misma, y en particular los de producción, distribución, comunicación pública (incluida la puesta a disposición interactiva) y transformación (incluidas la adaptación, la modificación y en su caso la traducción), para todas las modalidades de explotación (formato papel, electrónico, on-line, soporte informático o audiovisual así como en cualquier otro formato, incluso con finalidad promocional o publicitaria y/o para la realización de productos derivados), para un ámbito territorial mundial y para toda la duración legal de los derechos prevista en el vigente Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual.

En consecuencia, el autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, por parte de Esmon Publicidad S.A.

