

# enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 16 NÚMERO 2 / 2017 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

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

## Editorial

**HIV pre-exposure prophylaxis: the English experience**

Gary Whitlock

## Original

**Brote de escarlatina en un colegio de enseñanza primaria de La Vall d'Uixó (Castellón): epidemiología y control**

Alberto Arnedo-Pena, Noemi Meseguer-Ferrer, Iraya Vivas-Fornas, Bárbara Gomila-Sard, M<sup>a</sup> Angeles Romeu-García, Juan Bautista Bellido-Blasco, Rosario Moreno-Muñoz

## Revisiones

**Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, datos de coste/efectividad y posibilidades de implantación en nuestro medio**

Matilde Sánchez Conde, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno Guillén

**Infecciones importadas en España: revisión del diagnóstico microbiológico**

Javier Pardo-Lledías, Amaia Campo-Núñez, Inmaculada Galindo-Pérez, Virginia Velasco-Tirado, Sara Argenta-Fernández, Moncef Belhassen-García

## Artículo especial

**La actitud antivacuna como enfermedad emergente, la responsabilidad de la Administración y la asistencia primaria de pediatría**

Jorge Bello

## Revisión histórica

**Ni pobres ni desconocidos: la tuberculosis entre personajes destacados**

Jaime E. Ollé-Goig

## VII Jornada de Enfermedades Emergentes

## 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.  
Balmaes 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](http://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*

Lucía del Baño. *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

- HIV pre-exposure prophylaxis: the English experience**  
***Profilaxis pre-exposición para el VIH: la experiencia inglesa***  
Gary Whitlock..... 47

## Original

- Brote de escarlatina en un colegio de enseñanza primaria de La Vall d'Uixó (Castellón):  
Epidemiología y control**  
***Scarlet fever outbreak in a primary school at the town of La Vall d'Uixó (Castellon): Epidemiology and control***  
Alberto Arnedo-Pena, Noemi Meseguer-Ferrer, Iraya Vivas-Fornas, Bárbara Gomila-Sard, M<sup>a</sup> Angeles Romeu-García,  
Juan Bautista Bellido-Blasco, Rosario Moreno-Muñoz..... 49

## Revisiones

- Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, datos de coste/efectividad y posibilidades de  
implantación en nuestro medio**  
***Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) against HIV: Efficacy, Cost-Effectiveness and Implementation***  
Matilde Sánchez Conde, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno Guillén ..... 56

- Infecciones importadas en España: revisión del diagnóstico microbiológico**  
***Imported infections in Spain: review of the microbiological diagnosis***  
Javier Pardo-Lledías, Amaia Campo-Núñez, Inmaculada Galindo-Pérez, Virginia Velasco-Tirado,  
Sara Argenta-Fernández, Moncef Belhassen-García ..... 64

## Artículo especial

- La actitud antivacuna como enfermedad emergente, la responsabilidad de la Administración y  
la asistencia primaria de pediatría**  
***Antivaccination attitude as an emerging disease, Administration's responsibility, and pediatric  
primary health care***  
Jorge Bello..... 76

## Revisión histórica

- Ni pobres ni desconocidos: la tuberculosis entre personajes destacados**  
***Neither poor nor unknown: tuberculosis among celebrities***  
Jaime E. Ollé-Goig ..... 81

## VII Jornada de Enfermedades Emergentes ..... 86

## Normas de publicación ..... 115

# HIV pre-exposure prophylaxis: the English experience

## Profilaxis pre-exposición para el VIH: la experiencia inglesa

**Gary Whitlock**

*Consultant Physician*

---

In July 2012, oral PrEP as co-formulated tenofovir/emtricitabine (Truvada) was licensed by the US Food and Drug Administration; Truvada's safety and efficacy having been demonstrated in two large multi-centre randomised controlled trials, iPrEX and Partners PrEP.

Two subsequent randomised controlled trials, the PROUD and IPERGAY studies, sought to determine the clinical and cost effectiveness of PrEP for men who have sex with men (MSM) at high-risk of acquiring HIV infection<sup>1,2</sup>. In October 2014, the interim analysis of the UK-based PROUD trial, which began as a pilot study to investigate the feasibility of performing a larger UK trial of daily oral Truvada, demonstrated that this was highly protective in study participants, reducing the risk of HIV acquisition by 86% when delivered in English sexual health clinics<sup>1</sup>. The French/Canadian IPERGAY trial which investigated so-called event-based PrEP, oral Truvada prophylaxis taken around the time of sex, demonstrated equivalent efficacy<sup>2</sup>.

In April 2017, the National Health Service (NHS) in Scotland approved the provision of PrEP with the intention of making PrEP available in sexual health clinics from the summer of 2017. However, to date, Truvada as PrEP is not available on prescription in the NHS in England, although individuals may purchase this privately.

In November 2016, the National AIDS Trust, a UK HIV charity, successfully challenged an earlier decision by NHS England to drop PrEP from its list of new treatments being considered for NHS commissioning<sup>3</sup>. One month later, NHS England announced a 3-year implementation trial which is yet to start and is anticipated to enrol 10,000 participants in order to answer

'outstanding implementation questions' prior to scale-up to the whole of England<sup>4</sup>.

Over the past 5 years, community activism around PrEP has grown with support from clinicians and sexual health clinics and a number of initiatives have occurred to increase PrEP provision. In September 2015, 56 Dean Street, a central London sexual health clinic, opened a weekly NHS clinic offering Truvada at cost price<sup>4</sup>. In October 2015, two UK-based websites were launched providing information about PrEP: [www.PrEPster.info](http://www.PrEPster.info) and [www.iwantprepnnow.co.uk](http://www.iwantprepnnow.co.uk); the latter allowing individuals to buy generic tenofovir/emtricitabine online for a tenth of the cost of Truvada. During 2015, central London sexual health services saw an increasing number of clinic attendees disclosing their use of generic tenofovir/emtricitabine. In response, in February 2016, 56 Dean Street, followed by several other sexual health services, started offering free monitoring for those sourcing generic tenofovir/emtricitabine as PrEP and advocating 3-monthly tests for HIV, other sexually transmitted infections and renal function according to the UK PrEP guide produced by a collaboration of UK doctors, charities and PrEP advocates<sup>5</sup>. In addition, during 2015, 56 Dean Street offered generic tenofovir/emtricitabine recipients the option of testing for drug levels of tenofovir and emtricitabine (therapeutic drug monitoring), which were satisfactory in the majority of samples tested<sup>6</sup>.

56 Dean Street diagnoses roughly 1 in 6 of all the UK's new HIV infections. The number of new diagnoses, the majority of which are in MSM, fell from 679 in 2015 to 393 in 2016, a drop of 42%<sup>7</sup>. The causes for this welcome decline are likely multifactorial including better HIV awareness, frequent testing, early

---

**Correspondencia:** Gary Whitlock  
E-mail: [Gary.Whitlock@chelwest.nhs.uk](mailto:Gary.Whitlock@chelwest.nhs.uk)

treatment and use of prevention methods such as post-exposure prophylaxis and PrEP<sup>8</sup>. In the light of such a reduction in HIV diagnoses, it is important to continue initiatives to key populations at risk. Although awareness about HIV and PrEP appear high in MSM in urban centres such as London, it is unclear if this is reflected elsewhere in England and in other groups at high risk for HIV such as black, Asian and minority ethnic communities.

## Bibliography

1. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet*. 2016; 387(10013):53-60.
2. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2237-46.
3. Final PrEP HIV drug case win for National AIDS Trust at Court of Appeal. 2016 November. Disponible en: <http://www.nat.org.uk/press-release/final-prep-hiv-drug-case-win-national-aids-trust-court-appeal>
4. NHS England announces major extension of national HIV prevention programme with Public Health England and funding for ten new specialised treatments. 2016 December. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/2016/12/hiv-prevention-programme/>
5. UK guide to PrEP. 2016 November. Disponible en: <http://i-base.info/guides/prep>
6. Wang X, *et al.* InterPrEP: internet-based pre-exposure prophylaxis (PrEP) with generic tenofovir DF/emtricitabine (TDF/FTC) in London analysis of pharmacokinetics, safety and outcomes. HIV Drug Therapy conference, 2016. Oral abstract O315
7. <http://www.chelwest.nhs.uk/about-us/news/40-drop-in-new-hiv-diagnoses-at-56-dean-street-in-just-12-months>
8. Nwokolo N, Whitlock G, McOwan A. Not just PrEP: other reasons for London's HIV decline. *Lancet HIV*. 2017 Apr;4(4):e153.

# Brote de escarlatina en un colegio de enseñanza primaria de La Vall d'Uixó (Castellón): epidemiología y control

Alberto Arnedo-Pena<sup>1,5</sup>, Noemi Meseguer-Ferrer<sup>2</sup>, Iraya Vivas-Fornas<sup>3</sup>, Bárbara Gomila-Sard<sup>4</sup>,  
M<sup>a</sup> Angeles Romeu-García<sup>2</sup>, Juan Bautista Bellido-Blasco<sup>2,5</sup>, Rosario Moreno-Muñoz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Sección de Epidemiología. Centro Salud Pública. Castellón. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía. Hospital General. Castellón. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología. Hospital General. Castellón. <sup>5</sup>CIBER: Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona.

## Resumen

**Fundamento:** Descripción y control de un brote de escarlatina en un colegio público de enseñanza primaria de la Vall d'Uixó (Castellón) en febrero del 2015.

**Métodos:** Estudio transversal y de intervención por la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón que incluyó una encuesta epidemiológica, recomendaciones higiénico-sanitarias, cribado mediante Strep A Monolab Test® y cultivo de *Streptococcus pyogenes* (grupo A) a los positivos. Análisis estadístico con regresión logística exacta.

**Resultados:** Se detectaron tres casos de escarlatina con edades de 10, 10 y 6 años en dos clases de 4º y 1º de primaria y ocho casos de infecciones estreptocócicas con faringitis-amigdalitis o *S. pyogenes* cultivo positivo. Sobre 48 escolares y tres profesores expuestos, las tasas de ataque de escarlatina e infecciones estreptocócicas fueron 5,9% y 21,6%, respectivamente. En el cribado de 22 alumnos y tres profesores expuestos, resultaron dos alumnos (8%) positivos a la prueba Strep A y al cultivo de *S. pyogenes*, prescribiéndose amoxicilina. Los factores de riesgo fueron ser varón y tener algún familiar con infección estreptocócica. No se observaron nuevos casos después de la intervención. El control de estos brotes precisa medidas higiénico-sanitarias, cribado de los expuestos, tratamiento de los infectados y seguimiento posterior.

**Conclusiones:** la escarlatina emerge en los colegios sobre una base de infecciones estreptocócicas y su control precisa actuaciones a diferentes niveles.

**Palabras clave:**  
Escarlatina. Brote epidémico.  
Escolares. *Streptococcus pyogenes*. Cribado.  
Faringitis-amigdalitis.  
Amoxicilina.

## Scarlet fever outbreak in a primary school at the town of La Vall d'Uixó (Castellon): epidemiology and control

### Summary

**Background:** In February 2015, an outbreak of scarlet fever took place in a public primary school at the town of La Vall d'Uixó (Castellón) and its description and control is presented.

**Method:** The Epidemiology Division of the Public Health Center of Castellon carried out a cross-sectional and intervention study that included an epidemiologic survey, health and hygiene recommendations, screening by Strep A Monolab Test® and culture of *Streptococcus pyogenes* (group A) for positives. Exact logistic regression was used in the statistical analysis.

**Results:** Three cases of scarlet fever with ages 10, 10 and 6 years old in two primary courses 4º and 1º and 8 cases of streptococcal infections with pharyngitis-tonsillitis or positive *S. pyogenes* culture were detected. On exposed 48 schoolchildren and three teachers, the attack rates of scarlet fever and streptococcal infections were 5.9% and 21.6%, respectively. In the screening of exposed 22 schoolchildren and three teachers, two schoolchildren (8%) were positive both Strep A tests and *S. pyogenes* cultures, and amoxicillin was prescribed. The risk factors for the disease were male and have some family member with streptococcal infection. After the intervention, no new cases were occurred. The control of these outbreaks need hygiene measures, screening of exposed, treatment of infected and posterior follow-up.

**Conclusions:** scarlet fever emerges in the schools on the background of streptococcal infections and its control need actions at different levels.

**Key words:**  
Scarlet fever. Outbreak.  
Schoolchildren.  
*Streptococcus pyogenes*.  
Pharyngitis-tonsillitis  
screening. Amoxicillin.

**Correspondencia:** Alberto Arnedo-Pena  
E-mail: albertoarnedopena@gmail.com

## Introducción

La escarlatina es un cuadro infeccioso exantemático acompañado usualmente de faringitis- amigdalitis, que está causado por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) del grupo A en pacientes que no tienen inmunidad contra las exotoxinas pirogénicas de la bacteria<sup>1</sup>. Cuando el paciente es inmune a dichas exotoxinas, se presenta un cuadro febril acompañado de faringitis-amigdalitis. La mayor incidencia de escarlatina se produce entre las edades de 4 y 14 años, aunque actualmente se está observando una mayor incidencia en menores de 4 años con algunas diferencias en su presentación clásica<sup>2</sup>. La transmisión se produce por vía respiratoria o por contacto directo con enfermos o portadores, siendo más raro a través de fómites; el ser humano es el reservorio de la enfermedad<sup>3</sup>. La ocurrencia de casos de escarlatina en los colegios indicaría la presencia de escolares enfermos con faringitis-amigdalitis y de una elevada proporción de portadores asintomáticos, que serían inmunes a las exotoxinas pirogénicas por infecciones anteriores<sup>4</sup>.

La escarlatina fue una enfermedad de declaración obligatoria en España hasta 1996 con una incidencia media en el periodo 1992-96 de 12,6 por 100.000 habitantes. La escarlatina mantiene su actividad como indican recientes publicaciones en diferentes zonas de nuestro país<sup>5-7</sup>, y los brotes de escarlatina que se producen periódicamente. Así, en la Comunidad de Valencia en el periodo 2003-2015 se registraron 75 brotes, y en el periodo 2013-2015, 27 brotes con un total de 151 casos, afectando a población escolar<sup>8</sup>. En el contexto internacional, se está observando una remergencia preocupante de la enfermedad en Inglaterra<sup>9</sup> y en China donde se han producido brotes que afectaban a población escolar producidos por *S. pyogenes* resistentes a antibióticos, entre ellos macrólidos y tetraciclinas<sup>10-11</sup>.

La aparición de la escarlatina en los colegios sigue causando inquietud en los padres de los alumnos y en el profesorado. En el año 1980<sup>12</sup> se elaboraron normas para el control de la enfermedad centradas en la exclusión de los escolares enfermos y de los sospechosos, la comunicación a los padres de la situación en relación con el diagnóstico precoz de la enfermedad para la prevención de las graves complicaciones (fiebre reumática y nefritis), la administración de antibióticos para evitar la difusión de la enfermedad y la necesidad de extremar las medidas de higiene personal. Actualmente, si bien los casos aislados de escarlatina no son de declaración obligatoria, la ocurrencia de brotes si está sujeta a notificación a las autoridades sanitarias. Se han indicado diferentes medidas para el control de estos brotes, que incluyen el cribado de *S. pyogenes* mediante cultivos de frotis faríngeo entre los contactos escolares de los casos de escarlatina,

y el tratamiento de los que resultan positivos<sup>13-14</sup>, si bien no hay un consenso general al respecto<sup>15</sup>.

El día 19 de febrero del 2015, la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón recibió una comunicación telefónica de la coordinadora de enfermería del Centro de Salud I de La Vall d'Uixó, informando de la notificación por la dirección de un colegio público de la localidad de la ocurrencia de 3 casos de escarlatina, que afectaba a dos cursos, 4º y 1º de primaria. Ese mismo día se inició la investigación para conocer las características de los casos y se confirmó el diagnóstico médico de escarlatina de los tres casos. De esta forma, el objetivo de nuestro estudio fue describir el brote de escarlatina en dicho colegio y adoptar medidas para su control y prevención.

## Material y métodos

La Vall d'Uixó es una localidad de 31.819 habitantes situada en la comarca de La Plana a 25 Km de Castellón de la Plana. La población cuenta con un total de 12 colegios de enseñanza primaria. El colegio público donde ocurrió el brote tiene su ubicación en uno de los extremos de la población, presentando unas instalaciones adecuadas y en buen estado para sus 238 escolares de enseñanza infantil y primaria.

Se realizó un estudio transversal y de intervención. Se estudiaron los casos de escarlatina y los escolares y profesores de las clases donde asistían los casos. Inicialmente, se estableció contacto con los padres de los casos y con las pediatras que los habían diagnosticado; posteriormente se realizaron reuniones con las pediatras que habían atendido a los casos de escarlatina, con la dirección del colegio y con los padres de los escolares para llevar a cabo una actuación coordinada.

Las actuaciones fueron las siguientes:

- Recomendaciones higiénico-sanitarias a la dirección del colegio para el control de la enfermedad que incluía limpieza exhaustiva y desinfección de los servicios, y de las superficies con énfasis en áreas de registro, manillas de puertas, y zonas de uso frecuente, limpieza de juguetes, lavado de manos frecuente con jabón desinfectante y papel desechable para el secado, ventilación de las clases, y equipo de higiene propio de cada escolar. Aviso a los padres de los escolares con síntomas de enfermedad y no admitir a los escolares enfermos hasta haber recibido el alta médica.
- Reunión con los padres de los alumnos de las dos clases donde ocurrieron los casos de escarlatina para explicar la situación, indicar las medidas propuestas y realizar una encuesta mediante un cuestionario auto-cumplimentado sobre las enfermedades (fecha de inicio, síntomas, atención

médica y evolución) padecidas por sus hijos/as durante el mes de febrero del 2015 y potenciales factores de riesgo incluyendo: edad y género, nº de convivientes, convivientes con infecciones respiratorias, faringitis, amigdalitis, o infecciones estreptocócicas y si los padres fumaban en casa. Además, se llevó a cabo una entrevista personal o por teléfono con los padres de todos los escolares con escarlatina o de infecciones estreptocócicas.

- Se revisaron las historias médicas de los casos de enfermedad y se consultó con las pediatras que los habían atendido. Así mismo, se consultaron los aislamientos de *S. pyogenes* los últimos dos meses en La Vall d'Uixó del Servicio de Microbiología del Hospital La Plana-Vila-real.
- Cribado para estimación rápida de antígeno *S. pyogenes* grupo A de los escolares de la clase en la que se identificaron dos casos de escarlatina. Se recogió muestra de frotis faríngeo y se realizó la prueba Strep A MonolabTest®, un test inmunocromatográfico para la detección cualitativa de antígeno *S. pyogenes* (Grupo A). En aquellos casos en los que el antígeno resultó positivo, se realizó el cultivo del frotis faríngeo. Se solicitó autorización por escrito de los padres de los escolares y el cribado se llevó a cabo el día 24 de febrero de 2015. Se recomendó la administración de antibióticos, amoxicilina oral 40-50 mg/Kg/día o clindamicina oral 15-25 mg/Kg/día, como primera y segunda opción respectivamente, durante 10 días en los niños con cultivo positivo a *S. pyogenes*.
- Seguimiento de los casos de enfermedad y de los escolares para conocer su evolución y la efectividad de las medidas tomadas.
- Los cultivos de *S. pyogenes* de un caso de escarlatina y otro de faringitis-amigdalitis se realizaron en el Servicio de Microbiología del Hospital de la Plana-Vila-real y en el Laboratorio Echenarve de Valencia, siendo ambos positivos. Así mismo, se realizaron tres cultivos de *S. pyogenes* en el Servicio de Microbiología del Hospital General de Castellón.

A partir de la información recogida y considerando las enfermedades sufridas durante el mes de febrero de 2015, se definieron:

- *Caso de escarlatina*: paciente con un cuadro clínico de fiebre, exantema puntiforme, enantema y dolor de garganta que podía acompañarse de cefaleas, náuseas, vómitos, y malestar general. Los tres casos de escarlatina habían sido diagnosticados por su pediatra.
- *Caso de faringitis y/o amigdalitis*: paciente con un cuadro clínico de fiebre y dolor de garganta y que podía acompañarse de malestar general, y cefaleas.

- *Caso de infección respiratoria aguda*: paciente con un cuadro clínico de infección respiratoria con tos o secreción nasal que podía acompañarse de fiebre y malestar general.

A partir de los diagnósticos médicos y los resultados de laboratorio se definió como caso de infección estreptocócica, el paciente que presentó un cuadro de escarlatina o de faringitis-amigdalitis o que el cultivo de exudado faríngeo resultó positivo a *S. pyogenes*.

## Análisis estadístico

Se estimaron tasas de ataque dividiendo el número de casos por la población expuesta, y en la comparación de factores de riesgo entre los casos y no-casos se emplearon las pruebas de Chi<sup>2</sup> y Fisher para las variables cualitativas y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas. Se calcularon las medidas de asociación de los factores y la presencia de la enfermedad mediante *odds ratio* (OR) con 95% de intervalo de confianza (95% IC). Se usó la regresión logística para estimar OR y en el modelo multivariado con los factores significativos asociados con la enfermedad, la regresión logística exacta. Se empleó el programa estadístico Stata® versión 14.

## Resultados

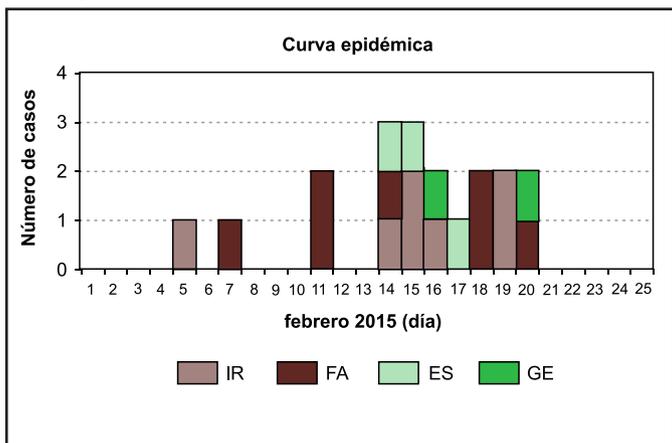
Dos casos de escarlatina asistían a la clase de 4º curso de primaria y eran un niño y una niña ambos de 10 años, el tercer caso era un niño de 6 años, hermano de la niña, que asistía a 1º curso de primaria. La edad media de los casos fue 8,7±2,3 años. El inicio de estos casos fueron los días 14, 15, y 17 de febrero del 2015 (Figura 1), con síntomas principales de fiebre alta de 38,5°C grados de promedio, exantema puntiforme, enantema, dolor de garganta, cefaleas, malestar general y en dos casos vómitos. Todos recibieron atención médica y antibióticos con recuperación completa y una duración de la enfermedad de 6,5 ±0,7 días. Un caso resultó con cultivo positivo a *S. pyogenes*, otro caso con el frotis faríngeo negativo al antígeno Strep A, y al tercer caso no se le realizó estudio microbiológico.

En la encuesta participaron 35 escolares y 3 profesores, un 74,5% (38/51) sobre el total de 51 personas expuestas, que correspondían a los 48 escolares de las dos clases y sus 3 profesores. La participación fue del 100% (25/25) de los escolares de 4º curso, del 43,5% (10/23) de los escolares de 1º curso, y del 100% (3/3) de sus profesores. No participaron 13 escolares del 1º curso. Se detectaron 7 casos de faringitis-amigdalitis que habían ocurrido entre los días 11 y 20 de febrero, siendo todos los casos de 4º curso con edad media de 9,3±0,5. Así mismo, se detectaron 7 infecciones respiratorias agudas en 5 escolares de 4º curso, un

caso en 1º curso, y un profesor. Por último, ocurrieron dos casos de gastroenteritis en cada curso (Figura 1). Resultaron con cultivo positivo a *S. pyogenes* un caso de escarlatina (día de inicio 14 de febrero), dos casos de faringitis-amigdalitis (días de inicio 18 y 20 de febrero) y un caso de infección respiratoria.

El cribado para la estimación de antígeno *S. pyogenes* en 22 escolares de 4º curso y tres profesores detectó tres exudados positivos entre los escolares (12%). Dos de ellos (8%), fueron también cultivo positivo a *S. pyogenes*, uno con amigdalitis y el otro con infección respiratoria, y se consideraron como casos de infección estreptocócica. El tercer positivo era asintomático, resultó con cultivo negativo y se excluyó como caso de infección estreptocócica.

**Figura 1. Distribución temporal de los casos de escarlatina, faringitis-amigdalitis, infecciones respiratorias y gastroenteritis por inicio de síntomas. La Vall D'Uixó, febrero 2015.**



IR: Infección respiratoria; FA: Faringitis-amigdalitis; ES: Escarlatina; GE: Gastroenteritis.

Las características de los casos de escarlatina, faringitis y/o amigdalitis e infección estreptocócica por clínica o laboratorio se recogen en la Tabla 1. El inicio de síntomas ocurrió entre los días 7 y 20 de febrero de 2015 con 13 días de duración del brote. Todos los casos eran varones menos uno, siendo la edad media de  $9,1 \pm 1,1$  años. Considerando los casos de infección estreptocócica por clínica o laboratorio, se aprecia que todos salvo un caso de escarlatina asistían al 4º curso. Cuatro casos habían recibido antibióticos antes del cribado siendo negativos, y a los 2 casos que resultaron positivos al antígeno y al cultivo de *S. pyogenes* se les administró amoxicilina 10 días, y se les permitió volver al colegio a partir del segundo día si no tenían síntomas.

Las tasas de ataque, considerando 51 personas el total de la población expuesta, fue de 5,9% para la escarlatina, 13,7% para faringitis y/o amigdalitis, y 21,6% para la infección estreptocócica. Si únicamente estimamos como población expuesta los 25 escolares de 4º curso y los 3 profesores, las tasas serían 7,1%, 25%, y 35,7%.

En la Tabla 2 se recogen los factores asociados con la infección estreptocócica. Tener un conviviente con infección estreptocócica (OR=17,2; 95% IC 1,95-+∞), y ser varón (OR=14,5; 95% IC 1,62-130,52) se asociaron con sufrir infección estreptocócica. La asistencia al 4º curso y los convivientes con infección respiratoria eran factores de riesgo, pero no alcanzaron significación. En el análisis de regresión logística exacta (Tabla 3), tener un conviviente con infección estreptocócica y ser varón permanecían asociados con la enfermedad.

Los antibiogramas de los cultivos positivos a *S. pyogenes* que se realizaron en Hospital de La Plana y en laboratorio Echevarne fueron sensibles a penicilina, eritromicina y clindamicina.

**Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los casos de infección estreptocócica.**

Nº	Edad (años)	Sexo	Inicio síntomas	Clínica	Cultivo*	Cribado Frotis faríngeo**	Antibiótico antes del Cribado	Curso
1	10	Varón	14-2-15	Escarlatina	Positivo	NR	NA	4º
2	10	Mujer	15-2-15	Escarlatina	NR	Negativo***	NA	4º
3	10	Varón	18-2-15	Faringitis	NR	NR	NA	4º
4	9	Varón	20-2-15	Faringitis- amigdalitis	Positivo	NR	NA	4º
5	9	Varón	18-2-15	Amigdalitis	Positivo	Positivo	No	4º
6	9	Varón	19-2-15	Infección respiratoria aguda	Positivo	Positivo	No	4º
7	9	Varón	14-2-15	Faringitis	NR	Negativo	Si	4º
8	9	Varón	7-2-15	Amigdalitis	NR	Negativo	Si	4º
9	9	Varón	11-2-15	Amigdalitis	NR	Negativo	Si	4º
10	9	Varón	11-2-15	Faringitis	NR	Negativo	Si	4º
11	6	Varón	17-2-15	Escarlatina	NR	NR	NA	1º

\*Cultivo *Streptococcus Pyogenes*; \*\*Antígeno Strep A MonolabTest®; NR: no realizado; NA: no aplicable. \*\*\*Estudio realizado con anterioridad al cribado.

**Tabla 2. Factores asociados a los casos de infección estreptocócica.**

Variable	Casos n=11 (%)	No-casos=27 (%)	OR (95% IC)	Significación p
Edad media $\pm$ DS	9,1 $\pm$ 1,1	10,7 $\pm$ 7,6	0,95 (0,81-1,11)	0,511
Varones (%)	10 (90,9)	11 (40,7)	14,5 (1,62-130,52)	0,017
4º curso	10 (90,9)	18 (66,7)	5,0 (0,55-45,39)	0,153
Nº convivientes	4,1 $\pm$ 0,7	3,8 $\pm$ 1,2	1,26 (0,64-2,49)	0,506
Convivientes con infección respiratoria	5 (45,5)	4 (14,8)	4,79 (0,97-23,55)	0,054
Conviviente con infección estreptocócica	4 (36,4)	0 (0,0)	17,2 (1,95- $+\infty$ )	0,009
Padres fuman en casa	5 (50%)*	8 (30,8)*	2,25 (0,51-10,01)	0,287

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; DS: Desviación estándar; \*: Porcentajes sobre las cuestiones con información completa.

**Tabla 3. Análisis de regresión logística exacta utilizando la infección estreptocócica como variable dependiente.**

Variables	Odds ratio	95% CI	Significación p
Varón	12,3	1,63- $+\infty$	0,012
Conviviente con infección estreptocócica	23,3	1,99- $+\infty$	0,011

OR: Odds ratio; CI: Intervalo de confianza.

Se realizó un seguimiento del brote mediante consulta con las peditras y con la dirección del colegio y no se observaron nuevos casos de escarlatina ni de infecciones estreptocócicas en los meses siguientes.

## Discusión

Se detectó un brote de escarlatina en una clase de 4º curso de primaria que se acompañó de casos de infección estreptocócica con faringitis-amigdalitis en la misma clase y con un caso secundario de escarlatina en el ámbito familiar. La mayor afectación de los varones sugiere un mecanismo de contacto persona-persona, en concordancia con otros brotes de escarlatina donde se afectaban más los varones que las mujeres<sup>7,11</sup>, ya que a esas edades los escolares tienden a relacionarse más con los de su mismo sexo y los varones con mayor interacción física<sup>16</sup>. La presencia de familiares con infección estreptocócica fue un factor de riesgo significativo como ya se ha destacado en otros brotes<sup>6</sup>. El brote ocurrió durante el invierno, estación que junto con el otoño son las de mayor incidencia de la enfermedad en los países occidentales. La evolución de los casos fue buena y no se observaron complicaciones, si bien el *Streptococcus* grupo A ha causado brotes de síndrome de shock tóxico en guarderías<sup>17</sup>.

El porcentaje de casos de escarlatina sobre el total de los casos de infección estreptocócica fue 27,3% (3/11), y el de casos positivos a *S. pyogenes* del 36,4% (4/11). Si comparamos con publicaciones de brotes de escarlatina en escuelas, Feeney y co-autores<sup>18</sup> (2005) en Australia detectaron 16 casos confirmados y casos probables de escarlatina sobre 17 casos totales (16/17: 92,8%), y Lamden<sup>15</sup> (2011) en Inglaterra 21 casos confirmados sobre un total de 57 casos (21/57:36,8%). Si consideramos el estudio de portadores, Casani y co-autores en Segorbe (Castellón)<sup>19</sup> (2001) detectaron 2 casos de escarlatina y 7 portadores de *S. pyogenes* con historia reciente de amigdalitis (2/9:22,2%).

El cribado para detectar antígeno *S. pyogenes* estimó una baja prevalencia de positivos (8%) al comparar con brotes de escarlatina donde se realizaron cribados en las poblaciones escolares expuestas mediante cultivo de frotis faríngeo con una mediana de prevalencia del 25,7% positivos en 6 brotes en Valencia<sup>14</sup>. Por otra parte, no se detectaron portadores asintomáticos en contraste con otros brotes escolares, donde la prevalencia de portadores *S. pyogenes* fue del 23,1%<sup>19</sup> y el 25%<sup>18</sup>. Si bien en brotes que afectan a guarderías el porcentaje de positivos a *S. pyogenes* puede alcanzar el 61%<sup>20</sup>.

El valor predictivo positivo de la prueba Strep A fue del 66,7% (2/3); es decir sobre 3 positivos, 2 de ellos se confirmaron por cultivo *S. pyogenes*. Resultaron positivos los escolares con síntomas de faringitis-amigdalitis que no habían tomado antibióticos en el momento del cribado y fueron negativos si ya los habían tomado. De esta forma, la estrategia del cribado para ser más efectiva tendría que realizarse al inicio de los casos. En el brote, los casos de faringitis-amigdalitis iniciales se habían producido unos 7 días antes de los casos de escarlatina. La no identificación de portadores asintomáticos podría deberse a una menor sensibilidad de la prueba Strep A comparada con el cultivo por lo que estaría más indicada para el diagnóstico de faringitis-amigdalitis que para identificar a portadores asintomáticos<sup>21</sup>. No obstante, su sencilla ejecución y su alta especificidad podrían ser útiles en el

contexto escolar, ya que permitiría una actuación selectiva para la administración de antibióticos.

Cuando comparamos con otros brotes de escarlatina en el ámbito escolar, la tasa de ataque de infección estreptocócica del brote 11/51 (21,6%) se encuentra en el rango inferior de los estudios descritos (entre un 23,1%<sup>18</sup> y un 72%<sup>13</sup>). Aunque la tasa de infección estreptocócica entre los escolares de 4º curso fue elevada (40%) y comparable a otros brotes escolares con altas tasas de ataque para las clases afectadas (45%)<sup>15</sup>.

Respecto a las actuaciones llevadas a cabo para el control del brote, no existe un consenso general, pero el empleo de antibióticos en los escolares positivos a *S. pyogenes* para finalizar el brote parece indicado<sup>14,18</sup>. Las medidas higiénico-sanitarias y la exclusión de los casos de escarlatina no serían suficientes como acciones únicas para el control efectivo de los brotes escolares como ocurrió en Inglaterra<sup>15</sup> con 57 casos de escarlatina y faringitis-amigdalitis y en Granada<sup>6</sup> con 13 casos de escarlatina, siendo la duración de estos brotes de 31 y 26 días, respectivamente. Si bien en un brote en un internado en México, el uso inicial de antibióticos a los contactos directos de los casos no dio resultado y precisó un cribado microbiológico de todos los internos<sup>22</sup>.

El estudio presenta algunas limitaciones: la pequeña muestra impide obtener factores asociados con significación como son asistencia al 4º curso, los convivientes con infecciones respiratorias o el fumar en casa<sup>23</sup>. Respecto a la prueba rápida Strep A MonolabTest® no pudo estudiarse la sensibilidad o especificidad al no realizar cultivos de *S. pyogenes* a los escolares que resultaron negativos. Por otra parte, la no disposición de esta prueba rápida por las pediatras en el Centro de Salud I impidió una mayor precisión diagnóstica. Otra limitación del estudio es la baja participación de los padres en la encuesta del curso 1º de primaria (43,5%), si bien el caso de escarlatina de este curso era hermano de un caso de escarlatina del 4º curso, no se detectaron aquí casos de infección estreptocócica por el cuestionario, y la dirección del colegio indicó que no se habían producido casos de escarlatina. Podría sugerir una menor motivación de los padres en este curso para participar. Se trataría de un sesgo de selección que disminuiría las tasas de ataque de la enfermedad si en los escolares que no participaron hubiera habido casos de infección estreptocócica.

El tratamiento antibiótico fue selectivo y probablemente impidió una mayor difusión de la enfermedad en el 4º curso. Los casos previos de faringitis-amigdalitis habían recibido tratamiento médico con antibióticos, salvo uno que fue detectado en el cribado. De los 7 casos de infección respiratoria, 2 habían sido también tratados con antibióticos. La intervención fue rápida a partir de la declaración de los casos de escarlatina y no

se produjeron nuevos casos. En base a los resultados obtenidos, creemos que el control de estos brotes precisa medidas higiénico-sanitarias, cribado de los expuestos mediante pruebas rápidas de *S. pyogenes* o cultivo faríngeo, tratamiento de los infectados y un seguimiento posterior, estableciendo un consenso con las familias, profesores y pediatras.

## Conclusión

En los brotes de escarlatina en colegios se detecta una base de infecciones estreptocócicas entre los escolares y su control precisa actuaciones a diferentes niveles.

## Agradecimientos

Queremos expresar nuestra gratitud a la dirección del colegio, los profesores y escolares por su gran cooperación para llevar a cabo este estudio.

## Bibliografía

1. McCarty M. Estreptococos. En: Davis BD, Dubelcco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Wood WB. *Tratado de Microbiología*. 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores SA. 1978;732-47.
2. García-Vera C, de Dios B, Cástan B, Arana T, Cenarro T, Ruiz R, et al. Scarlet fever: A not so typical exanthematous pharyngotonsillitis (based on 171 cases). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:422-6.
3. Heymann DL (Ed). *Control of communicable diseases manual*. 20th edition. Washington: American Public Health Association. 2015;581-9.
4. Pumarola A. Streptococcus. En Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola-Angulo (Editores). *Microbiología y Parasitología Médica*. Barcelona: Salvat Editores SA, 1984;330-4.
5. Ortigosa S, Sánchez-Buenavida A, Crehuet M, Martínez-Roig A. Diagnóstico de escarlatina en 151 casos en el servicio de urgencias pediátricas durante 2006-2008. *Rev Enferm Infect Pediatr*. 2011;24:154-61.
6. Fernández-Prada M, Martínez-Diz S, Colina A, Almagro D, Martínez B, Huertas J. Brote de escarlatina en un colegio público de infantil y primaria en Granada en 2012. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:249-53.
7. Fernández-Romero V, Rodríguez-Sánchez I, Gómez-Fernández G. Hallazgos clínicos inusuales en un brote de escarlatina. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016;18:231-41.
8. Dirección General de Salud Pública. Vigilancia epidemiológica. Comunitat Valenciana. Informes de brotes epidémicos. Comunidad Valenciana años 2013-2015. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia/noticiasEpi.jsp?CodPor=121>. Web visitada el 20 de enero 2017.
9. Guy R, Williams C, Irvien N, Reynolds A, Coelho J, Saliba V, et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014. *Euro Surveill*. 2014;19:20749.

10. Lau E, Nishiura H, Cowling B, Ip D, Wu JT. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1700-2.
11. Yang P, Peng X, Zhang D, Wu S, Liu Y, Cui S, et al. Characteristics of group A Streptococcus strains circulating during scarlet fever epidemic, Beijing, China, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:909-15.
12. Valtueña-Borque O. Manual para el control de las enfermedades transmisibles en los centros docentes. Madrid: Ministerio de Sanidad y Seguridad Social; 1980.
13. Hoebe CJ, Wagenvoort JH, Schellekens JF. An outbreak of scarlet fever, impetigo and pharyngitis caused by the same Streptococcus pyogenes type T4M4 in a primary school. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:2148-52.
14. Giner A, Salazar A, Chover JL, Roig J, LLacer I, Borrás R, et al. Brotes de escarlatina en población escolar. *Bol Epidemiol Semanal.* 2004;12:37-40.
15. Lamden KH. An outbreak of scarlet fever in a primary school. *Arch Dis Child.* 2011;96:394-7.
16. Sadurni-Brugé M, Rostán-Sánchez C, Serrat-Sellabona E. *El desarrollo de los niños paso a paso.* 3ª ed. Barcelona: Editorial Universitat Oberta de Catalunya; 2008;207
17. Ortega-Mendi M, Martínez-Martínez L, González A, Agüero-Balbin J, Vitoria-Raymundo L, Cano-García ME, et al. Brote de síndrome de shock tóxico estreptocócico en una guardería de Cantabria en 2006. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82:81-9.
18. Feeny KT, Dowse GK, Keil AD, Mackaay C, McLellan D. Epidemiological features and control of an outbreak of scarlet fever in a Perth primary school. *Commun Dis Intell.* 2005;29:386-90.
19. Casani C, Morales M, Santos M, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Asensi-Botet F. Estudio epidemiológico de un brote de escarlatina. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2001;3:41-9.
20. Falck G, Kjellander J. Outbreak of Group A streptococcal infection in a day-care center. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:914-19.
21. Ruiz-Aragón J, Rodríguez R, Molina JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de Streptococcus pyogenes. Revisión sistemática y meta-análisis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:391-402.
22. González Pedraza-Avilés A, Ortiz-Zaragoza C, Mota-Vázquez R, Dickinson-Bannack ME, Dávila-Mendoza R, Fernández-Ortega MA. Sensibilidad antimicrobiana y caracterización de cepas de Streptococcus pyogenes aisladas en un brote de escarlatina. *Salud Publica Mex.* 2002;44:437-41.
23. Nandi S, Kumar R, Ray P, Vohra H, Ganguly N. Group A streptococcal sore throat in a peri-urban population of northern India: a one-year prospective study. *Bull WHO.* 2001;79:528-533.

# Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, datos de coste/efectividad y posibilidades de implantación en nuestro medio

Matilde Sánchez Conde<sup>1,2</sup>, María Jesús Vivancos<sup>1,2</sup>, Santiago Moreno Guillén<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

## Resumen

A pesar de la estabilización global del número de nuevas infecciones por VIH en los últimos años, se ha objetivado un incremento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Este hecho indica la falta de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en dicho grupo. Es necesario por tanto implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica pre-exposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas tanto en ensayos clínicos como en vida real, habiéndose demostrado tasas de protección superiores al 80% cuando se administra en los casos indicados y con buen cumplimiento terapéutico.

La estrategia ha demostrado además un perfil adecuado en seguridad, tolerancia y efectos adversos siendo además coste-efectiva en los estudios realizados para valorar este importante aspecto.

Desde el punto de vista práctico, para implementar esta estrategia sería necesario en primer lugar que formara parte de un plan de prevención global que incluya consejo asistido y formación, en segundo lugar los candidatos serían las personas pertenecientes a colectivos cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas-año, en tercer lugar debería ser prescrita y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH, en el uso de antirretrovirales y en el manejo de las ITS, y por último el lugar de prescripción y administración de la PrEP debería adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad siempre que cumplan los requisitos exigibles para el desarrollo adecuado del programa. Los fármacos a administrar serían la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg).

## Palabras clave:

Profilaxis pre-exposición. VIH.

## Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) against HIV: Efficacy, Cost-Effectiveness and Implementation

### Summary

Despite the global stabilization of the number of new HIV infections in recent years, there has been an increase in new infections among men who have sex with men. This fact indicates the lack of effectiveness of the measures and prevention campaigns established so far for this group. It is therefore necessary to implement alternative preventive measures for them. Pre-exposure pharmacological prophylaxis (PrEP) is one of the best evaluated options and has had high protection rates in both clinical and real-life trials. The strategy has also shown an adequate profile in terms of safety, tolerance, adverse effects and cost-effectiveness in the studies carried out to assess this important topic.

In order to implement this strategy, it would first be necessary to form a comprehensive prevention plan that includes assisted counseling and training; second, the candidates for PrEP would be people belonging to groups with high incidences of HIV infections; third, it should be prescribed and supervised by a practitioner with experience in HIV infection, antiretroviral use and STI management. The place from which to prescribe PrEP should be tailored to the resources available in each community if it meets the requirements for proper development of the program. The prescribed drugs must be a combination of FTC (200 mg) and TDF (300 mg).

## Key words:

Pre-exposure Prophylaxis. HIV.

**Correspondencia:** Matilde Sánchez Conde  
E-mail: msconde@gmail.com

## Introducción

Según los últimos datos presentados referentes al número de nuevas infecciones por VIH en mayores de 13 años, en el periodo 2008-2014 la incidencia global ha disminuido en los Estados Unidos. Sin embargo, al analizar las diferentes poblaciones en riesgo de adquisición, se ha objetivado un incremento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) de edades comprendidas entre 25 a 34 años así como en mayores de 55<sup>1</sup>. De forma similar, en España, según datos del Ministerio de Sanidad, se calcula que en 2014 se produjeron 9,34 nuevas infecciones por cada 100.000 habitantes siendo el 54% de ellos en HSH. Esto supone un incremento respecto a años anteriores en el grupo de población HSH de edades comprendidas entre los 20 a 30 años<sup>2</sup>.

Este incremento de nuevas infecciones en el grupo de HSH en un contexto de estabilidad global e incluso disminución en los nuevos casos durante los últimos años, es indicativo de la ausencia de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en dicho grupo. Es necesario por tanto implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica pre-exposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas.

La base teórica de la PrEP se basa en la administración de antirretrovirales antes de que se produzca un contacto sexual que pudiera transmitir la infección por el VIH. A tener en cuenta, los resultados de los ensayos clínicos se han replicado de forma consistente en alguno de los lugares en los que se ha generalizado su uso en los casos indicados.

En este artículo haremos un breve repaso sobre los principales aspectos de esta estrategia, centrándonos fundamentalmente en la eficacia, incertidumbres y sus posibilidades de implantación incluyendo los datos de coste/efectividad disponibles.

## Estudios sobre la eficacia de la PrEP como estrategia de prevención de la infección por VIH

El primer estudio que demostró la eficacia de la PrEP oral como estrategia de prevención frente al VIH fue el estudio *iPrex* publicado en el año 2010<sup>3</sup>. En este estudio se incluyeron 2.499 varones HSH seronegativos o mujeres transgénero (MTG) que tenían relaciones sexuales con hombres. Todos ellos fueron aleatorizados a recibir una combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil difumarato (FTC/TDF) o placebo una vez al día. Tras un año de seguimiento se habían infectado por VIH 36 personas en el grupo FTC/TDF frente a 64 en el grupo placebo siendo la tasa

de reducción de las nuevas infecciones de un 44% (IC95% 15-63) en el grupo de PrEP respecto al placebo.

Tras este primer estudio se han ido realizando otros que han ido aportando más y mejores datos sobre la eficacia de esta estrategia de prevención. A continuación comentamos lo más relevante de ellos.

Otro de los estudios destacables, el estudio *TDF2*, en el que analizaba la utilización de FTC/TDF o placebo en mujeres y hombres seronegativos en Botswana y con relaciones sexuales de riesgo<sup>4</sup>. Durante el seguimiento se produjeron 9 infecciones en el grupo de tratamiento (1,2 infecciones/100 personas año de seguimiento) frente a 24 en el grupo placebo (3,1 infecciones/100 personas año de seguimiento); lo que arroja una eficacia de la PrEP del 62,2% en este estudio (IC95%: 21,5-83,4).

El estudio *Partners* realizado en Kenia y Uganda incluyó 4.757 parejas heterosexuales serodiscordantes que fueron aleatorizadas a recibir TDF sólo, FTC/TDF combinado o placebo<sup>5</sup>. Durante los 23 meses de seguimiento se produjeron 82 infecciones por VIH; 17 en el grupo TDF (0,65 episodios/100 personas año de seguimiento), 13 en el grupo FTC/TDF (0,50/100 personas año de seguimiento) y 52 en el grupo placebo (1,99/100 personas año de seguimiento). Por lo tanto el uso de TDF tuvo una protección del 67% respecto al grupo placebo (IC95% 44-81) y la protección fue del 75% (IC95% 55-87) para el grupo FTC/TDF.

A partir del año 2015 se comunicaron datos también de estudios realizados en Europa. Los dos más importantes fueron en primer lugar el estudio *PROUD*<sup>6</sup>. En él se incluyeron 544 HSH aleatorizados a recibir 1 comprimido diario de FTC/TDF de manera inmediata o a diferir su inicio 12 meses. Todos los participantes fueron instruidos con consejos para reducir el riesgo durante las relaciones sexuales y se suministraron preservativos durante todo el estudio. A lo largo del seguimiento, ambos grupos presentaron una alta incidencia de ITS y sin diferencias estadísticas entre ellos. El estudio fue suspendido por el comité de seguridad al comprobar que las personas en las que se difería el inicio de la profilaxis tenían un mayor riesgo de infección por VIH que las que lo hacían de manera inmediata. En el grupo de tratamiento inmediato se produjeron 3 infecciones, frente a 20 en el grupo diferido (9,0/100 personas-año) y con una reducción del 86% (IC90% 64-96). Según estos datos sería necesario dar la profilaxis a 13 personas para evitar una nueva infección por VIH. De las tres personas que se infectaron en el brazo de tratamiento inmediato, una entró en el estudio ya infectada (serología negativa pero PCR-VIH positiva en el basal); mientras que las otras dos habían dejado de tomar la profilaxis tiempo antes de la infección.

El segundo trabajo es el estudio *Ipergay*, realizado en Francia y Canadá, y en el que se incluyeron 400 varones HSH o mujeres

transgénero (MTG) no infectados por VIH y con alto riesgo de infección<sup>7</sup>. Tras la inclusión fueron aleatorizados a recibir profilaxis con FTC/TDF o con placebo. En este caso la profilaxis se realizaba a demanda con la administración de 2 comprimidos de FTC/TDF entre 2-24 horas antes de mantener una relación sexual, seguido de 1 comprimido a las 24 horas y otro a las 48 horas de dicha relación. En el caso que se siguieran teniendo relaciones sexuales se continuaba con 1 comprimido diario hasta las 48 horas de la última relación. Si con posterioridad se volvían a mantener relaciones sexuales, se iniciaba de nuevo la profilaxis con 2 comprimidos de FTC/TDF seguidos de 1 comprimido diario hasta 48 horas después de la última relación. El brazo control recibió el mismo esquema, aunque con un placebo. Al igual que en el estudio PROUD todos los participantes fueron instruidos para minimizar el riesgo durante las relaciones sexuales y se administraron preservativos durante todo el seguimiento. De nuevo la incidencia de ITS durante el seguimiento fue elevada lo que habla a favor del mantenimiento de relaciones de alto riesgo en ambos brazos del estudio. Al igual que en el estudio PROUD, el comité de seguridad suspendió el estudio a los 9 meses de su inicio, ya que durante el seguimiento se produjeron 2 infecciones por VIH en el grupo de estudio (0,91 infecciones/100 personas-año) frente a 14 en el grupo placebo (6,6/100 personas-año). La efectividad de la profilaxis fue del 86% (IC95% 40-98,  $p=0,002$ ), siendo necesario tratar a 18 personas para prevenir 1 nueva infección. De nuevo ninguna de las dos personas infectadas en el grupo FTC/TDF tenía niveles detectables de TDF en sangre.

El estudio *HPTN 067 / ADAPT (Alternative Dosing to Augment PrEP Pill-Taking)* es un ensayo clínico en fase II diseñado para comprobar si las pautas intermitentes de PrEP podrían facilitar su cumplimentación<sup>8</sup>. El estudio se llevó a cabo en 3 poblaciones diferentes: HSH de Bangkok, HSH de Harlem y mujeres heterosexuales de Ciudad del Cabo. En las tres ramas los participantes fueron aleatorizados a recibir 1 comprimido diario de TDF/FTC o 1 comprimido intermitente en función del tiempo (1 comprimido 2 veces por semana más 1 comprimido extra tras cada contacto sexual) o en función de la actividad sexual (1 comprimido antes y 1 comprimido después de cada contacto sexual). En los tres subgrupos la profilaxis diaria consiguió mejores tasas en la reducción de nuevas infecciones demostrando además una mejor adherencia. De forma global la cohorte de Harlem fue la que peor respuesta alcanzó (65% cohorte Harlem, 85% cohorte Bangkok, 75% cohorte Ciudad del Cabo).

Frente a estos trabajos que si han demostrado eficacia de la PrEP, se han comunicado otros realizados en mujeres en los que esta eficacia ha sido cuestionada. El estudio *FEM-Prep* incluyó 2.120 mujeres seronegativas en Kenia, Sudáfrica y Tanzania que

fueron aleatorizadas a FTC/TDF o placebo<sup>9</sup>. En total, 33 mujeres se infectaron en el grupo FTC/TDF (incidencia 4,7 infecciones/100 personas año seguimiento [pas]) frente a 35 en el grupo placebo (5 infecciones/100 pas) con un HR de protección del 0,94 (IC95% 0,59 - 1,52). En el estudio *Voice*, realizado en Sudáfrica, Zimbabue y Uganda se incluyeron 5.029 mujeres seronegativas que se aleatorizaron a TDF sólo, FTC/TDF, gel vaginal de TDF al 1% y dos grupos placebo uno de tratamiento oral y otro del gel vaginal<sup>10</sup>. En total se produjeron 312 infecciones con una incidencia de 5,7/100 pas. En esta ocasión, ninguno de los 3 brazos de estudio, resultaron protectores frente al placebo. La efectividad del TDF administrado como único fármaco solo fue de -49%, la de FTC/TDF fue de -4,4% y finalmente la del gel vaginal 14,5%, aunque en este último caso sin significación estadística.

En la mayoría de casos, las diferencias en la eficacia de la PrEP entre los diferentes estudios, estriban en las diferencias de cumplimientos terapéuticos. Por ejemplo, en el estudio *Voice*, que no demostró la eficacia de la PrEP, los niveles de TDF fueron detectados únicamente en el 30%, 29% y 25% de las pacientes aleatorizadas a recibir TDF, FTC/TDF o gel de TDF<sup>10</sup>. De igual manera, solo el 28% de las mujeres asignadas a FTC/TDF tenían niveles detectables de FTC en el estudio *FEM-PrEP*<sup>9</sup>. En un subanálisis del estudio *iPrex* cuando se comparaba aquellas personas aleatorizadas a recibir FTC/TDF que se infectaban por VIH con los que no se infectaban, aquellos tenían menores niveles de TDF, tanto en la visita de la seroconversión (8% vs 44%,  $p<0,001$ ), como en la de los 90 días previos (11% vs 51%,  $p<0,001$ )<sup>9</sup>. De hecho, en los que presentaban concentraciones de TDF superiores detectables en células de sangre periférica se demostró una reducción del 90% en el riesgo de adquisición de VIH.

Datos parecidos se encontraron en el estudio *PARTNERS*, en este caso entre las personas infectadas solo el 21% tenían niveles considerados como protectores (>40 ng/mL) frente al 71% de los no infectados<sup>5</sup>. Incluso, en aquellas personas que superaban dicha concentración la efectividad de la profilaxis fue del 88% (IC95% 60-96) para las que recibían TDF y 91% (IC95% 47-98) para las que recibían FTC/TDF.

Por último, en un estudio realizado en Bangkok entre *ADVP*, cuando el análisis se restringía a personas con buen cumplimiento terapéutico y que tuvieran niveles detectables de TDF, la eficacia subió hasta el 73,5% (IC95% 16,6-94)<sup>11</sup>.

Además de la baja adherencia como causa clara del fallo de la PrEP, algunos trabajos podrían indicar que hay también diferencias farmacológicas que explicaran estas discrepancias. Por ejemplo, tras la administración de PrEP se ha comprobado que los niveles de TDF en tejido rectal de varones son entre 10-100 veces mayores que los alcanzados en tejido cervicovaginal de

mujeres, lo cual podría hablar a favor de una peor eficacia de la PrEP entre las mujeres<sup>12</sup>.

## Datos de PrEP en la vida real

Tras los primeros ensayos clínicos publicados, la FDA aprobó en 2012 la utilización de la PrEP y en 2014 los CDC realizaron unas recomendaciones de su utilización<sup>13</sup>. En la actualidad se han comunicado diversos estudios sobre su uso en la vida real y no parece que en estas circunstancias los resultados se alejen mucho de lo comunicado en los ensayos clínicos. En datos comunicados del área de San Francisco dentro de la aseguradora Kaiser Permanente en el periodo entre julio/12 y febrero/15, tras la prescripción de PrEP a 657 personas con un seguimiento de 388 personas/año, y a pesar de presentar un alto porcentaje de diagnósticos de ITS (28% de las personas presentaron al menos una ITS durante el seguimiento), no hubo ningún caso de infección por VIH<sup>14</sup>.

En el estudio *DEMO Project* realizado en clínicas de San Francisco y Miami se administró PrEP a 557 HSH y MTG entre octubre/12 y enero/14<sup>15</sup>. Se produjeron un total de 5 infecciones por VIH; tres de las cuales fueron consideradas como primoinfecciones presentes en el momento de la inclusión y solo hubo 2 a lo largo del seguimiento (incidencia de 0,43/100 pas). Una vez más, ninguno de estos dos últimos participantes tenía niveles protectores de TDF en sangre en el momento de la infección.

Merece la pena resaltar el estudio *ATN 110* que analiza la utilización de PrEP en una población de 200 HSH entre 18-22 años<sup>16</sup>. En total se produjeron 4 episodios de infección VIH (3,29/100 pas). En uno de ellos se demostró que el paciente había iniciado su participación en el estudio ya infectado por VIH, en los otros 3 casos la adherencia al TDF fue nula en el momento en el que se produjo la infección (demostrada por niveles de TDF en sangre).

Por último, respecto a datos de eficacia en vida real hemos conocido muy recientemente la confirmación del descenso significativo de nuevas infecciones por VIH en HSH demostrada desde el año 2015 en 5 clínicas de Londres. Este descenso estaría justificado por una combinación de estrategias consistente en incrementar la utilización de la PrEP de forma paralela a la realización de un esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento precoz de las nuevas infecciones<sup>17,18</sup>.

Todos estos datos vienen a confirmar los aportados previamente por los ensayos clínicos. Tras la prescripción de PrEP, la incidencia de infección VIH es baja en un colectivo en el que, a la vista de la alta incidencia de ITS, cabría esperar también una alta incidencia de nuevas infecciones por VIH. De igual manera

confirman la importancia que tiene el cumplimiento terapéutico ya que la PrEP es efectiva únicamente si hay una alta adherencia al tratamiento.

## Seguridad

Tanto TDF solo como en combinación con FTC son fármacos bien tolerados y poco asociados con el desarrollo de efectos adversos en el corto y medio plazo. Esta norma parece seguir cumpliéndose en el caso de la PrEP y tanto la tolerancia como la seguridad de los mismos pueden considerarse como satisfactoria. En la mayoría de los estudios analizados no existieron diferencias clínicamente significativas entre los grupos TDF o FTC/TDF y los grupos placebo respecto a aparición de cualquier efecto adverso, efectos adversos grado 3/4, trastornos gastrointestinales, diarrea o discontinuación del estudio por efectos adversos<sup>5,9</sup>.

A pesar de su buen perfil de seguridad y tolerancia hay que reseñar que las personas incluidas en los estudios de PrEP son individuos jóvenes, con pocas comorbilidades, mayoritariamente varones y que reciben el tratamiento durante periodos relativamente cortos de tiempo. Sin embargo, de los datos conocidos del uso de TDF durante el tratamiento antirretroviral sabemos que la toxicidad de TDF se produce en el largo plazo, afectando fundamentalmente al sistema renal y óseo y apareciendo normalmente por encima de 3-5 años de tratamiento. El estudio *PARTNERS* analizó específicamente la posible toxicidad renal<sup>19</sup>. Tras 18 meses de seguimiento se produjo un cambio del filtrado glomerular estimado de -0,22 en el grupo de FTC/TDF pero de forma global la caída del filtrado en >25% fue inferior al 1% en todos los grupos. Respecto a la posible toxicidad ósea un subestudio del TDF2 lo valoró de forma específica sin encontrarse diferencias en la incidencia de fracturas óseas entre grupos<sup>20</sup>.

En los pacientes en tratamiento con TDF la toxicidad además de aparecer más tardíamente lo hace fundamentalmente en personas que tienen comorbilidades añadidas como hipertensión o diabetes para la toxicidad renal y mujeres durante la menopausia para la pérdida de la densidad mineral ósea. Por estas razones, los datos de seguridad de esta estrategia deberá ser medida en el largo plazo y con un seguimiento más prolongado de los mismos.

## Datos sobre coste efectividad

Merece la pena destacar un estudio publicado recientemente en el que un grupo holandés elabora un modelo matemático a 40 años basado en datos epidemiológicos. El modelo concluye que la PrEP dirigida al grupo de HSH con relaciones de mayor riesgo sería coste-efectiva en los 10 primeros años.

El modelo contempla la PrEP de administración diaria con una eficacia del 80% y administrada a no más del 10% de los varones HSH. El estudio tiene en cuenta además el ahorro al evitar otras infecciones secundarias y contempla una disminución de los precios de los fármacos de la PrEP que ya se ha producido de hecho por la comercialización de fármacos genéricos (aunque esta disminución de precios no se muestra necesaria para demostrar coste-efectividad en la estrategia), mientras que la disminución global del TARGA no sería paralela ya que siempre hay pacientes que en diferentes situaciones (fracasos, toxicidad, interacciones) van a precisar TARGA de precio elevado. De acuerdo con estos datos, el precio completo de la PrEP para una persona sería de 7400 euros anuales en Holanda, mientras que el precio completo del tratamiento y monitorización de una persona con VIH es de 13.000 euros al año. Bajo las premisas antes descritas, un programa PrEP diaria podría suponer un ahorro de 25 millones de euros y un programa de PrEP a demanda supondría un ahorro de 101 millones de euros<sup>21</sup>.

## Posibilidades de implantación de la PrEP en nuestro medio

Hasta el momento actual la prescripción de la PrEP como estrategia preventiva frente al VIH no ha sido aprobada en nuestro país aunque ya lo está en países de nuestro entorno como Francia y diversos organismos internacionales entre los que se encuentra la OMS proponen esta estrategia como válida para la prevención de la adquisición de la infección por VIH en determinados contextos.

A este respecto, y dadas las limitaciones principales con las que podría encontrarse esta estrategia, fundamentalmente derivadas de a quién estaría indicado ofrecérsela, dónde debería prescribirse y dispensarse o los relativos al coste de la misma, el grupo de estudio del SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha elaborado un documento en el que se recogen los requisitos e indicaciones que debería cumplir un programa PrEP que se plantease implantar en nuestro medio<sup>22</sup>.

En resumen, según este documento, en primer lugar la PrEP debe prescribirse dentro de un plan de prevención global que incluya consejo asistido y formación dado que es la estrategia que en conjunto se ha demostrado más eficaz tal y como se refleja en los datos antes comentados de Reino Unido. En esta estrategia, los candidatos a recibir PrEP serían las personas pertenecientes a colectivos cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas-año (Tabla 1). Respecto a quien debería prescribirla, el documento concluye que la PrEP debe ser prescrita

**Tabla 1. Principales grupos de personas que podrían beneficiarse de la PrEP.**

HSH o mujeres transgénero no infectadas por VIH en riesgo de adquisición de infección VIH definido por:
- Relaciones sexuales por vía anal sin protección en últimos 6 meses.
- Historia reciente de ITS.
Personas adictas a drogas por vía parenteral.
Parejas serodiscordantes que mantengan relaciones sin protección.

y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH, en el uso de antirretrovirales y en el manejo de las ITS. El lugar de prescripción y administración de la PrEP debería adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad y podría incluir las consultas hospitalarias de atención a pacientes con infección por el VIH, clínicas de ITS o centros comunitarios, siempre que cumplan los requisitos exigibles para el desarrollo adecuado del programa. Los fármacos a administrar serían la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg) en un único comprimido administrado preferentemente de forma continua, aunque es posible administrarlo a demanda en el grupo de HSH (2 comprimidos entre 2 y 24 horas previas a la exposición, 1 comprimido a las 24 horas de la primera toma y otro, 24 horas después). Antes de iniciar la PrEP deberá descartarse una infección ya presente por VIH ya que en ese caso se estaría iniciando un tratamiento antirretroviral subóptimo. Tras el inicio de la profilaxis debería realizarse un seguimiento estrecho que incluya el despistaje periódico de ITS y de una posible nueva infección por VIH. En todo caso, como hemos comentado en datos publicados, desde el inicio de un programa de PrEP un factor clave es la adherencia a la misma que debe trabajarse en cada visita.

## Controversias: fracaso de la PrEP, posibilidad de aparición de mutaciones de resistencia e incremento en el diagnóstico de ITS

Desde los inicios del tratamiento antirretroviral sabemos que el tratamiento con terapias subóptimas (mono o biterapias) se asocian con un alto índice de desarrollo de mutaciones de resistencia. Su posible aparición durante la PrEP, se ha considerado como uno de los inconvenientes mayores que se podrían presentar. Sin embargo, de los estudios realizados hasta el momento no

se ha demostrado un incremento en la aparición de resistencias en la utilización de la PrEP. En una revisión y analizando 10.045 personas incluidas en varios estudios, 305 personas se infectaron durante la profilaxis y de ellas, 18 (0,18% del total de incluidos) presentaron mutaciones de resistencia<sup>23</sup>. Sin embargo, la mitad de los que desarrollaron alguna mutación de resistencia eran sujetos que habían sido incluidos en el estudio durante su primoinfección. Teniendo en cuenta estos hechos, y excluyendo a este grupo, el desarrollo de resistencias fue de 0,09% del total de sujetos incluidos.

Recientemente se ha comunicado un caso de un individuo infectado por VIH mientras estaba tomando PrEP con buena adherencia demostrada mediante niveles de fármacos<sup>24</sup>. En este caso, tras realizar el análisis de resistencias se demostró la presencia de mutaciones a fármacos inhibidores de la integrasa (no incluidos en la PrEP) mientras no se encontraron mutaciones que confirieran resistencia al TDF, fármaco incluido en la PrEP y con niveles elevados demostrados en sangre. La conclusión por tanto de este caso ha sido que no se trata de un fallo en la PrEP, el individuo se expuso a un virus ya con mutaciones de resistencia que no pudieron ser evitadas a pesar del cumplimiento correcto de la PrEP.

Durante la primoinfección sabemos que la replicación vírica es muy alta y en estas circunstancias la mono o biterapia debe considerarse como subóptima y asociada con un alto desarrollo de mutaciones de resistencias. Se ha calculado que la aparición de mutaciones de resistencia en personas que entraron ya infectadas en los programas de PrEP es superior al 25%, cifra que contrasta con el 0,09% antes expuesto<sup>25</sup>. Como era de esperar las mutaciones más frecuentemente inducidas fueron la M184V/I y la K65R ambas en el gen de la transcriptasa inversa. Por esta razón, se debe realizar un seguimiento de los individuos que inician PrEP dado el posible riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia en la fase precoz de una eventual seroconversión<sup>26,27</sup>.

Finalmente, dado que en ningún ensayo clínico ni estudio de vida real se ha demostrado una eficacia de la PrEP del 100%, no podemos dejar de comentar brevemente la posibilidad de que haya transmisión del VIH aunque la profilaxis se esté prescribiendo y tomando correctamente. Este hecho es tan inusual que la constatación de una infección por VIH en el contexto de PrEP adecuada en un único individuo ha merecido una comunicación reciente a la comunidad científica<sup>28</sup>. El caso al que hacemos referencia se ha objetivado en Amsterdam y se trata de un varón HSH con una media de 16 encuentros sexuales al mes practicando sexo anal sin utilización de preservativo siendo la media de parejas sexuales en cada uno de los encuentros de 3,7. Esta exposición reiterada a relaciones de alto riesgo sin protección

es la causa más probable de que se produjera la infección por VIH a pesar de una adecuada PrEP.

Otra de las posibles controversias que surgen en el seno de la implantación de la PrEP es el hecho de que dicha implantación puede conllevar un incremento en la transmisión de otras ITS. En un reciente metanálisis llevado a cabo en la Universidad de California (UCLA) a partir de 18 estudios de cohortes comparando población HSH recibiendo PrEP frente a HSH que no recibe PrEP, se muestra como el grupo de HSH en PrEP presenta un riesgo 45 veces superior de ser diagnosticado de tres ITS comunes (sífilis, *chlamydia* y gonorrea) respecto al grupo de HSH que no recibe PrEP<sup>29</sup>.

Queremos por tanto destacar que en los posibles riesgos a los que nos hemos referido: incremento del diagnóstico de ITS de forma paralela a la implementación de PrEP, posibilidad de contagio por cepas ya con mutaciones de resistencia, o posibles contagios por exposición reiterada a pesar de PrEP con adecuado cumplimiento, nos reafirman en la necesidad de no dejar de hacer cribados periódicos de ITS, VIH y hepatitis tal y como está recomendado por los CDC.

## Conclusiones

La PrEP es una estrategia eficaz y segura en la prevención de la infección por VIH en personas en riesgo de adquirir dicha infección. El cumplimiento terapéutico es de especial importancia para asegurar la eficacia de la misma. Sin embargo, quedan todavía por resolver diferentes cuestiones como mejorar su eficacia entre las mujeres, la seguridad a largo plazo o como evitar su utilización durante la primoinfección para evitar el acúmulo de mutaciones de resistencias.

## Bibliografía

1. Singh S, Song R, Johnson AS, McCray E, Hall I. HIV incidence, prevalence, and undiagnosed infections in men who have sex with men | CROI Conference. Retroconference Retroviruses Opportunistic Infect Febr. 13-17, 2017 Seattle [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 27]; Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-incidence-prevalence-and-undiagnosed-infections-men-who-have-sex-men>
2. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/InfografiaV124nov2016.pdf>
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. [Internet]. 2010 Dec 30 [cited 2017 Apr 27];363(27):2587–99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091279>
4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual

- HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Apr 27];367(5):423–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784038>
5. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Apr 27];367(5):399–410. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784037>
  6. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2017 Apr 27];387(10013):53–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364263>
  7. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2017 Apr 27];373(23):2237–46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26624850>
  8. Sivay MV, Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, et al. Characterization of HIV seroconverters in a TDF/FTC PrEP study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. [Internet]. 2017 Mar 22 [cited 2017 Apr 27];1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328548>
  9. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Apr 27];367(5):411–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784040>
  10. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. [Internet]. 2015 Feb 5 [cited 2017 Apr 27];372(6):509–18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651245>
  11. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2017 Apr 27];381(9883):2083–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769234>
  12. Garcia-Lerma JG, Cong M -e., Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al. Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. *Sci Transl Med*. [Internet]. 2010 Jan 13 [cited 2017 Apr 27];2(14):14ra4-14ra4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371467>
  13. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline preexposure prophylaxis for the prevention of hiv infection in the United States -2014. [cited 2017 Apr 27]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
  14. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting: Figure 1. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2015 Nov 15 [cited 2017 Apr 27];61(10):1601–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334052>
  15. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E. Adherence, Sexual Behavior and HIV/STI Incidence Among MSM and Transgender Women in the US PrEP Demo Project. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0202.
  16. Hosek S, Rudy B, Landovitz R. ATN 110: An HIV PrEP Demonstration Project and Safety Study for Young Men who Have Sex with Men in the United States. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0204LB.
  17. Whitlock G, Patel S, Suchak T. Rapid initiation of antiretroviral treatment in newly diagnosed HIV: experience of a central London clinic. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017. Abstract O14.
  18. Delpech V. Towards elimination of HIV amongst gay and bisexual men in the United Kingdom. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017.
  19. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Mugo NR, Tappero J, et al. Changes in Glomerular Kidney Function Among HIV-1 – Uninfected Men and Women Receiving Emtricitabine – Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis. *JAMA Intern Med*. [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2017 Apr 27];175(2):246. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531343>
  20. Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. Lama JR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2017 Apr 27];9(3):e90111. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625530>
  21. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver DAMC. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 May 16];16(12):1423–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665989>
  22. Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). [cited 2017 May 16]; Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis\\_pre-exposicionVIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf)
  23. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink H-J, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2017 Apr 27];44(2):151–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471511>
  24. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DHS. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2017 Apr 27];376(5):501–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146652>
  25. Landovitz RJ. Preexposure Prophylaxis For HIV Prevention: What We Know and What We Still Need to Know for Implementation. *Top Antivir Med*. [Internet]. [cited 2017 Apr 27];23(2):85–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200708>
  26. Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? *Curr Opin HIV AIDS*. [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Apr 27];11(1):49–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633640>

27. Dimitrov DT, Boily M-C, Hallett TB, Albert J, Boucher C, Mellors JW, *et al.* How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. Apetrei C, editor. *PLoS One*. [Internet]. 2016 Jul 8 [cited 2017 Apr 27];11(7):e0158620. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391094>
28. Elske H, Godelieve J de B. Acute infection with a wild-type hiv-1 virus in prep user with high tdf levels. CROI Conf Febr 13-16, 2017 Seattle, Washington Abstr 953 [Internet]. [cited 2017 May 3]; Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/acute-infection-wild-type-hiv-1-virus-prep-user-high-tdf-levels>
29. Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, *et al.* Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *AIDS* [Internet]. 2017 Mar 13 [cited 2017 May 3];31(5):739–40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225452>

# Infecciones importadas en España: revisión del diagnóstico microbiológico

Javier Pardo-Lledías<sup>1</sup>, Amaia Campo-Núñez<sup>1</sup>, Inmaculada Galindo-Pérez<sup>2</sup>, Virginia Velasco-Tirado<sup>3</sup>, Sara Argenta-Fernández<sup>4</sup>, Moncef Belhassen-García<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. (CAUPA). Palencia. <sup>2</sup>Centro de Atención Primaria José Barros. Camargo. Cantabria. <sup>3</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Universidad de Salamanca. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna. CAUSA. Salamanca. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. IBSAL. CIETUS. Universidad de Salamanca. Salamanca.

## Resumen

En España todavía son básicas para el diagnóstico de las infecciones importadas los métodos clásicos microbiológicos. Aunque presentan numerosas limitaciones estas técnicas tienen como ventajas su alta especificidad y disponibilidad. La aparición y consolidación de nuevas técnicas diagnósticas como el inmunodiagnóstico (que incluyen la detección de antígenos, anticuerpos y las reacciones inmunes complejas), el diagnóstico molecular que incluyen las técnicas de amplificación isotérmica como el LAMP y las plataformas de arrays de ADN (con posibilidad de detectar múltiples patógenos) están mejorando y cambiando el enfoque diagnóstico de estas infecciones. Aunque su manejo todavía no está bien establecido.

En resumen, la elección de una u otra prueba diagnóstica en este grupo de infecciones dependerá no sólo de la precisión de la prueba, sino también del objetivo diagnóstico (cribado o diagnóstico), gravedad de la enfermedad, disponibilidad, coste e incluso aceptabilidad por parte del paciente.

### Palabras clave:

Diagnóstico. Infecciones importadas. España. Parásitos. Helmintiasis.

## Imported infections in Spain: review of the microbiological diagnosis

### Summary

Nowadays epidemiological history, clinical and classical methods of microbiological isolation are basic for the diagnosis of imported infectious diseases in Spain. High specificity and availability are the major advantages of the conventional techniques. The emergence and consolidation of new immunological and molecular techniques facilitate the diagnosis of these infections. Immunodiagnostic methods include detection of antigens, antibodies and complex immune reactions. The molecular diagnosis has a good overall sensitivity plus group and species high specificity, allowing more accurate diagnosis. There are currently being validated techniques such as LAMP (isothermal amplification), which is a cheap and simple method although limited for poor accessibility. Eventually DNA arrays platforms could be an invaluable aid in the diagnosis of this group of infections in the future. In short, the choice of diagnostic test in this group of infections depends not only on the accuracy of the test, but also the diagnosis target (screening or diagnosis), disease severity, availability, cost and even acceptability the patient.

### Key words:

Diagnosis. Imported infections. Spain. Parasite. Helminth infection.

**Correspondencia:** Moncef Belhassen-García

E-mail: mbelhassen@hotmail.com

## Introducción

El diagnóstico de una infección importada, como el diagnóstico de cualquier infección, es un proceso complejo que presenta tres fases bien diferenciadas. La primera y más importante es la elaboración de una hipótesis diagnóstica basada en la realización de:

- Una buena historia *epidemiológica* en la que no deben faltar la procedencia del individuo, el ámbito no sólo geográfico sino también social y sanitario, los factores de riesgo de exposición y en los viajeros las medidas de profilaxis previas al viaje (como la vacunación y quimioprofilaxis), durante el viaje (como el uso de mosquiteras, repelentes, seguridad en las conductas alimentarias o sexuales) y posteriores al viaje (mantenimiento de la quimioprofilaxis de la malaria).
- La recogida de las principales *manifestaciones clínicas*, los datos de exploración física más relevantes y los resultados de pruebas complementarias básicas.
- Finalmente en la *integración de los dos previos en función del conocimiento del clínico*.

En una segunda fase el clínico debe *solicitar una o más pruebas diagnósticas* y en función del resultado positivo o negativo finalmente aceptar o rechazar la sospecha diagnóstica inicial. En la clínica habitual, no es frecuente la obtención de diagnósticos de certeza absoluta y habitualmente los diagnósticos que manejamos son de mayor o menor probabilidad. En este sentido la interpretación de los resultados positivo y negativo (*Valor Predictivo Positivo* y *Valor Predictivo Negativo*) de un test, deben obligatoriamente realizarse (según el modelo Bayesiano) en función de la probabilidad de la hipótesis diagnóstica inicial (probabilidad pre-prueba).

La creciente aplicación de la tecnología con fines diagnósticos en las diferentes enfermedades infecciosas importadas nos permite actualmente disponer, junto a los métodos clásicos de aislamiento microbiológico, otros complementarios como el inmunodiagnóstico y el diagnóstico de ácidos nucleicos (diagnóstico molecular). La aparición reciente de plataformas de arrays de ADN<sup>1,2</sup>, puede que en un futuro próximo se convierta en otra herramienta útil en el diagnóstico de ciertos síndromes frecuentes en patología importada como son la fiebre del viajero, las diarreas o las infecciones del sistema nervioso central (SNC).

La aplicación de los métodos moleculares como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y/o hibridación de ADN, y más recientemente otros proteómicos como la espectrometría de masas (MALDI-TOF), permite acelerar el diagnóstico definitivo de una forma totalmente específica y abarata los costes<sup>3</sup>.

**Tabla 1. Factores que influyen en la elección de una prueba diagnóstica en infección importada.**

Factores de elección de una prueba diagnóstica
<p><b>Factores dependientes de la enfermedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Presentación clínica (cribado vs diagnóstico de enfermedad)</li> <li>Gravedad</li> <li>Diagnóstico diferencial con otras etiologías (no infecciosas)</li> <li>Microorganismo sospechado</li> <li>Fase de la infección (aguda vs subaguda o crónica)</li> <li>Complejidad del tratamiento empírico</li> </ul>
<p><b>Factores dependientes de la prueba</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Precisión en el diagnóstico</li> <li>Disponibilidad</li> <li>Coste</li> </ul>
<p><b>Factores asociados al paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viajero o inmigrante</li> <li>Grado de Inmunodepresión</li> <li>Aceptación a realizar las pruebas</li> </ul>

De esta forma y teniendo en cuenta en el momento actual la posibilidad de emplear diferentes herramientas diagnósticas, un clínico debe de decidir qué pruebas solicitar a su paciente dependiendo de aspectos asociados a la propia *enfermedad* del paciente, factores concernientes a la *prueba* e incluso derivados del *propio paciente* (Tabla 1).

En el siguiente trabajo revisaremos de una forma global como se realizan en el momento actual el diagnóstico de las principales infecciones importadas en España, los diferentes métodos, las ventajas e inconvenientes en la práctica asistencial, centrándonos en los métodos disponibles en laboratorios de asistencia clínica.

## Métodos clásicos de aislamiento microbiológico

Actualmente en España los métodos clásicos de aislamiento microbiológico siguen constituyendo la primera línea en el diagnóstico de la infección bacteriana importada siendo menos útiles en el diagnóstico parasitario y vírico importado.

El aislamiento del microorganismo permite no solo un diagnóstico grupo específico sino frecuentemente especie específica. Otra ventaja de estos métodos de aislamiento clásico son su coste relativamente bajo y que están disponibles en casi todos los centros sanitarios. La baja sensibilidad global es la mayor limitación de los métodos microbiológicos clásicos en

el manejo de la infección importada. Además, algunas infecciones no pueden ser diagnosticadas con medios de cultivos convencionales y precisan medios de cultivos solo accesibles en los laboratorios de referencia como las rickettsiosis, leptospirosis o las virosis importadas. Así mismo, algunos microorganismos no se pueden aislar en fase aguda de la enfermedad (pej. la esquistosomiasis) y otros en fase crónica (p.ej. enfermedad de Chagas). Asimismo, la sensibilidad viene condicionada por múltiples factores como: el tipo de muestra recogida, el número e incluso el momento de recogida de la muestra. En este sentido la sensibilidad diagnóstica de un test de Knott para *Loa-loa* mejora en horario diurno, mientras en el caso de *Wuchereria bancrofti* mejora en horario nocturno. También, el procesamiento de las muestras mediante el empleo de cultivos o la concentración de parásitos puede contribuir notablemente a una mejora de la sensibilidad diagnóstica.

En el aislamiento de una *infección viral* importada es preciso la realización de cultivos en diferentes líneas celulares que precisan laboratorios de bioseguridad de al menos nivel 3, por lo cual las técnicas de aislamiento microbiológico no tienen en el momento actual una clara utilidad clínica en el diagnóstico de infección viral importada en práctica asistencial (Tabla 2).

Para el diagnóstico de *infección bacteriana* importada (Tabla 3) los cultivos son claves en el diagnóstico en al menos tres de los síndromes más frecuentes del viajero: la *fiebre del viajero*, la *diarrea* y las *piodermitis*, en donde además del diagnóstico etiológico, podemos obtener un antibiograma, que permitirá un tratamiento dirigido de la infección. En cuanto al estudio de la fiebre del viajero, si excluimos los cuadros disenteriformes, las causas bacterianas piogénicas apenas constituyen el 2-5% en las series, siendo la más frecuente, la fiebre entérica (*Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*)<sup>4,5</sup>. Para la detección de *S. typhi* o *S. paratyphi* los cultivos bacterianos de aislamientos procedentes de biopsia/aspirado de medula ósea resultan más sensibles, que los obtenidos de sangre periférica, permitiendo además el diagnóstico, incluso en pacientes en tratamiento antibiótico empírico<sup>6,7</sup>. A pesar de ello, su carácter invasivo, hace que no sea una técnica de rutina inicial. Así, en dos series recientes en nuestro país con 110 casos de fiebre entérica, un alto porcentaje de origen importado, un 90% del total de casos fueron diagnosticados mediante técnicas de hemocultivo convencional y el resto mediante coprocultivo en un contexto clínico compatible<sup>8</sup>.

Aislamientos en muestras cutáneas no sólo permiten el diagnóstico de las piodermitis en los viajeros si no también otras

**Tabla 2. Principales infecciones virales importadas en España: utilidad de pruebas diagnósticas y frecuencia de casos importados.**

	A. microbiológico	Inmunodiagnóstico	Diagnóstico molecular	Diagnóstico en España
<b>V. Dengue</b> Fiebre importada		Detección Ag/Ac (IFI,EIA, TDR)	Sg. primeros 10 días	++++
<b>V. Chikungunya</b> Fiebre importada		Detección Ag/Ac (IFI,EIA, TDR)	PCR Sg. primeros 10 días	+++
<b>V. Fiebre amarilla</b> Síndrome visceros y neurotrópico		Detección de Ac (IFI)	PCR Sg. primeros 10 días	-/+ (actualmente solo casos autóctonos viscerotrópicos post-vacunación)
<b>V. Zika</b> Fiebre importada		Detección Ac (IFI)	PCR Sg. primeros 10 días	+ (primeros casos 2016)
<b>V. Ebola</b> Fiebre importada			Sg. Primeros 17 días Semen meses.	+ (2 casos importados, primer caso autóctono 2015)
<b>HTLV-1</b> Paraparesia espástica, linfoma		Detección Ac (EIA/InnoLIA)	PCR	Infección ++++ y Mielopatía +
<b>VIH-2</b> SIDA		Detección Ac y Ac (EIA y Inmunoblot)	PCR tiempo real (carga viral) Seguimiento post tratamiento	+++

Muy útiles
  Utilidad media
  Poco útiles

**Tabla 3. Principales infecciones bacterianas y fúngicas importadas en España: utilidad de pruebas diagnósticas y frecuencia de casos importados en España.**

	A. microbiológico	Inmunodiagnóstico	Diagnóstico molecular	Frecuencia
<b><i>E. coli</i> (ECET y ECEA)</b> Diarrea del viajero	Coprocultivo		PCR y HIS (Identificación cepas)	++++
<b><i>Shigella spp.</i></b> Disentería	Coprocultivo			++
<b><i>M. tuberculosis</i></b> Infección y enfermedad TBC	Baciloscopia y/o cultivo	TCT/QFT*** (inmigrantes mejor QFT*)		++++
<b><i>M. leprae</i></b> Lepra	Baciloscopia y/o biopsia		PCR no comerciales (paucibacilares)	++
<b><i>R. africae</i></b> Fiebre africana por garrapatas		IFI ( <i>R. conori</i> )	Muestras cutáneas (pacientes tratados)	+++
<b><i>S. tify</i></b> Fiebre entérica	Hemocultivo (<heces y medula ósea)			+++
<b><i>Shewanella spp.</i></b> Pie patera	Cultivo cutáneo			+
<b>Infecciones fúngicas</b>				
<b><i>H. capsulatum</i></b> Histoplasmosis aguda y crónica	Biopsia/cultivo (solo para <i>H.</i> crónica inmigrantes)	Detección Ac I (Inmunodifusión) (mas útil <i>H.</i> agudas viajeros)	PCR ( <i>H.</i> aguda y crónica)	+++
<b><i>P. braziliensis</i></b> Paracoccidiomicosis	Biopsia/cultivo ( <i>H.</i> crónica)	Inmunodifusión ( <i>P.</i> aguda y crónica)	PCR ( <i>P.</i> aguda y crónica)	+
<b><i>Fosacea spp., Claphialophora spp.</i></b> Cromoblastomicosis	Biopsia/cultivo (infección crónica)		PCR Identificación especie	+
<b><i>Sporothrix schenkii</i></b> Esporotricosis				++

Muy útiles
  Utilidad media
  Poco útiles

*E. coli* enterotoxigénica (ECET) y *E. coli* enteroagregativa (ECEA).

infecciones mas infrecuentes como el pian (*Treponema pallidum* subespecie *pertenue*). Asimismo se pueden realizar tinciones en muestras cutáneas para la detección de *Mycobacterium leprae*<sup>9,10</sup>.

En el diagnóstico de *infección fúngica profunda* importada sigue siendo útil el aislamiento microbiológico, cuyo procesamiento puede requerir medidas de bioseguridad tipo 3 (Tabla 3). Así, en un reciente trabajo en España realizado en pacientes con paracoccidio-

micosis e histoplasmosis importada, el aislamiento del hongo en diferentes muestras pudo diagnosticarse en los 6 (100%) pacientes que presentaban paracoccidiomicosis y en el 56% de los que presentaba histoplasmosis, con notable diferencias en el rendimiento entre los inmigrantes (con manifestaciones de una histoplasmosis crónica) con un 73% de (22/30) positividad frente a los viajeros (con cuadros de histoplasmosis aguda) con un 0% (0/9) de positividad<sup>11</sup>.

También en el caso diagnóstico de *infección parasitaria* el aislamiento microbiológico sigue ocupando el primer escalón (Tabla 4). En cuanto a malaria, distintas sociedades y grupos de expertos siguen propugnando en el primer escalón de evaluación de pacientes con sospecha de malaria la realización de gota gruesa seguida de uno a tres frotis finos para la evaluación de especie y cuantificación de la parasitemia<sup>12-14</sup>. Una limitación de la gota gruesa y del frotis es que precisan tiempo y experiencia del observador en el diagnóstico de especie, especialmente en infecciones parasitarias mixtas. Además hay que destacar que entre un 10 y un 35% de todas las malaras importadas en España son submicroscópicas y no se diagnostican con métodos observación directa<sup>15-17</sup>. La probabilidad de la malaria submicroscópica es mayor en inmigrantes respecto a viajeros, y en pacientes asintomáticos con esplenomegalia y sin trombocitopenia<sup>12,14</sup>.

El aislamiento de tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* puede realizarse en fase aguda con hemocultivos en medios especiales o mediante visualización directa con micrométodo o gota gruesa<sup>18</sup>. Resulta especialmente útil en neonatos con riesgo de transmisión vertical por madres infectadas y en el Chagas autóctono, si bien ocasionalmente en pacientes con enfermedad de Chagas importada con reactivación asociada a situaciones de inmunosupresión es potencialmente posible la detección de *T. cruzi* en diferentes muestras<sup>19</sup>.

El análisis coproparasitario con estudio directo (tinción con lugol) y la concentración de huevos con formol-eter (test Ritchie) y/o con el Kato-katz, permite el diagnóstico de la mayor parte de los casos de protozoosis, helmintosis intestinales y amebiasis (*Entamoeba histolytica*). El rendimiento de estos test aumenta con la realización por triplicado en días distintos y con el empleo

**Tabla 4. Principales infecciones parasitarias importadas en España: utilidad de pruebas diagnósticas y frecuencia de casos importados.**

	A. microbiológico	Inmunodiagnóstico	Diagnóstico molecular	Frecuencia
<b><i>Trypanosoma cruzi</i></b> Enfermedad de Chagas		Detección Ac (EIA/IB)	Diagnóstico y seguimiento	++++
<b><i>Leishmania spp.</i></b> Cutánea, mucocutánea, visceral	Inspección y cultivo (Raspado/biopsia cutánea y médula)		PCR (Identificación especie)	+++
<b><i>Plasmodium spp.</i></b> Malaria	Gota gruesa y frotis (sangre total)		PCR múltiple	++++
<b><i>Entamoeba histolytica</i></b> Absceso amebiano* y disentería	Coproparasitario y abscesos hepáticos	Detección Ac (absceso amebiano) Detección Ag suero/heces		+++
<b><i>A. duodenale, T. trichuriae y otros</i></b> Geohelmintosis				++++
<b><i>Strongyloides stercoralis</i></b> Estrongiloidosis	Cultivo larvas	Detección Ac (EIA)		++++
<b><i>Taenia solium</i></b> Cisticercosis* y infección intestinal	Coproparasitario	Detección Ag (EIA y IB)		++
<b><i>S. mansoni y S. haematobium</i></b> Esquistosomiasis aguda y crónica	Kato-katz heces (S.m) centrifugación y filtración orina (S.h)	Detección Ac (EIA y HAI) en Katayama y S.cronica	PCR y LAMP Orina y heces	++++
<b><i>Wuchereria bancrofti</i></b> Filariasis linfática	Knott y filtración (sangre noche)	Ag (TDR)	PCR	+
<b><i>Loa-loa y Mansonella perstans</i></b> Filariasis de serosas	Knott y filtración (sangre día)		PCR (filariasis oculta e infecciones mixtas)	+++++
<b><i>Onchocerca volvulus</i></b> Oncocercosis cutánea y ocular	Pellizco cutáneo	Ac (EIA y TDR)		+ (actualidad)

\*Exige además pruebas de imagen como ultrasonografía, tomografía computerizada o resonancia magnética.

Muy útiles
  Utilidad media
  Poco útiles

en paralelo de varias de estas técnicas<sup>20,21</sup>. Una excepción al alto rendimiento de los análisis coproparasitarios es el *Strongyloides stercoralis*, cuyo diagnóstico precisa frecuentemente otros métodos de concentración basados en la migración larvaria en fase líquida como Baerman o sólida como el cultivo de larvas en placa agar o carbón activado (RequenaMendez<sup>23</sup>). Un reciente meta análisis que compara todos los métodos de diagnóstico parasitológico directo estableció que el método más sensible era el de cultivo larvario en placa de agar con una sensibilidad próxima al 90%<sup>22</sup>. A pesar de esta alta sensibilidad sólo el 25-50% de casos diagnosticados en dos series de estrogiloidosis en España se pudo hacer mediante aislamiento microbiológico, precisando el resto de casos el inmunodiagnóstico<sup>23,24</sup>.

En cuanto al aislamiento de *Schistosoma mansoni* la muestra por biopsia rectal presenta más sensibilidad que la de heces procesada mediante Kato-katz<sup>25</sup>. A pesar de la utilidad de esta técnica, no se utiliza de forma generalizada por ser muy laboriosa. Igualmente la obtención de biopsia tras cistoscopia resulta más sensible que la concentración de huevos de *Schistosoma haematobium* en orina<sup>26</sup>. Estas técnicas están reservadas para casos concretos en donde no se obtiene el diagnóstico mediante métodos no invasivos o en los pacientes en los que el diagnóstico diferencial abarca entidades graves como la enfermedad inflamatoria intestinal o la neoplasia vesical. Un hecho persistente en diferentes series de esquistosomiasis importada en España, no así en otras series de Europa<sup>27</sup>, es la desproporción entre los numerosos casos diagnosticados de infección por *S. haematobium* frente a menor número de casos para *S. mansoni*<sup>28-31</sup>. Dos razones pueden justificar esto: por una parte la sintomatología de la esquistosomiasis urinaria más característica que la intestinal permite probablemente sospechar un síndrome urinario y solicitar con más frecuencia test de concentración de huevos en orina que Kato-katz en heces. Por otra parte los inmigrantes y viajeros llegados a España proceden de áreas donde la infección *S. haematobium* es más prevalente que la de *S. mansoni*. Con todo ello menos de la mitad de casos de esquistosomiasis importada en España presentan un diagnóstico parasitológico definitivo siendo necesario frecuentemente la realización de métodos complementarios<sup>27,29,31</sup>.

Para el aislamiento de filarías linfáticas y de serosas se realiza una concentración de microfilarías mediante el test de Knott y/o filtración de sangre con membrana de nucleopore, con muestras obtenidas en horario nocturno y diurno, respectivamente. El rendimiento del test de Knott en inmigrantes subsaharianos es homogéneo entre series nacionales y oscila del 5-9%, siendo mucho más frecuente la detección de *Mansonella perstans* que *Loa-loa*<sup>32-34</sup>. En cuanto a la infección por filarías linfáticas (*Wuchereria*

*bancrofti* o *Brugia spp.*) no existe hasta el momento ningún caso publicado en España con aislamiento microbiológico. A pesar del buen rendimiento del test de Knott, estudios en zona endémica de filarías y también estudios de infección importada en España, demuestran que la filarías oculta (con test microscópicos negativos) pueden doblar o incluso triplicar los casos de *Mansonella perstans* y *Loa-loa* respectivamente<sup>32,35</sup>. En cuanto al diagnóstico de filarías cutánea por *Onchocerca volvulus*, el pellizco cutáneo y la lámpara de hendidura permiten el diagnóstico de microfilarías en piel y cámara anterior del ojo. La mayor limitación en el pellizco cutáneo deriva de que es una prueba molesta y que su sensibilidad depende del número de muestras y la realización es difícilmente aceptado por todos los pacientes, especialmente cuando se utiliza en cribado en pacientes asintomáticos<sup>36,37</sup>. Además en los últimos años debido al control vectorial y sobre todo a las campañas masivas con ivermectina han supuesto una reducción notable de la oncocercosis en población de origen<sup>38</sup> y secundariamente del número de casos importados en España, con lo que el diagnóstico final de esta infección se ha reducido de manera significativa<sup>30</sup>. En un estudio reciente sólo 1 de 52 (1,9%) menores subsaharianos con sintomatología cutánea tenían un pellizco cutáneo positivo<sup>39</sup>.

## Métodos de inmunodiagnóstico

Los test de inmunodiagnóstico (ID) presentan de forma global una sensibilidad muy superior a los métodos de aislamiento microbiológico. Pueden servir para el diagnóstico de infección en diferentes fases de la infección y en el diagnóstico de microorganismos que precisan cultivos no disponibles en los laboratorios clínicos. Su mayor limitación son su baja especificidad, no obstante esta menor especificidad de especie, puede ser en ocasiones ventajosa. Además la creciente utilización de antígenos purificados y recombinantes y de anticuerpos monoclonales, han mejorado notablemente su especificidad. En los últimos años con su progresiva comercialización su disponibilidad ha mejorado notablemente. La introducción de test rápidos basados en inmunocromatografía han permitido simplificar el método y no requieren una formación específica del personal de laboratorio para su realización e interpretación.

## Detección de anticuerpos

Múltiples pruebas de detección de anticuerpos, basados en enzima-inmunoanálisis (EIA), inmunoblot (IB), inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinación (HAI) y otros, son utilizados en la detección de patógenos causantes de infección importada.

Muchas de estas técnicas no se realizan en todos los laboratorios de microbiología por volumen de muestras y falta de experiencia y son realizadas en laboratorios de referencia con amplia experiencia en estas pruebas y su interpretación.

Los métodos de ID para detección de anticuerpos permiten el diagnóstico de infección aguda mediante la detección de IgM a títulos elevados, no obstante la sensibilidad de esta es baja por lo que es frecuente que el diagnóstico deba esperar 4-6 semanas en la fase de convalecencia clínica, para detectar la seroconversión. El diagnóstico de infección crónica esta basado en detección de IgG o subtipos de esta, frente a los diferentes microorganismos. Sin embargo el diagnóstico serológico de estas enfermedades no permite diferenciar claramente en pacientes paucisintomáticos entre aquellos que presentan una infección activa o una infección pasada, por lo que tampoco resultan globalmente de interés en el control postratamiento.

Los test de inmunodiagnóstico constituyen hoy por hoy todavía el patrón oro para el diagnóstico de 4 de las infecciones cosmopolitas mas importantes en inmigrantes y viajeros como son la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC)<sup>40,41</sup>.

La sensibilidad de los diversos test para la detección de infecciones virales como el dengue agudo han sido revisadas recientemente y en un análisis describen una sensibilidad que oscila entre el 75%-82%<sup>42,43</sup>. Así, una serie colaborativa de casos en España con dengue, 35 de 65 casos totales fueron diagnosticados exclusivamente mediante detección de anticuerpos<sup>44</sup>. Mas recientemente en un trabajo de 34 casos importados en el área metropolitana de Barcelona fueron todos diagnosticados mediante serología<sup>45</sup>. En la infección por virus de *Chikungunya* también la IgM puede mostrar una baja sensibilidad inicial por lo que muchos diagnósticos finales precisan de tiempo para poder detectar seroconversión. No obstante la utilidad de la serología más habitual (IFI IgM/IgG Euroimmun G) queda avalada en varias series Españolas siendo positiva en 34 de los 43 pacientes reportados en tres series de casos importados<sup>42,45-47</sup>. Otras infecciones emergentes como las causadas por el virus Zika, virus West Nile etc, con cuadros clínicos inespecíficos deberían realizarse estudios de neutralización para mejorar la especificidad de estos test dada las reacciones cruzadas entre virus de las mismas familias.

En la infección bacteriana las técnicas de inmunodiagnóstico tienen especial interés para el diagnóstico de patógenos que precisan cultivos especiales no disponibles fuera de laboratorios de referencia (como ejemplo las fiebres rickettsiales, leptospirosis, borreliosis etc). Así en el diagnóstico de la fiebre africana por garrapatas (*Rickettsia africae*) hoy por hoy la rickettsiosis importada

mas frecuente en España, la IFI para *Rickettsia conorii*, suele ser la técnica mas frecuente empleada con una sensibilidad para la IgM del 70% después de la tercera semana postinfección. La sensibilidad IFI IgG es muy alta aunque hay falsos negativos por tratamiento con doxiciclina en fase precoz de la enfermedad<sup>48</sup>. El diagnóstico de otras infecciones importadas como la leptospirosis puede también realizarse mediante detección de anticuerpos como la microaglutinación<sup>49</sup>.

En el diagnóstico de las micosis importadas, la detección de anticuerpos mediante inmunodifusión resulta un test útil especialmente en el diagnóstico de histoplasmosis aguda en viajeros con sensibilidad mucho mayor que en el diagnóstico de infección crónica en inmigrantes (100% frente a 40%). En el caso de infección por *Paracoccidioides braziliensis* los 6 inmigrantes con infección crónica diagnosticados en el Instituto de Salud Carlos III por aislamiento presentaron también una prueba de inmunodifusión positiva<sup>12</sup>.

El diagnóstico de infección por *T. cruzi* causante de la enfermedad de Chagas se realiza también con detección de anticuerpos. La sensibilidad varía en relación a los diferentes métodos y antígenos empleados. Probablemente el EIA es el método con mayor sensibilidad próxima al 100%. No obstante dados los frecuentes falsos positivos se requiere la realización de otros test con diferente metodología o diferente antígeno preferiblemente, un inmunoblot. Sin embargo un resultado negativo es definitivo en la exclusión de la infección<sup>50</sup>. Recientemente, la detección de anticuerpos mediante técnicas de quimioluminiscencia (CLIA) han mejorado la sensibilidad respecto a otros métodos.

En el diagnóstico de infección helmíntica importada la detección de anticuerpos permite el diagnóstico de estrongiloidiasis. Un reciente estudio multicéntrico en el que participó un grupo español valoró de forma externa varios test de ID demostrando una altísima sensibilidad y especificidad de los dos EIA comercializados (área sobre la curva ROC superior al 0,98)<sup>51</sup>. La utilidad de estos test se ve refrendada en varias series de casos importados en los que entre el 20 y el 50% de todos los casos de estrongiloidiasis importada fueron realizados exclusivamente mediante detección de anticuerpos<sup>25,26</sup>.

En cuanto al diagnóstico de esquistosomiasis un estudio reciente evaluó la precisión diagnóstica de los test comercializados presentando una baja sensibilidad global que dependiendo del test se situaba entre 40-75%, siendo mayor para *S. mansoni* frente a *S. hematobium*<sup>52</sup>. Estos datos están muy alejados de los resultados de EIA no comercializados ("caseros") tanto con antígenos completos<sup>53</sup> como purificados<sup>54</sup>. Datos de series en España, demuestran no obstante su utilidad en el diagnóstico de pacientes en infección aguda (fiebre de Katayama) como en

fase crónica<sup>31</sup>. Además, la aplicación de enzimoimmunoanálisis (EIA) con antígenos de *S. mansoni*, permiten el diagnóstico de otras especies como *S. haematobium* o *Schistosoma intercalatum*.

Para el diagnóstico de oncocercosis se utiliza un test de diagnóstico rápido que presenta una buena sensibilidad y especificidad y que permite evitar la realización de una prueba molesta como es el pellizco cutáneo<sup>55</sup>.

En el caso de otras infecciones parasitarias más infrecuentes como la infección por *Gnathostoma spp.* o *Angiostrongylus spp.*, la serología permite el diagnóstico en ocasiones aunque no está disponible fácilmente y es preciso remitir las muestras a laboratorios especializados como los de los CDC de Atlanta (USA) o los de la Universidad de Mahidol en Bangkok (Tailandia) (<http://www.tm.mahidol.ac.th/en/special>)<sup>56-58</sup>.

## Test de diagnóstico rápido (TDR)

Los llamados TDR son sistemas inmunodiagnóstico cuyo principio es la detección de antígenos microbianos, anticuerpos o ambos mediante técnicas inmunocromatográficas. En estos últimos años su desarrollo en la microbiología clínica ha sido enorme, y se aplican en todo tipo de muestras: respiratorias, sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo y otras, y para la detección de multitud de patógenos diferentes. Son pruebas con buena sensibilidad y especificidad aunque algo menores que sus comparativas (por ejemplo EIA indirectos o los EIA de captura), pero su ventaja radica en que no precisan de metodología compleja ni experiencia en su aplicación por lo que pueden ser utilizados a "pie de paciente" en lugares con escasa infraestructura. Además son muy rápidos (se pueden obtener un resultado en unos minutos), lo que les convierte en pruebas de gran utilidad en síndromes clínicos graves como la fiebre del viajero. Para la infección importada se dispone en la actualidad de un número creciente de test. Así, en el diagnóstico de dengue se dispone de test rápidos comercializados que detectan simultáneamente antígenos (proteína NS1) y anticuerpos (IgM e IgG frente a esta misma proteína) y que permiten el diagnóstico desde el primer día de la infección, con alta concordancia con la PCR<sup>59</sup>.

Para diagnóstico de malaria en el momento actual existen al menos 8 comercializados. Presentan diferencias en cuanto a número de bandas o proteínas antigénicas detectadas (2-4), siendo su sensibilidad mas alta para *Plasmodium falciparum* y menor para *Plasmodium vivax* y todavía inferior para el resto de especies. Además tienen problemas de sensibilidad en situaciones de baja y alta parasitemia (por fenómenos de prozona) y en el caso de

TDR basados en la detección de HRP-II de *P. falciparum* en sujetos infectados por *P. falciparum* con delección de este gen. Además presentan el problema que no permiten estimar la intensidad de la parasitemia de *P. falciparum* y que no permiten en general evaluar la respuesta al tratamiento<sup>14</sup>.

En cuanto al diagnóstico de filariasis linfáticas el clásico Binax-NOW® Filariasis se está sustituyendo por otro Alere Filariasis Strip® con idéntica precisión diagnóstica. Como hemos comentado previamente esta comercializado un TDR para el diagnóstico de infección por *O. volvulus* que permite la detección de IgG4 frente a la proteína recombinante Ov<sup>16</sup>, con una sensibilidad del 90% y una con especificidad superior al 95%<sup>55</sup>.

## Test inmunes

Por ultimo, las pruebas de inmunodiagnóstico (ID) incluyen las reacciones inmunológicas como el test cutáneo de la tuberculina (TCT) o el test de Mazzotti.

El TCT y la detección mediante el ensayo de liberación de interferón- $\gamma$  (IGRA), constituyen el patrón oro en el diagnóstico de infección tuberculosa latente, y sus resultados tienen una alta concordancia. Diferentes estudios, demuestran un mayor riesgo de positividad en pacientes vacunados, un hecho muy habitual en inmigrantes de países en desarrollo<sup>60</sup>. En este grupo de pacientes un test cutáneo de la tuberculina positivo entre 5-10 mm es frecuente, y la realización de un IGRA permitiría evitar el tratamiento de la tuberculosis latente hasta en un 30-50% de todos los posibles candidatos, aprovechando la ventaja de que los IGRAs en pacientes vacunados no son positivos<sup>61</sup>.

El test de histoplasmina se ha utilizado para el diagnóstico de *Histoplasma capsulatum* en viajeros. Sin embargo, este test ha sido abandonado en el momento actual para el diagnóstico de infección en el viajero, sustituido por otras técnicas de inmunodiagnóstico y diagnóstico molecular con mejor sensibilidad y especificidad.

El test de Mazzotti consiste en la administración de 50 mg de dietilcarbamacina por vía oral que induce la parálisis de las microfilarias de *O. volvulus* con un incremento del prurito. La precisión del test sin embargo no está bien validada. Además, antes de la administración de dietilcarbamacina es obligatorio descartar la infección por *Loa-loa* y de *O. volvulus* en la cámara anterior del ojo. El patch test consiste en una forma local de reacción de Mazzotti con la aplicación de crema dietilcarbamacina al 10% con posterior oclusión, con una sensibilidad del 64-80% y con especificidad del 80-92%<sup>62</sup>. Este test evita las reacciones graves aunque su falta de comercialización y estandarización parecen sus mayores limitaciones.

## Métodos moleculares (detección de ácidos nucleicos)

La mayor parte de los test de detección de ácidos nucleicos están basados en la amplificación mediante PCR en sus diferentes modalidades (PCR clásica, PCR multiplex o PCR a tiempo real). Son test que presentan una alta sensibilidad y especificidad de grupo y de especie. La aplicación de PCR multiplex permite detectar simultáneamente múltiples dianas y la realización de PCR a tiempo real permite cuantificar la carga microbiana que frecuentemente se relaciona con la severidad de la infección.

Su mayor limitación es su complejidad y coste, limitando su ámbito a laboratorios de referencia y de investigación por lo que su disponibilidad es hoy por hoy reducida. Recientemente se están probando sistemas de amplificación isotérmica (como el LAMP) que permiten realizar las fases de amplificación en un baño isotérmico simplificando equipamiento y por tanto la complejidad y coste de las PCR clásicas. La detección del *amplicor* o fragmento amplificado puede realizarse en un gel convencional de agarosa o bien por "hidrólisis de pirofosfatos" mediante técnicas colorimétricas. Esto puede permitir aumentar la disponibilidad de estos test en centros con menor infraestructura<sup>4,63-65</sup>.

En la infección importada, la utilidad clínica de las técnicas moleculares, más allá de la aplicación en aislamientos de microorganismos para un diagnóstico específico, radica en la detección de patógenos en muestras biológicas de una manera rápida y específica. Así la PCR constituye un método ideal para el diagnóstico de virosis importadas en una fase precoz (<10 días postinfección). En una serie colaborativa de casos importados de dengue en España el 42% fue diagnosticado mediante RT-PCR<sup>44</sup>. El diagnóstico se realiza de forma similar, con otras virosis importadas en España como el virus de Chikungunya<sup>46,47</sup>. El brote reciente de virus Ébola en el oeste de África ha supuesto la rápida aparición y aprobación por la FDA de múltiples plataformas de diagnóstico molecular que permiten la detección de virus durante toda la fase de enfermedad llegando a detectar incluso más allá de 14 semanas postinfección (FDA <http://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism>).

Para la infección por micosis importadas, la RT-PCR aplicada sobre diferentes muestras (respiratorias, médula ósea, biopsias, suero, etc.) aumenta la sensibilidad diagnóstica frente a *Histoplasma spp.*, y permite el diagnóstico del 55% viajeros con histoplasmosis aguda y el 89% de inmigrantes. Respecto a la infección por *Paracoccidioides spp.* la sensibilidad en diferentes muestras alcanza el 100%<sup>12</sup>.

En la infección parasitaria la PCR múltiple en sangre para el diagnóstico de malaria permite el diagnóstico de infección con

una sensibilidad superior al frotis fino, gota gruesa o a los TDR, constituye actualmente el patrón oro de la infección, permitiendo además detectar casos de malaria submicroscópica o infecciones parasitarias mixtas<sup>16-18</sup>.

En cuanto a la PCR en el diagnóstico de Chagas importado, múltiples plataformas están comercializadas que detectan el kineplasto-ADN o satélite-ADN, con una buena sensibilidad y especificidad (83,3-94,4% y 85-95%, respectivamente)<sup>66</sup>. Además resulta el método más útil para el control del tratamiento<sup>67</sup> y permite el diagnóstico de casos importados de reactivación post-inmunosupresión.

En el diagnóstico de filarosis linfáticas y de serosas la realización de una PCR en muestras de sangre demostró utilidad en la detección de infección oculta, y el diagnóstico de infecciones parasitarias mixtas. Sin embargo, su aplicación en más de 500 muestras no permitió el diagnóstico de un solo caso de infección por *Wuchereria spp*<sup>36</sup>.

Por último, la comercialización de plataformas de *arrays* de ADN como FilmArray Biofire-diagnóstico<sup>68</sup>, con posibilidad de detectar en menos de una hora múltiples patógenos son una realidad, que en función del coste, puede ayudar de forma inestimable al diagnóstico de la patología importada en los próximos años.

En conclusión, en este grupo de infecciones la técnicas diagnósticas disponibles están en crecimiento y es necesario conocerlas para un mejor rendimiento. La elección entre las diferentes pruebas depende de multitud de variables no sólo de la precisión de la prueba, si no también del objetivo diagnóstico (cribado o diagnóstico), gravedad de la enfermedad, disponibilidad, coste e incluso aceptabilidad por parte del paciente.

## Abreviaturas

PCR reacción en cadena de la polimerasa; ADN Ácido desoxirribonucleico; EIA enzima-inmunoanálisis; IB inmunoblot; IFI inmunofluorescencia indirecta; HAI hemaglutinación; ID inmunodiagnóstico; TCT test cutáneo de la tuberculina; TDR test de diagnóstico rápido (inmunocromatografía); FDA *Food and Drug Administration*. LAMP *Loop-mediated isothermal amplification* (amplificación isoterma de ácidos nucleicos).

## Bibliografía

1. Goterris L, Bocanegra C, Serre-Delcor N, Moure Z, Treviño B, Zazueta F, et al. [Screening of parasitic diseases in the asymptomatic immigrant population]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016;34 Suppl 3:25-31.
2. Miller MB, Tang Y-W. Basic concepts of microarrays and potential applications in clinical microbiology. *American Society for Microbiology. Clinical Microbiology Reviews*. 2009;22(4):611-33.

3. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, *et al*. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. Burnham CAD, editor. American Society for Microbiology; *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(3):915-25.
4. Niemz A, Ferguson TM, Boyle DS. Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases. *Trends Biotechnol*. 2011;29(5):240-50.
5. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, Sonnenburg von F, *et al*. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(12):1560-8.
6. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(5):603-9.
7. Gilman RH, Termino M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet*. 1975;1(7918):1211-3.
8. Parry CM, Wijedoru L, Arjyal A, Baker S. The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2011;9(6):711-25.
9. Cabello A, Bayona JF, Fernández-Roblas R, Fernández-Guerrero M, Ramos JM, de Górgolas M. Enteric fever in Madrid. A review of the last 30 years. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013;31(5):313-5.
10. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga A, Sanz-Trelles A, Vera-Casaño A, Fajardo FS, Iglesia JMR, *et al*. Large infiltrated erythematous and scaly plaque on the cheek and thickened earlobe. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(7):1015-6-1068-9.
11. Wyplosz B, Mihaila-Amrouche L, Baixench M-T, Bigel M-L, Berardi-Grassias L, Fontaine C, *et al*. Imported tickborne relapsing fever, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11(11):1801-3.
12. Buitrago MJ, Bernal-Martínez L, Castelli MV, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic area: a review of cases and diagnosis. *Journal of Travel Medicine*. 2011;18(1):26-33.
13. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez-Arellano J-L, *et al*. [Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015;33(6):e1-e13.
14. Torrús D, Carranza C, Manuel Ramos J, Carlos Rodríguez J, Rubio JM, Subirats M, *et al*. [Microbiological diagnosis of imported malaria]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015;33 Suppl 2:40-6.
15. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, *et al*. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). Vol. 57, *Clinical infectious diseases* 2013(57)e22-e121.
16. Rubio JM, Benito A, Berzosa PJ, Roche J, Puente S, Subirats M, *et al*. Usefulness of seminested multiplex PCR in surveillance of imported malaria in Spain. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(10):3260-4.
17. Iglesias N, Subirats M, Trevisi P, Ramírez-Olivencia G, Castán P, Puente S, *et al*. Performance of a new gelled nested PCR test for the diagnosis of imported malaria: comparison with microscopy, rapid diagnostic test, and real-time PCR. *Parasitology Research*. 2014;113(7):2587-91.
18. Ramírez-Olivencia G, Rubio JM, Rivas P, Subirats M, Herrero MD, Lago M, *et al*. Imported submicroscopic malaria in Madrid. *Malaria journal*. 2012;11(1):324.
19. Bern C. Chagas' Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):456-66.
20. Verdú J, De Paz F, Castaño V, Torrús D, Reus S. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement: peripheral blood smear evidence. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):e527-8.
21. Cartwright CP. Utility of multiple-stool-specimen ova and parasite examinations in a high-prevalence setting. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(8):2408-11.
22. Martín Sánchez AM, Hernández García A, González Fernández M, Afonso Rodríguez O, Hernández Cabrera M, Pérez-Arellano JL. [Intestinal parasitosis in the asymptomatic Sub-Saharan immigrant population. Gran Canaria 2000]. *Revista clínica española*. 2004;204(1):14-7.
23. Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. Bottazzi ME, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(1):e2002.
24. Campo Polanco L, Gutiérrez LA, Cardona Arias J. [Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods (1980-2013)]. *Revista española de salud pública*. 2014;88(5):581-600.
25. Cabezas-Fernández MT, Salas-Coronas J, Lozano-Serrano AB, Vázquez-Villegas J, Cabeza-Barrera MI, Cobo F. Strongyloidiasis in immigrants in Southern Spain. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015;33(1):37-9.
26. Valerio L, Roue S, Fernández-Rivas G, Basile L, Martínez-Cuevas O, Ballesteros Á-L, *et al*. *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003-2012. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013;107(8):465-70.
27. Abdel-Hafez MA, Bolbol AH. Fibre-optic sigmoidoscopy compared with the Kato technique in diagnosis and evaluation of the intensity of *Schistosoma mansoni* infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1992;86(6):641-3.
28. Patil KP, Ibrahim AI, Shetty SD, Tahir el MI, Anandan N. Specific investigations in chronic urinary bilharziasis. *Urology*. 1992;40(2):117-9.
29. Grobusch MP, Mühlberger N, Jelinek T, Bisoffi Z, Corachán M, Harms G, *et al*. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Journal of Travel Medicine*. 2003;10(3):164-9.
30. Roca C, Balanzó X, Gascón J, Fernández-Roue JL, Vinuesa T, Valls ME, *et al*. Comparative, clinico-epidemiologic study of *Schistosoma mansoni* infections in travellers and immigrants in Spain. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2002;21(3):219-23.
31. Pardo J, Arellano JLP, López-Vélez R, Carranza C, Cordero M, Muro A. Application of an ELISA test using *Schistosoma bovis* adult worm antigens in travellers and immigrants from a schistosomiasis endemic area and its correlation with clinical findings. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007;39(5):435-40.

32. Norman FF, Pérez de Ayala A, Pérez-Molina J-A, Monge-Maillou B, Zamarrón P, López-Vélez R. Neglected tropical diseases outside the tropics. Lyke KE, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2010;4(7):e762.
33. Cobo F, Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, Cabeza-Barrera MI, Soriano-Pérez MJ. Infectious Diseases in Immigrant Population Related to the Time of Residence in Spain. *Journal of immigrant and minority health*. 2016;18(1):8-15.
34. Cobo F, Cabezas-Fernández MT, Salas-Coronas J, Cabeza-Barrera MI, Vázquez-Villegas J, Soriano-Pérez MJ. Filariasis in Sub-Saharan Immigrants Attended in a Health Area of Southern Spain: Clinical and Epidemiological Findings. *Journal of immigrant and minority health*. 2013.
35. Belhassen Garcia M, Pardo-Lledias J, Pérez Del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Muñoz Bellido JL, et al. Should parasitic disease be investigated in immigrant children with relative eosinophilia from tropical and sub-tropical regions? *Paediatr Int Child Health*. 2016:1-4.
36. Jiménez M, González LM, Bailo B, Blanco A, García L, Pérez-González F, et al. Differential diagnosis of imported filariasis by molecular techniques (2006-2009). *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2011;29(9):666-71.
37. Touré FS, Mavoungou E, Kassambara L, Williams T, Wahl G, Millet P, et al. Human occult loiasis: field evaluation of a nested polymerase chain reaction assay for the detection of occult infection. *Tropical medicine & international health*. 1998;3(6):505-11.
38. Krotneva SP, Coffeng LE, Noma M, Zouré HGM, Bakoné L, Amazigo UV, et al. African Program for Onchocerciasis Control 1995-2010: Impact of Annual Ivermectin Mass Treatment on Off-Target Infectious Diseases. Steinmann P, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(9):e0004051.
39. Belhassen Garcia M, Pardo-Lledias J, Pérez Del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Blázquez de Castro A, et al. Relevance of Eosinophilia and Hyper-IgE in Immigrant Children. *Medicine*. 2014;93(6):e43.
40. Belhassen García M, Perez Del Villar L, Pardo-Lledias J, Gutiérrez Zufiaurre MN, Velasco Tirado V, Cordero-Sánchez M, et al. Imported transmissible diseases in minors coming to Spain from low-income areas. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):370.e5-8.
41. López-Vélez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;69(1):115-21.
42. Domingo C, Alves MJ, de Ory F, Teichmann A, Schmitz H, Müller R, et al. International external quality control assessment for the serological diagnosis of dengue infections. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):167.
43. Negredo Antón AI, de Ory Manchón F, Sánchez-Seco Fariñas MP, Franco Narváez L, Gegúndez Cámara MI, Navarro Mari JM, et al. Microbiological diagnosis of emerging arboviral and rodent borne diseases. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2015; 33(3):197-205.
44. Muñoz J, Puente S, López-Vélez R, Domingo C, Ruiz J, Ramírez G, et al. Clinical and epidemiological features of imported dengue in Spain. *Medicina clínica*. 2008;131(1):18-21.
45. Valerio L, Roure S, Fernández-Rivas G, Ballesteros Á-L, Ruiz J, Moreno N, et al. Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009-2013, Catalonia, Spain). *Travel medicine and infectious disease*. 2015;13(5):415-21.
46. Sánchez-Seco MP, Negredo AI, Puente S, Pinazo MAJ, Shuffenecker I, Tenorio A, et al. Microbiological diagnosis of chikungunya virus in Spain (2006-2007): case detection in travelers. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2009;27(8):457-61.
47. Requena-Méndez A, Garcia C, Aldasoro E, Vicente JA, Martínez MJ, Pérez-Molina JA, et al. Cases of chikungunya virus infection in travellers returning to Spain from Haiti or Dominican Republic, April-June 2014. Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles. *European communicable disease bulletin*. 2014;19(28):20853.
48. Fournier P-E, Jensenius M, Laferl H, Vene S, Raoult D. Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections. Clinical and diagnostic laboratory immunology. *American Society for Microbiology* 2002;9(2):324-8.
49. Calvo-Cano A, Aldasoro E, Ramirez M, Martinez M, Requena-Méndez A, Gascón J. Two cases of laboratory-confirmed leptospirosis in travellers returning to Spain from Thailand, September 2013. Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles, *European communicable disease bulletin*. 2014;19(2).
50. Gascon J, Grupo de Trabajo del Taller Enfermedad de Chagas Importada: Un Nuevo Reto de Salud Pública? *Diagnosis and treatment of imported Chagas disease*. 2005. pp. 230-5.
51. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. Siddiqui AA, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(1):e2640.
52. Kinkel H-F, Dittrich S, Bäumer B, Weitzel T. Evaluation of eight serological tests for diagnosis of imported schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(6):948-53.
53. Pardo J, Carranza C, Turrientes MC, Pérez-Arellano JL, López-Vélez R, Ramajo V, et al. Utility of *Schistosoma bovis* adult worm antigens for diagnosis of human schistosomiasis by enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot techniques. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2004;11(6):1165-70.
54. Al-Sherbiny MM, Osman AM, Hancock K, Deelder AM, Tsang VC. Application of immunodiagnostic assays: detection of antibodies and circulating antigens in human schistosomiasis and correlation with clinical findings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999;60(6):960-6.
55. Weil GJ, Steel C, Liftis F, Li BW, Mearns G, Lobos E, et al. A rapid-format antibody card test for diagnosis of onchocerciasis. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182(6):1796-9.
56. Godoy-Gijón E, Belhassen Garcia M, Santos-Briz A, Cordero-Sánchez M. Migrating skin lesions in a Thai patient. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2012;30(8):479-80.
57. de Górgolas Hernández-Mora M, Fernández-Guerrero ML. Gnathostomiasis: an increasing disease among travellers. *Medicina clínica*. 2005;125(5):190-2.
58. Puente S, Gárate T, Grobusch MP, Janitschke K, Bru F, Rodríguez M, et al. Two cases of imported gnathostomiasis in Spanish women. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2002;21(8):617-20.
59. Wang SM, Sekaran SD. Early diagnosis of Dengue infection using a commercial Dengue Duo rapid test kit for the detection of NS1,

- IGM, and IGG. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(3):690-5.
60. Salinas C, Ballaz A, Díez R, Aguirre U, Antón A, Altube L. Tuberculosis screening program for undocumented immigrant teenagers using the QuantiFERON(®)-TB Gold In-Tube test. *Medicina clínica*. 2015;145(1):7-13.
  61. Painter JA, Graviss EA, Hai HH, Nhung DTC, Nga TTT, Ha NP, *et al*. Tuberculosis screening by tuberculosis skin test or QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay among an immigrant population with a high prevalence of tuberculosis and BCG vaccination. Herrmann JL, editor. *PLoS one*. 2013;8(12):e82727.
  62. Ozoh G, Boussinesq M, Bissek A-CZ-K, Kobangue L, Kombila M, Mbina J-RM, *et al*. Evaluation of the diethylcarbamazine patch to evaluate onchocerciasis endemicity in Central Africa. *Tropical medicine & international health*. 2007;12(1):123-9.
  63. Fernández-Soto P, Mvoulouga PO, Akue JP, Abán JL, Santiago BV, Sánchez MC, *et al*. Development of a highly sensitive loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for the detection of Loa loa. Xu S-Y, editor. *PLoS one*. 2014;9(4):e94664.
  64. Gandasegui J, Fernández-Soto P, Carranza Rodríguez C, Pérez-Arellano J-L, Vicente B, López-Abán J, *et al*. The Rapid-Heat LAMPellet Method: A Potential Diagnostic Method for Human Urogenital Schistosomiasis. Bethony JM, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(7):e0003963.
  65. Fernández-Soto P, Gandasegui Arahuetes J, Sánchez Hernández A, López-Abán J, Vicente Santiago B, Muro A. A loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for early detection of *Schistosoma mansoni* in stool samples: a diagnostic approach in a murine model. Jex AR, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(9):e3126.
  66. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, *et al*. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. Rodriguez A, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public 2011;5(1):e931.
  67. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, *et al*. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *The New England journal of medicine*. 2014;370(20):1899-908.
  68. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, *et al*. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(10):3667-73.

# La actitud antivacuna como enfermedad emergente, la responsabilidad de la Administración y la asistencia primaria de pediatría

**Jorge Bello**

*Institut Català de la Salut. Asistencia primaria de pediatría en Barcelona y Gerona.*

---

## Resumen

Este artículo propone que la actitud antivacuna sea considerada una enfermedad social emergente. Como tal necesita estudios de rigor científico (etiología, epidemiología), así como ideas de tratamiento y prevención, puesto que desde la atención primaria de pediatría vemos que cada vez hay más niños sin vacunas y más familias que no vacunan a sus hijos, lo que implica un riesgo para estos niños y para otros niños o adultos igualmente susceptibles. Un niño no vacunado murió de difteria en junio de 2015 en Barcelona; este caso y los casos periódicos de tos ferina en bebés y de sarampión en niños y en adultos permiten afirmar que la actitud antivacuna ya no es un hecho anecdótico, ni es un porcentaje insignificante, sino un riesgo que se debe estudiar para poder afrontar. La enfermedad prevenible de un niño, y menos aún la muerte, nunca son hechos puntuales o poco trascendentes, y por tanto se debe promover la vacunación infantil. El artículo también propone una reflexión sobre la responsabilidad de la Administración en esta enfermedad.

### Palabras clave:

Antivacunas.  
Enfermedades emergentes.  
Atención primaria de pediatría.

## Antivaccination attitude as an emerging disease, Administration's responsibility, and pediatric primary health care

### Summary

This paper proposes antivaccination attitude should be considered as a social emerging disease. As a disease, it needs to be scientifically investigated (etiology, epidemiology) and also needs treatment and prevention ideas, so at pediatric primary health care it is believed that unvaccinated children and antivaccine families are increasing, and that implies these children and other equally susceptible children and adults are being putting at risk. An unvaccinated child died from diphtheria on June 2015 in Barcelona; this case and periodic cases of infant pertussis and infant and adult measles allow us to say that antivaccination behavior is neither something anecdotal nor an insignificant percentage, but a risk we have to investigate in order to face it. Childhood preventable illness and of course death are never non transcendent facts, hence vaccination should be promoted. This paper also proposes to think of Administration's responsibility for this disease.

### Key words:

Antivaccination.  
Emerging disease.  
Pediatric primary health care.

---

**Correspondencia:** Jorge Bello

E-mail: jordibell@gmail.com

## Introducción

La asistencia primaria de pediatría es una atalaya desde la cual vemos la infancia con una perspectiva propia. Vemos un niño determinado y todos los niños a la vez, vemos el entorno familiar y el contexto del barrio, vemos ilusiones y aspiraciones; vemos el gozo, la frustración y la esperanza; vemos el sacrificio y el esfuerzo, la responsabilidad y la negligencia. Vemos el bosque y a la vez el árbol, y vemos cómo crece y se hace grande, el bosque y el árbol. No vemos números porque vemos niños. Desde esta privilegiada perspectiva vemos que al parecer hay cada vez más niños sin vacunas por decisión de los padres, y vemos también, con igual preocupación, que los padres ya no quieren comentar por qué no los quieren vacunar. Conocemos los derechos de estos niños porque son los derechos de todos los niños<sup>1</sup>.

Vemos que la infancia es siempre la misma, cosmopolita y heterogénea, y que son bien diferentes sus circunstancias. Los padres y la nómina, los hermanos, la familia, la vivienda, el colegio, el barrio, los amigos son decisivos para la evolución del niño. Es así como el contexto social determina cómo es el presente y cómo será el futuro de cada niño. Vemos que los niños sin vacunas responden a un cierto patrón de familia, incluso a un cierto patrón de barrio, de contexto social. No obstante, estos niños, esta realidad no son aún objeto de suficiente estudio, al menos en España. Por este motivo, estas páginas proponen que la actitud antivacuna se considere una enfermedad, y que como tal sea objeto de estudio desde los diversos puntos de vista; también proponen una reflexión sobre la responsabilidad de la Administración en la reemergencia y la prevalencia de esta enfermedad.

## Es una enfermedad emergente

La actitud antivacuna, como fenómeno social en alza y sin duda peligroso tanto para la salud personal como colectiva, y tanto infantil como de los adultos, debe considerarse como una enfermedad, como una enfermedad social, como una enfermedad emergente (o reemergente, puesto que las voces antivacunas son tan antiguas como la misma vacuna<sup>2,3</sup>). Es una enfermedad por cuanto afecta o puede afectar la salud de algunos o de muchos individuos. Necesita definición y criterios diagnósticos consensuados, necesita estudios etiológicos, necesitamos una epidemiología. A esta enfermedad le urge un diagnóstico, así como ideas de tratamiento y de medidas de prevención, porque puede expandirse hasta el punto de representar bastante más de lo que representa actualmente.

No es poco lo que representa actualmente, y lo demuestra la muerte de aquel niño de 6 años, aquella madrugada del 27 de

junio de 2015, en el hospital de la Vall d'Hebrón, en Barcelona, por causa de la difteria y contra la difteria no estaba vacunado porque sus padres así lo habían decidido, aunque luego admitirían sentirse engañados por las voces antivacunas. La muerte de un niño ya no permite hablar de poca relevancia del problema, o de situación puntual o anecdótica. Los niños sin vacuna no son una anécdota ni en absoluto pueden considerarse un porcentaje que no cabe tener en cuenta porque son un muy bajo porcentaje. La enfermedad y la muerte de un niño nunca son un hecho puntual o anecdótico, y menos aún, si cabe, cuando pudo haberse evitado, cuando entre todos debimos haberlo evitado. Desde la atalaya de la asistencia primaria de pediatría no hemos visto el mea culpa de nadie, pese a que la Administración tiene aquí una responsabilidad.

Recordemos el caso de Ezekiel, en Canadá. El diario *The Independent* informaba el viernes 18 de marzo de 2016: *"The antivaccine couple facing prison over the death of their toddler from meningitis / David and Collet Stephan are charged with failing to give their 19-month-old son Ezekiel the necessities of life / On March 5, 2016, the Canadian government opened its trial against David and Collet Stephan. The charge: failing to provide their 19-month-old son, Ezekiel, the necessities of life. According to prosecutors, David and Collet stubbornly refused to take their sick son to see a doctor, instead giving him home remedies such as smoothies containing hot pepper, ginger root, horseradish, onion and apple cider vinegar. Even after warnings from a family friend who is a nurse, the antivaccine couple took him to a naturopath for echinacea (an herb believed to stimulate the immune system) instead of to a doctor for an exam. It was only when Ezekiel began to have trouble breathing that they rushed him to a hospital, prosecutors said. By then, it was too late. Ezekiel died from bacterial meningitis and empyema, two conditions routinely cured with antibiotics, a medical examiner told the court last week. If convicted, the parents could spend up to five years in prison"*<sup>4</sup>.

El caso de este niño permite ver que la actitud antivacuna suele asociarse a una actitud contra los medicamentos en general, los antibióticos en particular, incluso contra los antitérmicos. Este patrón familiar incluye a veces una alimentación que la familia define como natural y que abunda en productos de dudoso valor alimenticio, y en remedios de dudoso valor terapéutico. Este entorno afecta la salud del niño y compromete su futuro, y entonces se hace evidente que esta enfermedad antivacuna necesita estudios de campo.

Este caso también permite observar que los padres de Ezekiel son llevados ante la justicia por no haberle dado al niño los cuidados que necesitaba, es decir, por negligencia, grave en este caso porque el resultado es de muerte. *"La privación de alimentos*

*y/o la falta de crecimiento pueden ser la manifestación de una negligencia de los padres respecto a sus hijos, como también no respetar las prescripciones médicas, o la negativa de los padres para consultar con el médico y procurar que el hijo tenga los cuidados apropiados (...) La protección incorrecta frente a los peligros ambientales, el abandono, una supervisión inadecuada, una higiene insuficiente y la no escolarización son otras pruebas de una negligencia grave de los padres<sup>5</sup>. Los autores apuntan en el mismo artículo que “no hay que confundir negligencia con pobreza, y sólo puede hablarse de negligencia culpable cuando la familia, o quienes son responsables del niño, no le ofrecen los recursos de los que disponen”.*

Privar al niño de las vacunas se ve entonces tan negligente como privarlo del alimento, el vestido, la protección, el colegio y la atención médica. La negligencia es aquí un capítulo del maltrato infantil. Pero desde la atalaya de la asistencia primaria de pediatría se ve más. Se ve que aunque es evidente que los padres así de negligentes son culpables de negligencia, estos padres son víctimas a la vez de un entorno donde las verdades son sustituidas por falsos pero atractivos argumentos, lo que hoy llamamos *post-truth*<sup>6</sup>. Así, el engaño, inclemente, impune, es atractivo y creíble para ciertos colectivos. El mal ejemplo, el mal consejo<sup>7</sup> que esto implica puede adquirir proporciones hoy insospechadas. Esto permite entender que quien atiende y acepte estos argumentos como válidos luego actuará en consecuencia, y entonces será tanto víctima del contexto como culpable de negligencia.

## Responsabilidad de la administración

La Administración tiene responsabilidad en la reemergencia y en la prevalencia de esta enfermedad, y lo tiene en un grado relevante. Tres son las razones que fundamentan esta afirmación: el menosprecio de la vacuna y lo que ella implica, la manipulación política de la vacuna, y la falta de campañas de información y promoción.

## El menosprecio

La Administración tiene responsabilidad en la actitud antivacuna, en primer lugar, porque ha permitido que la vacuna, como concepto de salud pública, de salud comunitaria, de salud de todos a partir de la participación responsable e inexcusable de cada uno de los miembros de la comunidad, pierda en parte este valor solidario y grupal para convertirse en una opción individual. Algunas vacunas quedan así reservadas para quienes pueden pagarlas y pueden acceder a un cierto nivel de información. La vacuna pierde así una parte de su relación

con la salud pública para ganarla en relación con las libres opciones de cada uno.

Esta pérdida de valor implica menosprecio por el valor comunitario de la vacuna. El hecho de vacunar o de no hacerlo, o de vacunar todo o sólo un poco, o de vacunar ahora o más adelante, o de esto sí y esto no, queda a merced de la opinión de cada uno, culto o lego por igual, y en virtud de una información de libre circulación y contenidos. Esta información puede tener un sentido determinado y proceder así del pediatra o de la enfermera de pediatría. Pero esto no la libra de la posibilidad de estar sesgada puesto que ambos son blanco de las campañas de promoción de los fabricantes de vacunas, y puesto que resulta difícil imaginarles una respuesta negativa, ya que implicaría un riesgo, poco probable, pero riesgo al fin.

La información puede tener el sentido contrario y proceder así de Google, que no aplica criterios científicos en la jerarquía de la información que presenta. O de la noticias y comentarios que publican los movimientos antivacuna, numerosos en el mundo, bien presentes en internet, que ofrecen una información sesgada, o falsa del todo.

La vacuna queda así en boca de todo el que quiera opinar al respecto, y esto es restarle valor, infravalorarla, exponerla al manoseo. Es ubicarla allí donde tanto puede ser objeto de admiración, en cuanto instrumento de prevención de extraordinario valor, como puede ser víctima de las críticas más infundadas. Las autoridades académicas y las autoridades sanitarias, las autoridades del hospital y las del ambulatorio salen pocas veces en defensa de la vacuna, y cuando lo hacen suelen hacerlo con mensajes poco hábiles en cuanto a capacidad comunicativa.

## La manipulación

La Administración tiene responsabilidad, en segundo lugar, porque convirtió las vacunas, el tener que pagar por algunas de ellas (es decir, la diferencia de criterio entre la voz oficial y la voz científica), y el calendario vacunal, entre otros hechos, en objetos de manipulación política. Esto quiere decir vacunas que ayer eran para quien las pagara y hoy son para todos; quiere decir que el número de vacunas gratuitas varió durante años según cada Comunidad Autónoma. Estos y otros hechos similares no pueden ser entendidos según criterios profesionales, científicos, de salud pública, sino que no queda más que entenderlos según criterios políticos. Aunque esto es menos evidente en este año 2017 que en los años precedentes, queda la urticante sensación de que las vacunas fueron y siguen siendo susceptibles de sufrir cambios según vaivenes políticos. De esta manera, la vacuna y en consecuencia la salud pasan a ser materia más de los políticos que de quienes estudiaron medicina.

La manipulación política hace que la vacuna pierda credibilidad, inspire menos confianza. Así, la vacuna ya no parece un tema tan serio e importante como en realidad es, ya no parece tan necesaria para la salud de los hijos. Por extensión, esta manipulación menoscaba la credibilidad y la confianza que las instituciones sanitarias y su personal necesitan para cumplir eficazmente con su labor. Y también aumenta el nivel de desconfianza hacia la palabra oficial de la autoridad sanitaria: el incremento progresivo del número de vacunas no financiadas presentó un corte inesperado en 2015, cuando la administración sanitaria central y las autonómicas se ponen de acuerdo para que casi todas las vacunas sean gratuitas a partir del 2016, y esto coincide con un tiempo preelectoral; y es un ejemplo entre otros.

Esta manipulación de la vacuna y por extensión de la salud de todos puede hacer que ciertos colectivos rechacen las vacunas y casi todo lo que provenga de la voz oficial, de la voz legal, o de la voz científica o académica. El descrédito de esta voz aparta del buen camino a los colectivos que se sienten en particular afectados por la distancia que ven entre lo que se dice, lo que se aconseja, lo que se promete, y la realidad.

## Las campañas

En tercer lugar, la Administración tiene responsabilidad puesto que no hay campañas que promocionen la vacunación de los niños. Se promueven campañas, bien necesarias, para controlar la velocidad en las carreteras y para evitar el alcohol al volante, campañas para no ir a Urgencias de hospital (sino a la asistencia primaria), campañas a favor de usar preservativo, entre otras. Pero más allá de la campaña anual de vacunación antigripal, de la cual los medios de comunicación se hacen eco suficiente, la Administración y la gestión local no promueven de manera sistemática y periódica la vacunación de los niños, pese a la muerte de aquel niño por difteria, pese a los casos de tos ferina en bebés, y pese a los frecuentes casos sarampión, que no son pocos, ni son vanales estas enfermedades.

La Administración peca por no promover y por no explicar de manera convincente: no explica adecuadamente el valor real y actual de cada vacuna, y la importancia que tienen en la salud individual y colectiva. No explica por qué una misma vacuna hoy está disponible en farmacias, mañana no lo está y pasado mañana está gratis en el calendario vacunal. No explica por qué de una vacuna hoy se aplican cuatro dosis pagándolas y mañana son gratis, pero son menos dosis. No explica por qué una vacuna se aplicaba aquí y allí no; por qué una frontera, que es un acto administrativo, podía condicionar la protección de un bebé contra las infecciones por neumococo, por ejemplo. No explica

de manera convincente a qué se debe el desabastecimiento de varias vacunas, por ejemplo, en 2016 y 2017. En un mundo que clama por las transparencias a las que tiene derecho, aquí se encuentran a faltar.

El silencio contribuye al descrédito tanto como lo hace la palabra poco creíble, y permite por tanto que alguien pueda pensar que el tema de las vacunas ya no es tan serio, o que ya no vale la pena vacunar, o que las vacunas son en realidad peligrosas, o que protegen contra enfermedades que ya no existen. En este contexto, aquí donde estamos, se hace difícil entender por qué la gestión sanitaria, tanto la del nivel central o autonómico como la que coordina la función de cada centro de salud, aun conociendo la actividad de los grupos antivacuna, no se presenta una y otra vez con una información y una promoción adecuadas, oportunas, proporcionadas, personalizadas, y transmitidas adecuadamente.

## Conclusión y propuesta

Ya se sabe que hay niños sin vacunas porque sus padres no los quieren vacunar, o los quieren vacunar sólo en parte, o según un calendario propio. Y, al parecer, de estos niños y de estos padres hay cada vez más. Así, si se entiende que la actitud antivacuna es una enfermedad social emergente cuyas consecuencias son hoy limitadas pero que mañana podrían ser más relevantes si aumenta el número de niños sin vacunar; y si se admite que la Administración y cada gestión sanitaria local tienen aquí una responsabilidad, entonces es evidente que debemos encarar el problema. No es un problema menor, puntual o anecdótico. Se necesitan estudios para un conocimiento científico y periódicamente actualizado. Y se necesitan propuestas de tratamiento y de prevención.

Se necesita una sabia promoción de la vacuna. El *European Centre for Disease Prevention and Control* ofrece un documento técnico de comunicación<sup>8</sup> que se basa en la confianza que debe inspirar tanto el mensaje como el mensajero. Es fácil observar que el éxito del mensaje no depende tanto del mensaje en sí mismo como de la confianza que inspire el mensajero, de la confianza que inspire su voz, de la forma como este mensaje sea transmitido. Es por este motivo que mensajes errados, interesados, manipulados, sin fundamento pero viscerales, a veces disfónicos, coloridos, bien envueltos, consiguen considerable crédito en ciertas comunidades, que luego actúan en consecuencia. *"But if the purpose of communication is to translate science into public policy that can improve the health of our population, then we ought to focus as well, and urgently, on empirically and effectively navigating assaults on truth"*<sup>9</sup>.

La forma de comunicar es importante, y debe ser fiel a la verdad a la vez que persuasiva, y en ningún caso será coercitiva<sup>10,11</sup>. Debe tenerse presente que se trata de un reto difícil: *“Current public health communications about vaccines may not be effective. For some parents, they may actually increase misperceptions or reduce vaccination intention. Attempts to increase concerns about communicable diseases or correct false claims about vaccines may be especially likely to be counterproductive. More study of pro-vaccine messaging is needed”*<sup>12</sup>.

Las redes sociales, por ejemplo, han demostrado ser útiles para promover la vacunación de los niños<sup>13</sup>. Deben abandonarse los mensajes que buscan culpabilizar a los padres, y menos aún debe penalizarse al niño sin vacuna. Es necesario tener una actitud positiva, y acercarse, y ver de qué manera podemos ponernos de acuerdo. Está visto que tenemos que saber, y también tenemos que saber comunicar<sup>14</sup>. El objetivo es doble: la emisión de un buen mensaje, y asegurarnos que este mensaje llega a su destinatario y que éste lo acepta de buen grado.

Recordemos que la labor del médico o la enfermera no termina cuando indica un tratamiento, cuando propone una vacuna o cuando sugiere un cambio de actitud, sino que esta labor termina cuando el paciente, voluntariamente y en virtud de la confianza que le inspira quien le habla, acepta de buen grado el tratamiento, la vacuna o el cambio de actitud, y actúa en consecuencia. Es entonces y no antes cuando se puede decir que la labor ha sido bien hecha.

Propongo estudiar científicamente el fenómeno antivacuna. Y propongo acercarnos al paciente que piensa diferente con una especial predisposición, para entenderle, para aprender y para enseñar, para consensuar un tratamiento, una vacuna, un cambio de actitud.

## Bibliografía

1. Castellano M, García-Guerrero J, Monés J. Deontología médica y legalidad acerca de la vacunación pediátrica en España. Reflexiones a partir del caso de un niño fallecido por difteria y no vacunado. *Rev Enf Emerg*. 2016;15(2):85-91.

2. Poland GA, Jacobson RM. The age-old struggle against the anti-vaccinationists. *NEJM*. 2011;364:97-9.
3. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. *BMJ*. 2002; 24;325:430-2.
4. Miller ME. The anti-vaccine couple facing prison over the death of their toddler from meningitis. The Independent (18/03/16). Disponible en: <http://www.independent.co.uk/news/world/americas/meningitis-toddler-dead-vaccination-david-collet-stephan-canada-a6939166.html>
5. Runyan DK, Eckenrode J. Perspectivas internacionales sobre la epidemiología de la negligencia grave y la violencia en la infancia. En: Malos tratos y negligencias en la infancia. *Anales Nestlé*. 2004; 62(1):11.
6. Editorial. Evidence, expertise, and facts in a “post-truth” society. *BMJ*. 2016;355:i6467.
7. Entis L. Donald Trump has long linked autism to vaccines. He isn’t stopping now that he’s President. *Fortune* (16/02/17). Disponible en: <http://fortune.com/2017/02/16/donald-trump-autism-vaccines/>
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Communication on immunisation: building trust. Stockholm: ECDC; 2012. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu>.
9. Rosenbaum L. Resisting the suppression of science. *NEJM* 2017. DOI: 10.1056/NEJMp1702362.
10. Trilla A. Vacunación sistemática: convencidos, indecisos y radicales. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:160-2.
11. Tuells J. Controversias sobre vacunas en España, una oportunidad para la vacunología social. *Gac Sanit*. 2016;30:1-3.
12. Nyhan B, Reifler J, Richey S, Freed Gary L. Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2014;133(4):e835-42.
13. Brunson EK. The impact of social networks on parents’ vaccination decisions. *Pediatrics*. 2013;131:e1397-404.
14. Trilla A. La comunicación en las crisis de salud pública. *Rev Enf Emerg*. 2016;15(3):126.

# Ni pobres ni desconocidos: la tuberculosis entre personajes destacados

**Jaime E. Ollé-Goig**

Asociación Catalana para el Control de la Tuberculosis en el Tercer Mundo (ACTMON). Barcelona.

---

*...y dijo tranquilamente: conozco el color de esta sangre. Es sangre arterial... esta sangre es la orden para que yo muera\*<sup>1</sup>.*

## Resumen

**Palabras clave:** Tuberculosis. Artistas. Escritores. Políticos. Personajes famosos. Hemos estudiado la tuberculosis entre personajes destacados de la sociedad. El número de enfermos detectados es notable, y demuestra que esta enfermedad ha sido compañera de la humanidad durante tiempo y que ha afectado a todas las capas sociales.

## Neither poor nor unknown: tuberculosis among celebrities

### Summary

**Key words:** Tuberculosis. Artists. Writers. Politicians. Celebrities. We studied tuberculosis among social celebrities. The number of patients is elevated and shows that this disease has been a companion of mankind for a long time and has affected all social classes.

---

\*Traducción del autor.

---

**Correspondencia:** Jaime E. Ollé-Goig  
E-mail: olleuganda@gmail.com

## Introducción

Hoy en día, las palabras pronunciadas por el poeta Keats, poco antes de morir, no han perdido del todo su actualidad. La tuberculosis (TB) ha sido una fiel compañera de la humanidad desde tiempo inmemorial, y no nos ha abandonado todavía. Tal como escribió el matrimonio Dubos en su libro pionero *La peste blanca*<sup>2</sup>, la TB es una enfermedad social y nuestras sociedades, en mayor o menor grado, siguen enfermas. Como afirma Zumla, su permanencia entre nosotros constituye una epidemia de injusticia<sup>3</sup>.

Su agente etiológico se encuentra en el aire que una persona que sufre las formas pulmonar o laríngea expira, y en consecuencia, los dos factores más importantes que determinan el riesgo de infectarse son la proximidad al paciente (especialmente el que tose) y la duración de dicho contacto. Por ello, es fácil intuir que la infección será más prevalente en los grupos sociales con menos recursos: el espacio que comparten es más pequeño, suelen vivir apiñados y en compañía mutua permanente.

La TB ha causado estragos, especialmente, pero no exclusivamente, entre las clases con pocos recursos. No fue hasta que Koch identificó en 1882 la bacteria que la causaba, y la etiología microbiana fue aceptada, que se pudieron establecer medidas preventivas efectivas. Dichas medidas disminuyen la expansión de la infección, pero muy poco hacen para la persona que, ya habiéndose infectado, padezca la enfermedad. Fue en el transcurso del siglo XX, con el descubrimiento y desarrollo de varios medicamentos<sup>4</sup> que atacan y eliminan al bacilo, cuando se pudo luchar de forma efectiva contra su diseminación, al suprimirse la población bacteriana de las personas infectadas (los futuros diseminadores si enfermaban) y, más importante, curar a las que expulsan el bacilo por padecer la enfermedad. ¡No era un sueño vislumbrar la eliminación de esta patología de forma definitiva en un futuro no muy lejano!

Nuestro lógico optimismo se vio frenado en los finales del siglo pasado por tres factores importantes, de gran impacto: la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los años ochenta, el mal uso de los agentes anti-bacterianos, con la consiguiente aparición de formas bacterianas resistentes y multirresistentes, y los movimientos migratorios a nivel global.

## Un poco de historia

Esta enfermedad apareció probablemente con la emigración proveniente de África<sup>5</sup>. Ya Hipócrates describió su sintomatología<sup>1,2</sup> (aunque es posible que dicha clínica incluyera otras patologías). El aumento poblacional, la industrialización, y la migración y

formación de ciudades, con el consiguiente aumento del espacio compartido, facilitó la transmisión de la infección. En Londres, en el siglo XVII la tasa de incidencia de la enfermedad era de 1.000 casos por 100.000 habitantes. No es de extrañar que Bunyan la denominara *El capitán de los agentes de la muerte*<sup>6</sup>: en el siglo XIX era la causa del 25% de los fallecimientos. En París, un tercio de los fallecimientos eran debidos a la TB<sup>6</sup>. En los dos últimos siglos la TB ha causado la muerte a dos mil millones de personas<sup>5</sup>.

No obstante, y siguiendo la corriente optimista que produjo el desarrollo de un buen número de antibióticos, un autor en los años 70 se preguntaba en los EE UU, si la TB constituía todavía un problema<sup>7</sup>. Mas la realidad era bien diferente, y se empeñaba en contradecir tan buenos presagios. Ello indujo a que, en 1993, la Organización Mundial de la Salud, por primera vez en su historia, identificara el control de una sola enfermedad como un problema de urgencia mundial<sup>8,9</sup>. Las cifras además de sorprendentes son escandalosas: se estima que en el año 2015 habían 10,4 millones de nuevos casos y que murieron 1,8 millón de personas (0,4 millones co-infectadas con el VIH)<sup>10</sup>. El número de pacientes con TB y VIH declarados anualmente supera el millón. Los casos anuales de TB multi-resistente rondan el medio millón<sup>11</sup>. Se estima que la TB causa más muertes que el VIH y la malaria combinados<sup>10</sup>. ¡En total más de 30 millones de personas han fallecido en los últimos 21 años de una patología potencialmente curable!<sup>8</sup>.

## La enfermedad en personajes históricos

La preparación de una conferencia y la lectura de un artículo reciente de Vilaplana<sup>12</sup> me impulsaron a indagar en la vida de personajes conocidos socialmente, por una razón u otra, y que habían padecido TB. Obviamente, dicha investigación no puede ser exhaustiva y es incompleta. He recogido material de libros, comentarios de colegas, conferencias y artículos, de forma esporádica y no sistemática. Me ha asombrado el gran número de personajes encontrados y ello pone de relieve dos hechos:

En primer lugar, que dicha patología, especialmente, en tiempos pretéritos, no afectaba exclusivamente a las personas de pocos recursos y, en segundo lugar, la enorme importancia que tuvo la TB como moduladora del transcurso de nuestra historia: todas las áreas sociales se han visto afectadas en mayor o menor grado. Se han escrito un buen número de libros científicos<sup>1,2,13-15</sup> y las artes han sido un testimonio frecuente de esta enfermedad (literatura: *La montaña mágica*; ópera: *La Bohème*, *La traviata*...)

Al estudiar la lista de enfermos (Tabla 1) podemos destacar lo siguiente:

Tabla 1. Personajes que padecieron tuberculosis.

	<b>Fechas de nacimiento y fallecimiento</b>	<b>Edad al fallecer por tuberculosis</b>		<b>Fechas de nacimiento y fallecimiento</b>	<b>Edad al fallecer por tuberculosis</b>
<b>Escritores, filósofos</b>					
Ovidio	43 aC-17 dC		George Orwell	1903-1950	47
René Descartes	1596-1650		Max Blecher	1909-1938	28
Molière	1622-1673		Marius Torres	1910-1942	32
Baruch Spinoza	1632-1677		Miguel Hernández	1910-1942	
John Locke	1632-1704		Baltasar Rosselló-Pòrcel	1913-1938	24
Alexander Pope	1688-1744	56	Albert Camus	1913-1960	
Samuel Johnson	1709-1784		Camilo J Cela	1916-2002	
Novalis	1772-1801	29	Dylan Thomas	1914-1953	
Emmanuel Kant	1724-1804		Roland Barthes	1915-1980	
J W von Goethe	1749-1832		Francisco Candel	1925-2007	
Walter Scott	1771-1832		Angel González	1925-2008	
Jane Austen	1775-1817	42	Allan Sillitoe	1928-2010	
Washington Irving	1783-1859		Gil de Biedma	1929-1990	
Thomas de Quincey	1785-1859		Blai Bonet	1926-1997	
Percy B Shelley	1792-1822		<b>Artistas</b>		
Friedrich Schiller	1759-1805	45	Rafael de Sanzio	1483-1520	
John Keats	1795-1821	26	Antoine Watteau	1684-1721	36
Giacomo Leopardi	1798-1837		H van Rijn Rembrandt	1606-1669	
Honoré de Balzac	1799-1850		Eugene Delacroix	1798-1863	
Lord Byron	1788-1824		Frédéric A Bartholdi	1834-1904	70
Jean J Rousseau	1712-1778		Marie Bashkirtseff	1858-1884	24
Alfred de Vigny	1797-1863		Aubrey Beardsley	1872-1898	25
Elizabeth Barrett Browning	1806-1861		Paul Gauguin	1848-1903	
Gustavo A Becquer	1836-1870		Amadeo Modigliani	1884-1920	35
Charlotte Brontë	1816-1855	39	Edward Munch	1863-1944	
Emily Brontë	1818-1848	30	Xavier Gosé	1876-1915	38
Walt Whitman	1819-1892	72	Ernst L Kirchner	1880-1938	
Anton Chejov	1860-1904	44	<b>Músicos</b>		
Fiodor Dostoievski	1821-1881		Henri Purcell ?	1659-1695	
Paul Eluard	1895-1952		Giovanni B Pergolesi	1710-1736	26
Ralph W Emerson	1803-1882		Wolfgang A Mozart ?	1756-1791	
Máximo Gorki	1868-1936		Nicola Paganini	1782-1840	57
Alfred Jarry	1873-1907	34	Luigi Boccherini ?	1743-1805	
Franz Kafka	1883-1924	41	Karl M von Weber	1786-1826	40
Panaít Istrati	1884-1935	50	Frederic Chopin	1810-1849	39
D H Lawrence	1885-1930		Edward Grieg	1843-1907	64
Thomas Mann	1875-1955		Igor Stravinski	1882-1971	
Katherine Mansfield	1888-1923	34	Ataulfo Argenta	1913-1958	
Somerset Maugham	1874-1965		<b>Científicos, inventores</b>		
Guy de Maupassant	1850-1893		Anders Celsius	1701-1744	
Prosper Mérimée	1803-1870		René Laënnec	1781-1826	45
Alfred de Musset	1810-1857	45	Claus M von Weber	1786-1826	40
David H Thoreau	1817-1862		Augustin J Fresnel	1788-1827	39
Eugene O'Neill	1888-1953		Louis Braille	1809-1852	43
Edgar A Poe	1809-1849	40	Ferdinand Eisenstein	1823-1852	29
Dante G Rossetti	1828-1882		Alexander G Bell	1847-1922	
Edmond de Rostand	1868-1918		Santiago Ramón y Cajal	1852-1934	
Andrei Platonov	1899-1951	51	Emile Roux	1853-1933	
Joan Salvat-Papasseit	1894-1924	30	Edward L Trudeau	1848-1915	
Robert L Stevenson	1850-1894		Paul Ehrlich	1854-1915	
Henri D Thoreau	1817-1862	45	Erwin Schorödinger	1887-1961	73
André Gide	1869-1951		<b>Nobles, Políticos</b>		
Axel Munthe	1857-1949		Cicerón	106 aC-43 aC	
Jaime Balmes	1810-1848	37	Adriano ?	76-138	
Dashiell Hammett	1894-1961		Juan de Castilla y Aragón	1478-1497	19
Jacint Verdaguer	1845-1902	57	Cardenal Richelieu ?	1585-1642	
Vicente Alexandre	1898-1984				
Thomas Wolfe	1900-1938	37			
Rafael Alberti	1902-1999				

(continúa)

Tabla 1 (continuación).

	Fechas de nacimiento y fallecimiento	Edad al fallecer por tuberculosis		Fechas de nacimiento y fallecimiento	Edad al fallecer por tuberculosis
Carlos IX	1550-1574	24	Sarah Bernhardt	1844-1925	
Eduardo VI	1537-1553	16	Eleanora Duse ?	1859-1904	
James Monroe	1758-1831	73	Jean Vigo	1905-1934	29
André Jackson	1767-1845	78	Vivien Leigh	1913-1967	53
Simón Bolívar ?	1783-1830		<b>Otros</b>		
Luis XVII de Francia	1785-1795	10	Simoneta Vespucci		
Pedro IV de Portugal	1798-1834	35	modelo de la Venus de Boticelli	1453-1476	23
Napoleón II	1811-1832	21	Jean Calvino	1509-1564	56
Elizabeth de Wittelsbach (Sissi)	1837-1898		Santa Rosa de Lima	1588-1617	31
Alfonso XII	1857-1885	27	Marquesa de Pompadour	1721-1764	42
Nicolás, zarévich de Rusia ?	1843-1865		Marie du Plessis	1824-1847	23
Manuel Quezon	1878-1944	65	Sta Bernardette	1844-1879	35
Eleanor Roosevelt	1884-1962	78	Sta Teresa de Lisieux	1873-1897	24
Dimitri Pavlovitch Romanov	1891-1942	50	Abel Gance	1889-1981	92
Antonio Gramsci	1891-1937		Gavrilo Princip	1894-1918	24
<b>Actores</b>					
María F G (la Malibran)	1808-1836				

Nota: agradeceremos a nuestros lectores la comunicación de otros casos de TB no incluidos en la lista.

- La edad temprana de los fallecidos (promedio: 39,8 y mediana: 38 años), y el agrupamiento de pacientes que ocurría en ciertas familias (Brontë, Keats, Emerson, Rembrandt)<sup>1,16</sup>. Esto último dio pie durante tiempo, antes de que se aislara el bacilo de Koch, a pensar, lógicamente, que la enfermedad podía tener un origen genético.
- La sintomatología de la forma pulmonar es característica, y su sospecha y diagnóstico en la fase avanzada no son difíciles, incluso antes de que se hubiera identificado el bacilo de Koch. Por el contrario, las formas extrapulmonares son de presentación muy variada, y es fácil, que a menudo, no se diagnosticaran (he añadido un interrogante junto al nombre de las personas con un diagnóstico dudoso).
- No he incluido casos como personas fallecidas por TB, aquellos en los que la causa de muerte no había quedado bien esclarecida, aunque en ciertos escritos así se habían notificado.

## Un final poético

Pienso que puede ser ilustrativo y enriquecedor acabar estas líneas con un fragmento de los versos de dos poetas que fallecieron jóvenes en el siglo pasado: Màrius Torres y Joan Salvat-Papasseit.



*Això és la joia — ser un ocell, creuar  
un cel on la tempesta deixà una pau intensa*

*I això és la mort — tancar els ulls, escoltar  
el silenci de quan la música comença.  
Com un foc invisible... Això és la joia.*

Màrius Torres, 1941



*Ara que estic al llit  
malalt,  
estic força content.  
— Demà, m'axecaré potser,  
i heus aquí el que m'espera:  
...*

*I vosaltres amics,  
perquè em vindreu a veure  
i ens mirarem feliços.*

*Tot això bé m'espera  
si m'aixeco  
demà.  
Si no em puc aixecar  
mai més,  
heus aquí el que m'espera:  
— Vosaltres restareu,  
per veure el bo que és tot:  
i la Vida  
i la Mort*

*L'irradiador del port i les gavines. Tot l'enyor de demà.  
Joan Salvat-Papasseit, 1921*

## Bibliografía

1. Ryan F. *The Forgotten Plague: how the battle against tuberculosis was won – and lost*. Boston, MA: Back Bay Books; 1994.
2. Dubos R, Dubos J. *The White plague*. Boston: Little, Brown & Co., 1987.
3. Zumla A, Grange J M. Establishing a united front against the injustice of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:179-81.
4. Leff A, Lester T W. Tuberculosis. A chemotherapeutic triumph but a persistent socioeconomic problem. *Arch Intern Med*. 1979;139:1375-7.
5. Dheda K, Barry 3rd KD, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387:1211-26.
6. Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: Commentary on a reemerging killer. *Science*. 1992;257:1055-63.
7. Edwards P. Is tuberculosis still a problem? *Health Services Rep*. 1973;88:483-5.
8. Herbert NH, George A, Masham of Hilton, *et al*. World TB Day 2014: finding the missing 3 million. *Lancet*. 2014;383:1016-8.
9. Reichman LB. How to ensure the continued resurgence of tuberculosis. *Lancet*. 1996;347:175-7.
10. Pai M, Correa N, Mistry N, Jha P. Reducing global tuberculosis deaths – time for India to step up. *Lancet*. 2017;389:1174-6.
11. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, *et al*. WHO's new End TB strategy. *Lancet*. 2015;385:1799-801.
12. Vilaplana C. A literary approach to tuberculosis: lessons learned from Anton Chekhov, Franz Kafka, and Katherine Mansfield. *Inter J Infect Dis*. 2017;56:283-5.
13. Bynum H. Spitting blood. *The history of tuberculosis*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
14. Rothman SM. *Living in the shadow of death*. New York: Basic Books; 1994.
15. Dormandy T. *The white death. A history of tuberculosis*. London: The Hambledon Press; 1999.
16. Ulrichs T. Rembrandt and tuberculosis – how TB influenced fine arts. *Enf Emerg*. 2016;15:182.

**/fuiTB**  
fundació uitB  
Fundación uitB  
foundation uitB

VII Jornada de

# ENFERMEDADES EMERGENTES

13 de junio de 2017  
de 9 a 15 horas

Col·legi de Metges. COMB Centre de Congressos  
Paseo de la Bonanova, 47, planta baja  
08017-BARCELONA

**Organización:** Fundación de la Unidad de  
Investigación en Tuberculosis  
de Barcelona (FUITB)

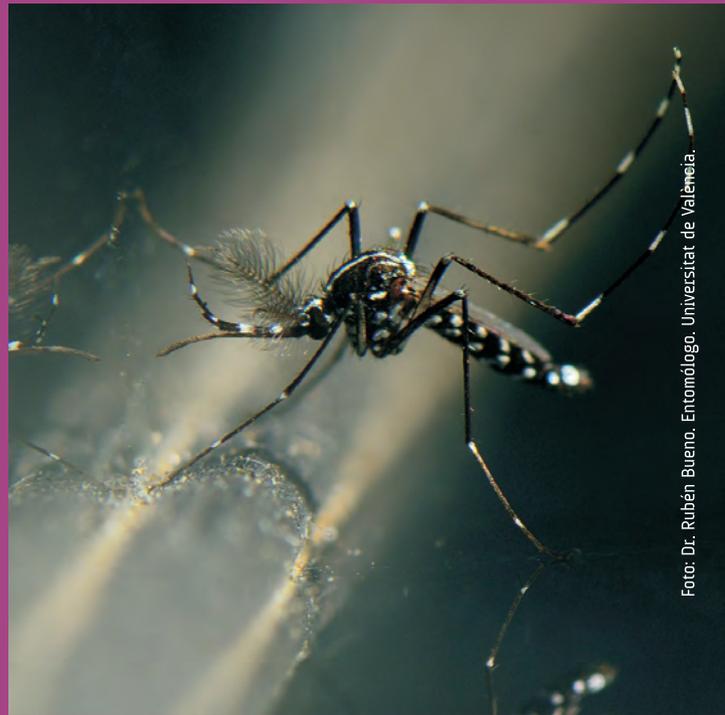


Foto: Dr. Ruben Bueno, Entomólogo, Universitat de València.



Unitat d'Investigació en  
Tuberculosis de Barcelona



Consorci Sanitari  
de Barcelona



Agència  
de Salut Pública



Diagnostic Solutions for Life



Iokímica  
laboratorios



Serveis Clínics

# Programa VII Jornada de Enfermedades Emergentes

9-9,10 h.	<p><b>Presentación</b> Maribel Pasarín. <i>Observatori de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona.</i> Joan A. Caylà. <i>Servei d'Epidemiologia. ASPB. Barcelona.</i></p>	<p><b>Brotos de hepatitis A</b> Sandra Manzanares. <i>ASPB. Barcelona.</i> Rosa M. Pintó. <i>Universitat de Barcelona. Barcelona.</i></p>
9,10-10,45 h	<p><b>Mesa I: Innovaciones en Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)</b> Moderadores: Patricia García de Olalla. <i>ASPB. Barcelona.</i> M<sup>a</sup> Jesús Barberà. <i>Unitat d'Infeccions de Transmissió Sexual Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.</i></p>	<p><b>Delivering quality health services and systems in an emergency context</b> Paul Roddy. <i>Consultant Epidemiologist. Barcelona.</i></p>
Moderadores:	<p><b>Diagnóstico precoz del VIH. Impacto clínico y coste-efectividad</b> Marc Sáez. <i>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Grup de Recerca en Estadística, Econometria i Salut (GRECS). Universitat de Girona. Girona.</i></p>	<p>12,50-14,25 h Moderadores: <b>Mesa III: Infecciones por vectores</b> Tomás Montalvo. <i>Servei de Vigilància i Control de Plagues Urbanes. ASPB. Barcelona.</i> Miguel J. Martínez. <i>Hospital Clínic. Barcelona.</i></p>
	<p><b>Drassanes express</b> Mateu Espasa. <i>Laboratori Unitat de Drassanes. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.</i> Desideria Martínez. <i>Unitat d'Infeccions de Transmissió Sexual Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.</i></p>	<p><b>Enfermedad de Chagas de transmisión oral en la región amazónica: una enfermedad conocida una nueva epidemiología</b> Tomás M. Pérez-Porcuna. <i>Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.</i></p>
	<p><b>Profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP). Las iniciativas de BCN Checkpoint</b> Ferran Pujol. <i>Director de BCN Checkpoint. Barcelona.</i></p>	<p><b>Ecología de transmisión de virus West Nile y Zika en España: patrones de alimentación y variación espacio-temporal en poblaciones de mosquitos</b> Josué Martínez. <i>CIBERESP. Departamento de Ecología de Humedades de la Estación Biológica de Doñana (EBD-CSIC). Sevilla.</i></p>
	<p><b>Nuevas tecnologías para la promoción de la salud sexual en hombres que tienen sexo con hombres</b> Manuel Fernández. <i>ASPB. Barcelona.</i></p>	<p><b>Entomología médica y zoonosis urbanas: una perspectiva emergente para la salud pública</b> Rubén Bueno. <i>Director Técnico en I+D+i de Laboratorios Lokímica.</i></p>
10,45-11,15 h	Café	<p><b>Brote importado por Leishmaniasis por <i>L. major</i>, en contexto de aumento de la incidencia regional</b> Juan B. Bellido. <i>CIBERESP. Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón.</i></p>
11,15-12,50 h	<p><b>Mesa II: Brotes epidémicos</b> Moderadores: Fernando Alcaide. <i>Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.</i> Joan P. Millet. <i>ASPB. Barcelona.</i></p>	<p>14,25-15,00 h Moderador: <b>Ponencia de clausura</b> Josep M. Miró. <i>Hospital Clínic. Barcelona.</i></p>
	<p><b>Brotes recurrentes de Sarampión</b> Cristina Rius. <i>ASPB. Barcelona.</i></p>	<p><b>Infección por el virus Crimea-Congo en España</b> José A. Oteo. <i>Hospital San Pedro. Logroño.</i></p>
	<p><b>Innovación y rapidez en el seguimiento de la transmisión de la tuberculosis integrando secuenciación de genoma completo</b> Darío García de Viedma. <i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.</i></p>	

# MESA I. Innovaciones en Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)

**Moderadores:** **Maribel Pasarín.** *Observatori de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona.*

**Joan A. Caylà.** *Servei d'Epidemiologia. ASPB. Barcelona.*

## Diagnóstico precoz del VIH. Impacto clínico

**Marc Saez, Maria Antònia Barceló**

*Grup de Recerca en Estadística, Econometria i Salut (GRECS). Universitat de Girona  
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).*

Correspondencia:

Marc Saez

E-mail: marc.saez@udg.edu

## Introducción

Unas 150.000 personas (95% CI: 130.000-180.000) vivían en España con el VIH (datos de 2015), lo que suponía una prevalencia global de 4 adultos por cada 1.000 personas (95% CI: 3-4)<sup>1</sup>. Por lo que se refiere a Cataluña, 33.600 personas (datos de 2013) estaban infectadas de VIH<sup>2</sup> y, en la ciudad de Barcelona, lo estaban 7.223 personas (datos de 2015). Sin embargo, se estima que un 25% de las personas que viven con el VIH en España<sup>3,4</sup> y un 23,8% por lo que se refiere a Cataluña<sup>2</sup>, no están diagnosticadas.

Aunque en los últimos años la incidencia de VIH se ha mantenido bastante estable, notificándose aproximadamente unos 10 casos nuevos de VIH al día en España<sup>4</sup> y entre 1 y 1,3 en la ciudad de Barcelona, aún se produce un importante retraso diagnóstico<sup>5</sup>. Según el informe de vigilancia epidemiológica publicado en Junio de 2016 (correspondientes a los datos de 2015), a pesar que la prueba del VIH es accesible, gratuita y confidencial, el 46,5% de las personas diagnosticadas de infección por VIH, presentaba diagnóstico tardío (presencia de una cifra de linfocitos CD4 inferior a 350 células/ $\mu$ l en la primera determinación tras el diagnóstico<sup>4</sup>) y el 27,1% enfermedad avanzada<sup>5</sup> (presencia de una cifra inferior a 200 células/ $\mu$ l)<sup>4</sup>. En Cataluña, un 42,0% de los infectados se diagnostican tarde<sup>2</sup>. Cabe señalar que, durante el período 2009-2015, el diagnóstico tardío no ha disminuido ni globalmente ni según el modo de transmisión. Las cifras en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) son bastante menores que en heterosexuales y en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)<sup>2,4</sup>.

Es sabido que el diagnóstico precoz de la infección por VIH reduce la morbimortalidad de los pacientes. Durante el estadio de infección aguda por VIH, es frecuente que las personas no se sientan enfermas o, por lo menos, no lo suficiente para solicitar un diagnóstico y, si éste fuera positivo, iniciar el tratamiento anti-retroviral (TAR). Por ello, tienen mayor riesgo de desarrollar SIDA, y su mortalidad se ve aumentada con respecto a las personas que acceden al diagnóstico y al tratamiento eficaz tempranamente. Además, el coste del tratamiento y cuidado de los pacientes es muy superior cuando se diagnostica la infección de forma tardía<sup>5-8</sup>. Por otra parte, las personas con una infección aguda por VIH, tienen una gran carga viral en sangre y, por lo tanto, pueden ser muy contagiosas. Se ha estimado que la tasa de transmisión del VIH es 3,5 veces mayor entre las personas que desconocen su estado serológico que entre las ya diagnosticadas<sup>5,9,10</sup>. Algunos estudios indican que las personas que viven con el VIH y desconocen su estatus serológico, son responsables de al menos el 54% de las nuevas infecciones, y que el TAR reduce drásticamente los casos de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes<sup>5,9-11</sup>. Todos estos motivos explican que en el *Plan Estratégico de Prevención y control de la infección por VIH y otras ITS, (PEVIH-ITS) 2013-2016*, en su Objetivo 5, pretenda: "Fomentar el diagnóstico precoz"<sup>12</sup>.

BCN Checkpoint (centro comunitario para hombres gais, otros hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transexuales. de detección del VIH y otras ITS gestionado por Projecte dels NOMS-Hispanosida) implementó el sistema de diagnóstico

rápido GeneXpert®, basado en la detección de la carga viral, en el primer trimestre del año 2015. Este sistema realiza análisis moleculares basados en la PCR (prueba de reacción en cadena de la polimerasa), en 90 minutos, lo que permite detectar infecciones recientes por VIH. Se considera una infección reciente, aquella que se diagnostica como máximo en los seis meses posteriores a la transmisión. Dado que en esta fase, la infección se caracteriza por ser altamente transmisible, si, como es esperable, la persona diagnosticada accede a tratamiento de forma inmediata, la detección de estas infecciones impedirá nuevas transmisiones, además que el VIH tendrá un impacto mucho menor en la salud de la persona infectada.

Nuestro objetivo general es el de evaluar la reducción de la incidencia de VIH como consecuencia de la implantación del sistema de diagnóstico rápido GeneXpert® basado en las cargas virales. En este trabajo, abordamos, como primer objetivo específico, el impacto clínico de esta intervención, es decir estimar el número de infecciones que se evitarían con la implementación de este sistema. Un segundo objetivo específico, en desarrollo, es el estudio de su efectividad.

## Métodos

Partimos de la hipótesis que el diagnóstico a una persona de una infección VIH aguda reciente, implica que ésta inicie el tratamiento rápidamente y adopte, también pronto, medidas preventivas, lo que implicará, globalmente, una reducción en la tasa de transmisión y, por tanto, una reducción de la incidencia de VIH.

Un primer problema es que evaluamos un 'contrafactual', es decir una situación que aún no ha sucedido. Así, por una parte, el sistema de diagnóstico rápido GeneXpert®, sólo ha sido implementado por BCN Checkpoint. Pero, además, el centro no ofrece este sistema diagnóstico a todos sus usuarios sino a aquellos que, mediante una serie de criterios establecidos por el centro, tienen más riesgo de infección aguda por VIH\*. Finalmente, se trata de una muestra que, aunque pueda cubrir gran parte de la población, no es aleatoria. Todo ello exige utilizar aquellos métodos estadísticos apropiados.

## Diseño

En este trabajo utilizamos la base de datos de vigilancia epidemiológica del Servicio de Epidemiología de la *Agència de Salut Pública de Barcelona* (obtenida mediante el Sistema de las Enfermedades de Declaración Obligatoria), para la ciudad de Barcelona durante el período 2001-2015.

## Variables respuesta

Como variables respuesta, utilizamos el diagnóstico de infección por VIH (basado en anticuerpos) y la estimación de la incidencia anual de infectados por VIH aún no diagnosticados. Entre los métodos para estimar el número de personas infectadas por VIH que no han sido todavía diagnosticadas, utilizamos una modificación del *London method*<sup>2,13,14</sup>.

Es de esperar que la incidencia de VIH tanto la no diagnosticada, como la diagnosticada (basada en anticuerpos) haya disminuido como consecuencia de la intervención. Es previsible que la diagnosticada (basándose en anticuerpos) aumente, en respuesta a algún tipo de "efecto llamada" Este aumento, sin embargo, no se producirá a corto plazo.

## Variables explicativas

La variable explicativa de interés es la intervención, la implementación del sistema GeneXpert® en el primer trimestre de 2015.

Como covariables se incluyen el grupo de riesgo (HSH, heterosexual, UDVP y desconocido), el sexo, la edad, el número de células CD4<sup>+</sup> (estratificado), el país de nacimiento, el barrio de la ciudad de Barcelona donde reside la persona y un conjunto de variables socio-económicas contextuales (entre ellas la renta familiar disponible).

## Análisis estadístico

Para tener en cuenta el contrafactual se combina la selección en observables (estudio caso-control, emparejando los casos, HSH, con los otros grupos de riesgo, por sexo, año de diagnóstico y estrato de células CD4<sup>+</sup>) con la selección en no observables (introducción de efectos aleatorios que recogen confusores no observados como heterogeneidad individual y dependencia espacial y temporal).

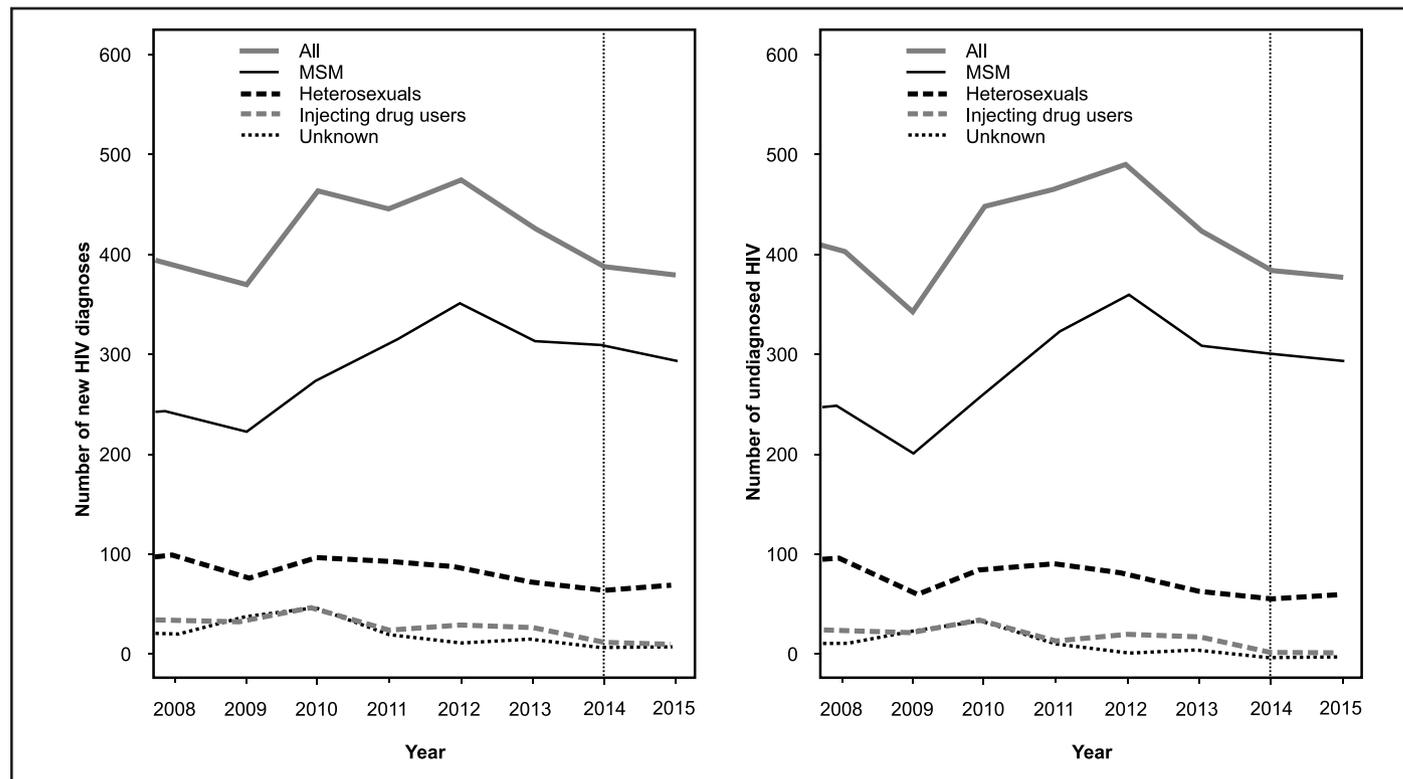
Para la variable respuesta VIH diagnosticada se utiliza un GLM mixto con respuesta binomial (logística) en un estudio caso-control. Para la variable respuesta VIH no diagnosticada un GLM mixto con respuesta de Poisson en un estudio caso-cohorte.

## Resultados

Resultados preliminares, aún sin ajustar en los modelos multivariantes (Figura 1).

\*También lo utiliza como prueba de confirmación a la prueba rápida del VIH basada en los anticuerpos.

Figura 1. Resultados preliminares.



## Bibliografía

- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Informe Mundial: Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de SIDA 2015 [Disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/spain>, último acceso el 16 de Mayo de 2017].
- Sistema Integrat de Vigilància Epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya. Informe Epidemiològic CEEISCAT [en Catalán]. SIVES 2015; Document tècnic 22 [Disponible en: [http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015\\_CAT.pdf](http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015_CAT.pdf), último acceso el 16 de Mayo de 2017].
- Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2015. Análisis de la evolución 2000-2015. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Plan Nacional sobre el Sida, S.G. de Promoción de la salud y Epidemiología, 2016. [Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2015.pdf>, último acceso el 16 de Mayo de 2017].
- Dirección General de Salud pública, Calidad e Innovación. Sistemas Autonómicos de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España. Actualización 30 de junio 2016. Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de SIDA. [Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH\\_SIDA\\_2016.pdf](https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2016.pdf), último acceso el 17 de Mayo de 2017].
- Grupo VIHAP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudio VIHAP. Implementación de la Oferta Rutinaria de la Prueba del VIH en Atención Primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016 [Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/VIHAP\\_22Dicbre2016.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/VIHAP_22Dicbre2016.pdf), último acceso el 16 de Mayo de 2017].
- Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Evans BG. The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV infected heterosexuals (England and Wales, 2000-2004). *AIDS*. 2006;20(18): 2371-9.
- Chadborn TR, Baster K, Delpech VC, Sinka K, Rice BD, *et al*. No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS*. 2005; 19(5):513-20.
- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva: World Health Organization, 2010.
- Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(4):446-53.
- Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006;20(10):1447-50.
- Cohen MS, Holmes C, Padian N, Wolf M, Hirschall G, Lo Y-R, *et al*. HIV treatment as prevention: how scientific discovery occurred and translated rapidly into policy for the global response. *Health Aff Proj Hope*. 2012;31(7):1439-49.

12. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad, Plan Nacional sobre el Sida. Plan Estratégico de Prevención y Control de la Infección por VIH y otras Infecciones de Transmisión Sexual 2013-2016. Madrid: Centro de Publicaciones, 2013 [Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategico2013\\_2016.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategico2013_2016.pdf), último acceso el 17 de Mayo de 2017].
13. Working Group on Estimation of HIV Prevalence in Europe. HIV in hiding: methods and data requirements for the estimation of the number of people living with undiagnosed HIV. *AIDS* 2011;25(8):1017-23.
14. Mammone A, Pezzotti P, Regine V, Camoni L, Puro V, Ippolito G, Suligoi B, Girardi E. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data. *AIDS* 2016;30(7):1131-6.

## DRASSANES EXPRES. Programa especial para la detección rápida y el tratamiento precoz de infecciones de transmisión sexual en población asintomática con conductas sexuales de riesgo en Barcelona

**Mateu Espasa<sup>1</sup>, Desideria Martínez<sup>2</sup>, Juliana Esperalba<sup>1</sup>, María Jesús Barbera<sup>3</sup>, Imma Verdeguer<sup>3</sup>, Albert Blanco<sup>1</sup>, Francisco Cidoncha<sup>4</sup>, Núria Ortiz<sup>4</sup>, Martí Vall<sup>3</sup>, Mercè Gosch<sup>3</sup>, Eudald Ballesta<sup>4</sup>, Antònia Andreu<sup>1</sup>, Benito Almirante<sup>3</sup>, Tomàs Pumarola<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebrón. <sup>2</sup>Unitat d'Infeccions de Transmissió Sexual Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebrón. <sup>4</sup>Departament d'Informàtica i Administració, Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

Correspondencia:

Mateu Espasa

E-mail: [mespasa@vhebron.net](mailto:mespasa@vhebron.net)

### Introducción/Justificación

La incidencia de las infecciones de transmisión sexual (ITS): sífilis, gonococia, clamidia y VIH, ha ido en aumento en los últimos años en toda Europa, y así mismo en Barcelona. La OMS ha establecido una estrategia global para la reducción de las ITS entre 2016-2021 (<http://www.who.int/reproductivehealth/ghs-strategies/en/>). En la actualidad la sífilis, la gonococia y la infección por el VIH, ocupan los tres primeros lugares de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en Cataluña por delante de la tuberculosis.

La Unidad de ITS del Programa de Enfermedades Infecciosas Drassanes (UITSD), del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), es el principal centro en Cataluña de cribado y atención a este tipo de patología con unas 10.000 visitas al año. El Servicio de Microbiología del HUVH dispone de una unidad de diagnóstico de respuesta rápida en Drassanes (LRRD), a modo de centro "point of care". Se considera que la mejor forma de abordar las infecciones es obtener un diagnóstico etiológico lo más precoz posible, con las técnicas de microbiología adecuadas. Esto a la vez permite cortar la cadena de transmisión y evitar nuevos casos.

Con el objetivo de dar una respuesta más eficiente a este problema de salud, se plantea un proyecto para evaluar la implementación de un nuevo circuito rápido para cribado diagnóstico y tratamiento precoz de las ITS en población asintomática con prácticas sexuales de riesgo. En el marco de la UITS-Drassanes-HUVH se ha desarrollado este nuevo programa debido a que reúne las condiciones necesarias para poder implementar este tipo de acción por: a) el elevado volumen de asistencia para el estudio de ITS, b) población atendida con conductas de riesgo para ITS y frecuentes reinfecciones con necesidad de recibir un tratamiento precoz y c) disponibilidad de un Laboratorio de Microbiología con capacidad de respuesta rápida para el diagnóstico de ITS (serología y biología molecular).

### Hipótesis

La implementación de un circuito rápido para el cribado de las ITS más prevalentes en la población asintomática con prácticas sexuales de riesgo, permitiría la reducción del tiempo de respuesta en el diagnóstico e iniciar un tratamiento precoz.

## Objetivo

- Evaluar la implementación de un nuevo circuito rápido, en la UITS-Drassanes, para el cribado, diagnóstico y tratamiento precoz de las ITS en población asintomática con prácticas sexuales de riesgo.
- Caracterizar el grupo de usuarios que utilizan este programa en base a los datos epidemiológicos y conductuales recogidos y evaluar los factores de riesgo para la adquisición de ITS.

## Metodología

*Población de estudio.* Usuarios asintomáticos con prácticas sexuales de riesgo que acuden para hacerse un cribado de ITS de forma espontánea en la UITSDVH.

*Periodo de evaluación.* 07/11/2016-31/03/2017.

*Descripción circuito DrasExp.* 1) acceso directo al laboratorio sin cita previa, 2) registro y cuestionario de factores de riesgo en el SIL-Modulab de manera confidencial, 3) autorecogida de muestras, 4) cribado VIH (immunocromatografía-ICF), sífilis (ICF/serología no treponémica-RPR) y Clamidia/Gonococo (detección por amplificación de ácidos nucleicos-GeneXpert), 5) entrega de los resultados mediante el uso de tecnología de la información y comunicación (TIC) o recogida presencial, y en los casos positivos, 6) visita espontánea o nueva citación para el inicio del tratamiento en <72h.

*Evaluación de los siguientes indicadores.*

- De proceso:
  - Número total de visitas generadas.
  - Porcentaje de usuarios tratados en relación al total de pacientes candidatos a tratamiento (resultado positivo).
- De resultado:
  - Tiempo medio de respuesta de resultados, desde el momento de recogida de la muestra, de las pruebas de diagnóstico rápido.
  - Tiempo hasta iniciar el tratamiento desde el momento de recogida de la muestra.
  - Número global de nuevos diagnósticos de ITS.

## Resultados

Se realizaron un total de 1.178 cribados con los siguientes resultados:

### Datos epidemiológicos

- Género: 27,4% mujeres / 72,2% hombres / 0,4% transexuales.
- Edad: 18-35 años 63,8% / >35 años 36,2%.
- Nacionalidad: española 58,2% / extranjeros 41,8%.

### Factores de riesgo

- Relaciones sexuales: 43,8% hombres que tienen sexo con hombres / 48,3% heterosexuales / 8,9% bisexuales.

**Tabla 1. Resultados de los diagnósticos por pacientes según el tipo de relaciones sexuales.**

Resultados por tipos relaciones sexuales		Negativo	Positivo	% positivo
PCR <i>C. trachomatis</i>	Bisexual	86	8	8,3%
	Heterosexual	541	39	6,6%
	Homosexual	503	43	7,8%
	Total	1130	90	7,3%
PCR <i>N. gonorrhoeae</i>	Bisexual	86	3	3,3%
	Heterosexual	558	8	1,4%
	Homosexual	503	53	9,4%
	Total	1147	64	5,2%
Ac reagínicos (RPR) <i>T. pallidum</i>	Bisexual	12	0	0,0%
	Heterosexual	17	0	0,0%
	Homosexual	169	40	19,1%
	Total	198	40	16,8%
Sífilis test rápido ICF	Bisexual	74	1	1,3%
	Heterosexual	543	6	1,1%
	Homosexual	285	9	3,1%
	Total	902	16	1,7%
VIH test rápido ICF	Bisexual	83	0	0,0%
	Heterosexual	560	2	0,5%
	Homosexual	398	7	1,7%
	Total	1041	9	0,9%

Tabla 2. Casos positivos. Indicadores de tiempo de respuesta y tiempo de demora en recibir tratamiento.

Tiempo respuesta laboratorio (horas)	n	%
1-3h	1071	90,9%
4-8h	42	3,6%
>8h	65	5,5%
<b>Total</b>	1178	
<b>Media (horas)</b>		2,28
<b>Desv. Típ.:</b>		0,74

Tiempo visita médica	n	%
1-3 días	142	82,6%
4-14 días	20	11,6%
8-14 días	4	2,3%
>14 días	6	3,5%
Sin visita médica	8	4,4%
<b>Total</b>	180	
<b>Media (horas)</b>		1,40
<b>Desv. Típ.:</b>		2,30

- Número parejas: 26,2% >5 parejas en los últimos tres meses.
- Uso preservativo: 66,6% no de forma habitual.
- Cribado previo VIH: 19,1% nunca / 72,6% si, con resultado negativo / 8,3% si, con resultado positivo.
- Cribado previo sífilis: 26,4% nunca / 53,7% si, con resultado negativo / 19,9% si, con resultado positivo.

Se diagnosticaron un total de 180 nuevos casos de ITS. En la Tabla 1 se muestran los resultados de los diagnósticos por pacientes según el tipo de relaciones sexuales.

Los indicadores de tiempo de respuesta y tiempo de demora en recibir tratamiento los casos positivos se resumen en la Tabla 2.

## Conclusiones

El nuevo programa permite un diagnóstico rápido y acceso precoz al tratamiento de las ITS en población susceptible. El porcentaje de nuevos diagnósticos de ITS en usuarios asintomáticos es muy elevado. Se requiere mayor difusión e inversión en iniciativas similares por parte de salud pública para disminuir la incidencia de las ITS.

## Bibliografía recomendada

- Adams EJ, *et al.* Mapping patient pathways and estimating resource use for point of care versus standard testing and treatment of chlamydia and gonorrhoea in genitourinary medicine clinics in the UK. *BMJ Open.* 2014;4(7).
- <http://www.chelwest.nhs.uk/services/hiv-sexual-health/clinics/56-dean-street>
- La Salut a Barcelona. Capítulo: "Les malalties transmissibles p.55". ASPB; 2015 ([http://www.aspb.cat/quefem/docs/Informe\\_Salut\\_2013.pdf](http://www.aspb.cat/quefem/docs/Informe_Salut_2013.pdf)). Tucker JD. *Curr Opin Infect Dis.* 2013.
- Tucker JD. Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control. *Curr Opin Infect Dis.* 2013.
- Turner KM, *et al.* An early evaluation of clinical and economic costs and benefits of implementing point of care NAAT tests for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoea in genitourinary medicine clinics in England. *Sex Transm Infect.* 2014;90(2).
- Wingrove I, *et al.* Diagnostics within the clinic to test for gonorrhoea and chlamydia reduces the time to treatment: a service evaluation. *Sex Transm Infect.* 2014;90:474.

## Profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP). Las iniciativas de BCN Checkpoint

**Ferran Pujol Roca**

*Director de BCN Checkpoint. Barcelona.*

Correspondencia:

Ferran Pujol Roca

E-mail: fpujol@hispanosida.com

Los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) concentran la mayor parte de las nuevas infecciones por VIH y son el único grupo de población en el que la incidencia no disminuye. En Cataluña se diagnostican de promedio 2 nuevos casos cada día, la mayoría de los mismos en HSH. En la actualidad, el centro comunitario BCN Checkpoint gestionado por la ONG Projecte dels NOMS-Hispanosida, atiende a más de 5.500 usuarios al año y diagnostica alrededor del 35% del total de casos de VIH que se registran anualmente en Cataluña en este grupo de población. Este hecho es remarcable por su excepcional y valiosa contribución, no sólo al total de diagnósticos registrados, sino también por colaborar de forma eficaz a la reducción de las tasas de diagnóstico tardío en este grupo poblacional a través de un centro de gestión comunitaria<sup>1</sup>.

Los HSH son más vulnerables a la adquisición de la infección por VIH que la población general por diversos factores de orden social, biológico y estructural. Entre otros: una desproporcionada prevalencia de la infección en su entorno; por la no priorización efectiva de los HSH en la respuesta preventiva a la epidemia; por las relaciones sexuales anales; por la ambivalencia de los roles tanto insertivos como receptivos en sus relaciones sexuales; por la probabilidad de transmisión por personas en fase de infección aguda por VIH<sup>2</sup> y por las características asintomáticas de las ITS, especialmente las de localización rectal, que favorecen la transmisión del VIH.

Es evidente que el preservativo fue crucial para controlar la epidemia, especialmente en sus primeros años. Sin embargo, a pesar de tener una alta eficacia demostrada, no ha tenido la efectividad suficiente frente a la transmisión del VIH a través de relaciones sexuales, especialmente debido a su uso inconsistente. Es por ello que se requieren estrategias alternativas y/o complementarias para prevenir la transmisión de la infección. Entre ellas, una de las más efectivas es la detección precoz del VIH con un inicio temprano del tratamiento, lo que se conoce como Tratamiento como Prevención (TASP, en sus siglas en inglés), causante de la estabilización de la epidemia en Cataluña e incluso de una cierta reducción de la pendiente en las nuevas

infecciones entre HSH. Sin embargo, la estrategia de diagnosticar y tratar precozmente con finalidades preventivas no resulta suficiente por sí misma para conseguir una reducción significativa de la incidencia de la infección en este grupo de población. Por ello es necesario adoptar nuevas medidas para evitar la transmisión, especialmente en personas que tengan un uso inconsistente del preservativo o que por cualquier otro motivo puedan tener un riesgo elevado.

En este sentido, se ha investigado la llamada profilaxis preexposición (PrEP, en sus siglas en inglés) como una efectiva estrategia de prevención adicional. Se ha demostrado que la administración de fármacos antirretrovirales en personas expuestas y no infectadas por el VIH puede reducir drásticamente el riesgo de transmisión sin conllevar inconvenientes significativos<sup>3,4</sup>. En estos estudios se hizo uso de la combinación a dosis fija de emtricitabina (FTC) 200 mg y tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg (F/TDF, en la combinación). Aunque, obviamente, la PrEP con antirretrovirales no protege contra otras ITS, la inclusión de una persona en riesgo en un programa de PrEP representa una oportunidad única para poder hacer un cribado de ITS y tratarlas, contribuyendo así a una detección más temprana de las mismas y a romper la cadena de transmisión<sup>5</sup>.

Desde julio de 2016, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado la nueva indicación para F/TDF como PrEP para toda la UE. Sin embargo en España, a diferencia de otros países de nuestro entorno europeo, y a pesar de la clara recomendación por parte de GeSIDA para su implementación, como queda establecido en su documento "Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España" de julio de 2016, y el informe favorable sobre la financiación pública del medicamento para la PrEP en la prevención del VIH por parte del Comité de Bioética de España de marzo de 2017, ni el Ministerio de Sanidad ni las Comunidades Autónomas han dado pasos consistentes de cara a su implementación. Todo ello sugiere la no previsión del establecimiento de la PrEP en España en un futuro próximo para la población en riesgo de infección.

Esta situación no hace más que favorecer el creciente uso irregular de la PrEP por parte de quienes se saben en riesgo y son conocedores de la existencia de un fármaco con un elevadísimo potencial preventivo que puede evitarles una gravísima infección hoy por hoy incurable y por tanto irreversible. En muchos países europeos, incluyendo a España, algunos HSH han optado por hacer uso de la PrEP adquirida a través de Internet. Esta estrategia conocida como "PrEP Informal" o "PrEP Salvaje", no está ausente de riesgos, principalmente derivados de potenciales efectos secundarios asociados al TDF, entre ellos daño renal y óseo. De este segundo, existen estudios que apuntan que en detener el tratamiento con TDF, el hueso recupera con relativa facilidad la densidad presente anteriormente. Ahora bien, en el caso del daño renal se hace necesario el monitoreo constante de la función renal para evitar problemas a largo plazo. Además de los peligros de la ausencia de un seguimiento farmacoterapéutico en estas personas, cabe la posibilidad de la existencia de interacciones con otra medicación concurrente prescrita, así como con sustancias de uso recreativo. También se pueden derivar problemas relacionados con los medicamentos, que podrían terminar desarrollando resultados negativos asociados a la medicación y, por supuesto, del uso continuado del fármaco en caso de infección por VIH no detectada.

En septiembre de 2017 está prevista la apertura de BCN PrEP•Point, el primer centro comunitario europeo especializado en la PrEP, situado en un local contiguo a BCN Checkpoint, en pleno Gaixample (la zona de ocio gai de Barcelona) donde los usuarios de la PrEP informal puedan realizar sus controles para minimizar los riesgos asociados, así como para hacer que su uti-

lización sea segura. Los principales objetivos de BCN PrEP•Point son establecer un programa de reducción de riesgos asociados al uso informal de la PrEP y adquirir la información y experiencia necesarias para la dispensación, monitorización, control y seguimiento de la PrEP para cuando esta estrategia sea definitivamente implementada en nuestro país. Otras actividades previstas en el BCN PrEP•Point son suministrar información a potenciales usuarios y la realización de ensayos clínicos y otros estudios sobre la PrEP, así como investigación comunitaria alrededor de esta estrategia preventiva.

## Bibliografía

1. Pujol F. BCN Checkpoint: el papel de la comunidad en la detección temprana del VIH y las otras ITS. *Enfermedades Emergentes*. 2016;15(3).
2. Volz EM, Ionides E, Romero-Severson EO, Brandt M-G, Mokotoff E, Koopman JS. HIV-1 transmission during early infection in men who have sex with men: a phylodynamic analysis. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001568; discussion e1001568. doi:10.1371/journal.pmed.1001568.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205.
4. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00056-2.
5. The costs on inaction on PrEP. *The Lancet HIV*. 2017. doi:10.1016/S2352-3018(17)30002-4.

## Nuevas tecnologías para la promoción de la salud sexual en hombres que tienen sexo con hombres

**Manuel Fernández**

ASPB. Barcelona.

Correspondencia:

Manuel Fernández

E-mail: mfernandq@aspb.cat

El diagnóstico temprano de la infección por el VIH permite el tratamiento oportuno con antirretrovirales (TAR) lo que produce una mejoría en morbilidad y mortalidad de los

pacientes, reduciendo la transmisión al disminuir la carga viral, lo que tiene un impacto en la incidencia de la infección a nivel comunitario.

Las relaciones sexuales en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) son la principal vía de transmisión del VIH desde el año 2005 y han reportado el 42% de los nuevos casos en la UE el 2015, siendo la única vía de transmisión que ha aumentado, con un ligero descenso en el último año<sup>1</sup>. Esta proporción aumenta considerablemente en grandes ciudades, como Barcelona, donde ese año el 77,5% de los nuevos casos fueron HSH.

El ofrecimiento de la prueba del VIH fuera del circuito sanitario es un recurso altamente recomendado para disminuir el retraso en el diagnóstico en poblaciones de alto riesgo de infección, como es el caso de los HSH<sup>2</sup>.

El colectivo de HSH ha sido pionero en el uso de redes sociales e Internet, ya sea para la búsqueda de información sobre salud sexual, o para concertar citas y encuentros sexuales. Junto a esto, la aparición de teléfonos móviles inteligentes ha potenciado el desarrollo de aplicaciones (*Apps*) destinadas a encuentros sexo-sociales. La mayoría de estas aplicaciones utilizan el sistema de posicionamiento global (GPS) para proveer información de proximidad geográfica entre usuarios y así facilitar el encuentro personal. Algunos estudios han mostrado la elevada aceptabilidad de los usuarios de estas *Apps* a participar en intervenciones de prevención a través de ellas<sup>3,4</sup>. Actualmente su uso se puede considerar como una oportunidad para la implementación de estrategias de prevención y promoción de salud sexual<sup>5</sup>.

Desde principios de diciembre del 2015 a finales de marzo de 2016 se realizó un proyecto piloto de promoción de las pruebas de VIH, sífilis y hepatitis C en HSH a través de *Apps*. Estas *Apps*, que facilitan las relaciones sexo-sociales, son ampliamente utilizadas por HSH. En el estudio piloto se han utilizado las *Apps* más utilizadas de nuestro entorno (Grindr, Scruff, Planet Romeo y Wapo). A través de un mensaje personalizado se invita al usuario a realizarse las pruebas y vacunarse contra hepatitis. Se enviaron un total de 2656 mensajes. El 40% de los usuarios (1.019) respondieron al mensaje y, de estos, el 83% (846) valoraron positivamente el mensaje recibido. De los 108 usuarios susceptibles de hacerse las pruebas, el 73% (79), se realizaron las pruebas. De estos, el 79% utilizaba las *Apps* para buscar sexo; el 51% había practicado sexo anal desprotegido con una pareja ocasional durante el último año; un 52% había consumido drogas alguna vez o estimulantes sexuales durante el sexo durante el último año; el 7,8% nunca se habían realizado la prueba y 45,4% hacía más de un año que no se las realizaban.

Esta intervención sigue en activo hasta la fecha, mayo del 2017, y se han realizado un total de 185 pruebas de VIH (4 reactivas), 115 de sífilis (3 reactivas) y 169 de hepatitis C (0 reactivas) en primeras visitas, y un total de 39 usuarios han sido visitado dos o más veces, con ninguna prueba reactiva.

Paralelamente a esta intervención, se han realizado dos campañas mediante el envío en ventanas emergentes ("*pop-ups*") a través de la *App* más popular en nuestro entorno, en las cuales se ofrecía las pruebas de VIH y de otras ITS, así como vacunación

contra hepatitis A y B. Con 130.000 potenciales usuarios en Barcelona y área metropolitana, un total de 5.500 usuarios de la *App*, además de visualizar alguno de las ventanas emergentes, accedieron a más información en el link vinculado. De estos, 849 completaron una encuesta *online* y 505 (60%) tenían la intención de hacerse las pruebas en la *Agència de Salut Pública de Barcelona* (ASPB), 133 (16%) nunca se habían realizado la prueba anteriormente y 175 (21%) hacía más de un año que no se las realizaban. Hasta mayo del 2017, 95 usuarios se han realizado la prueba a través de esta estrategia, con 3 reactivos para sífilis y 2 para VIH, y 25 usuarios se han realizado dos o más visitas, con ninguna prueba reactiva. Unos 200 usuarios solicitaron ser avisados más adelante para hacerse las pruebas

El envío de mensajes mediante un contacto directo mediante las *Apps* y de mensajes a través de ventanas emergentes, ha permitido la creación de una unidad de atención a HSH a través del teléfono *Smartphone* utilizado, sobre temas de prevención y promoción de salud sexual. A través de las mismas *Apps* del *WhatsApp* los usuarios contactan con nosotros para resolver cuestiones de diverso tipo como: programación de citas para realizar de pruebas; derivaciones a centros sanitarios en pacientes con síntomas, tanto temas de ITS como de consumo problemático de drogas, o para profilaxis post-exposición (PEP); dudas y consultas sobre temas de salud sexual como riesgo en diferentes prácticas sexuales, ITS, PEP o PrEP. Se han realizado un total de 260 consultas a través *WhatsApp* y más de 300 consultas a través de las *Apps* de contactos.

En resumen, con estas intervenciones a través de las *Apps*, además de ser un método innovador para contactar con población HSH, se ha logrado acceder a usuarios que no se hacen o hacía tiempo que no se realizaban las pruebas, así como personas con prácticas sexuales de riesgo, permitiendo resolver dudas sobre salud sexual en este colectivo.

## Bibliografía

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2015. Stockholm; 2016.
- 2 European Centre for Disease Prevention and Control. A Comprehensive Approach to HIV/STI Prevention in the Context of Sexual Health in the EU/EEA. Stockholm; 2013.
- 3 Holloway IW, Rice E, Gibbs J, Winetrobe H, Dunlap S, Rhoades H. Acceptability of smartphone application-based HIV prevention among young men who have sex with men. *AIDS Behav.* 2014;18(2):285-296. doi:10.1007/s10461-013-0671-1.
- 4 Landovitz RJ, Tseng CH, Weissman M, et al. Epidemiology, sexual risk behavior, and HIV prevention practices of men who have sex with men using GRINDR in Los Angeles, California. *J Urban Heal.* 2013;90(4):729-739. doi:10.1007/s11524-012-9766-7.
- 5 European Centre for Disease Prevention and Control. Understanding the Impact of Smartphone Applications on STI/HIV Prevention among Men Who Have Sex with Men in the EU/EEA. Stockholm; 2015. www.ecdc.europa.eu.

## MESA II. Brotes epidémicos

**Moderadores:** **Fernando Alcaide.** *Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

**Joan P. Millet.** *ASPB. Barcelona.*

### Brotes recurrentes de Sarampión

**Cristina Rius**

*ASPB. Barcelona.*

Correspondencia:

Cristina Rius

E-mail: crius@aspb.cat

El sarampión es una enfermedad infecciosa aguda causada por un virus del género *Morbilivirus*. Es muy transmisible y se caracteriza por la aparición inicial de un cuadro prodrómico con fiebre alta, coriza, tos, conjuntivitis y la aparición de un exantema característico entre el tercer y el séptimo día. El reservorio de la enfermedad es exclusivo humano y se transmite básicamente por contacto directo.

La medida preventiva más eficaz es la vacunación por lo que su uso generalizado desde inicios de la década de los 80s ha provocado el descenso marcado de su incidencia, y en consecuencia de la aparición de complicaciones y de su mortalidad.

El sarampión, al igual que el caso de la viruela (erradicada en 1979) y a pesar de las diferencias, es una enfermedad que reúne condiciones óptimas para ser eliminada de un área geográfica o país o incluso para ser erradicada. La eliminación de una enfermedad está condicionada por factores biológicos, económicos y políticos. Entre los factores biológicos hay que considerar que el reservorio sea exclusivo humano garantizando la ausencia de reservorios animales y reservorios telúricos que podrían perpetuar el agente infeccioso, la ausencia de formas clínicas asintomáticas y de portadores crónicos, y la presencia de una vacuna altamente efectiva, barata y que proporciona una inmunidad adquirida duradera. Los factores económicos a considerar incluyen tanto aquellos basados en la disminución e incluso la desaparición de la enfermedad y sus complicaciones y por tanto en no destinar recursos para ello, como aquellos basados en la desaparición de la necesidad de implementación de sistemas de vigilancia y de prevención para hacer frente a la enfermedad, así como el conocimiento y experiencia adquiridos

y otros beneficios intangibles. Factores políticos a tener en cuenta para una posible erradicación incluyen el consenso técnico, el compromiso político, el apoyo social o la percepción por parte de la población de que la enfermedad constituye un problema importante para la salud<sup>1</sup>.

En 1985, la Oficina Regional Europea de la OMS estableció la eliminación del sarampión autóctono en Europa para el año 2000 dentro de los objetivos del programa "Salud para todos para el año 2000". En este momento la enfermedad afectaba de manera universal a la población, sobre todo a niños, provocando serias complicaciones y con una tasa de letalidad de alrededor del 3-5% en países en desarrollo.

En 1988, el *Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya* inició un "Programa d'eliminació del Xarmpió a Catalunya para el año 2000". En este momento Catalunya experimentaba un descenso marcado de la incidencia (que continuaría en años posteriores) des de los 470 casos/100.000hab en 1983 hasta los 40 casos/100.000 hab de 1988 y se introducía la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 11 años<sup>2</sup>.

En 1997 en los países de la región Europa-OMS se plantea la necesidad de retrasar el objetivo de eliminación. Sin embargo en Cataluña se registran bajos niveles de incidencia de sarampión y alta seroprevalencia de anticuerpos antisarampionosos en población infantil por lo que el objetivo de eliminación del sarampión para el 2000 continua siendo factible. Para conseguirlo, en 1998, se iniciaron una serie procedimientos específicos que dieron lugar a la etapa final del Programa de Eliminación. Esta etapa final incluyó básicamente 3 objetivos: 1.conseguir y mantener un alto nivel de inmunidad de la población infantil, mediante la

vacunación con 2 dosis de triple vírica; 2. intensificar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad; 3. establecer unas medidas control agresivas frente a los brotes de enfermedad. Así, en diciembre de 2000 se consiguió la interrupción de la transmisión de virus salvaje del sarampión en Cataluña.

En la ciudad de Barcelona se fue experimentando un descenso marcado de las declaraciones de sarampión muy relacionado con la introducción de las diversas estrategias de vacunación. A partir del año 2000 la aparición de casos de sarampión fue muy irregular y se identificaron varios brotes relacionados con casos importados.

El brote de la temporada 2006-2007 se inició a partir de una niña de una familia que vivía de forma ambulante y que procedía de Italia y dio lugar a 106 casos en la ciudad afectando principalmente a menores de 15 meses. En el total de Cataluña se afectaron 381 casos, el 50% de las cuales tenían menos de 15 meses. Se realizaron distintas intervenciones entre las cuales destacó la vacunación de todos los niños entre 9-15 meses hasta la finalización del brote. Posteriormente, a partir de enero de 2008, se adelantó la primera dosis de TV a los 12 meses de edad<sup>3</sup>.

No fue hasta finales de 2010 cuando se inició un nuevo brote a partir de casos importados de países vecinos. En la ciudad de Barcelona se confirmaron 137 casos con una mediana de edad de 26 años (6 meses a 51 años). Este brote se inició en un ámbito con reticencia vacunal por motivos filosóficos. En el total de Cataluña se afectaron 305 personas principalmente adultos con estado vacunal incompleto o con desconocimiento de su estado de vacunación y fue causado por múltiples importaciones (que coincidieron con las cepas circulantes en Europa).

En 2013, y coincidiendo con un festival de música electrónica de la ciudad, se inició un nuevo brote que afectó a 40 personas, la mayoría adultos y la mayoría no vacunados. Esta vez se identificó el genotipo D8, de nuevo coherente con las cepas circulantes en Europa.

Finalmente, en enero de 2014, se inició un brote a partir de un hombre con antecedente de viaje a Filipinas. En total se confirmaron 104 casos residentes en Barcelona o bien que realizaban sus actividades principales en la ciudad. Los casos fueron

mayoritariamente adultos con afectación del grupo de edad de 31 a 40 años, de los que un 71,1% no pudieron documentar ningún antecedente de vacunación. En este brote un 31,3% de los afectados eran personal que trabajaba en centros sanitarios diferentes y que desarrollaban diferentes actividades dentro del ámbito sanitario (personal médico, enfermería, estudiantes de medicina, técnico, administrativo, de limpieza y de seguridad)<sup>4</sup>.

A la vista de estos datos, teniendo en cuenta que desde el año 2000 se considera interrumpida la transmisión de virus autóctono del sarampión en Cataluña, la gran movilidad actual provoca la reintroducción del virus del sarampión de territorios epidémicos a otros sin apenas casos. En este sentido, el diagnóstico precoz por parte del personal médico, la vigilancia epidemiológica individualizada y urgente de esta enfermedad y el estudio de los brotes proporcionan información clave para identificar déficits de inmunidad en la población y poder actuar en consecuencia. Además, es de máxima importancia continuar manteniendo altas coberturas de vacunación con triple vírica en la población, reforzándose en adultos nacidos después de 1966 que no tengan ningún tipo de inmunidad y sobre todo en personal sanitario. El rechazo vacunal no sólo conlleva la desprotección individual de algunos individuos sino también el fracaso de la inmunidad de grupo.

## Bibliografía

1. Aylward B, Hennessey KA, Zagaria N, Olivé JM, Cochi S. When Is a Disease Eradicable? 100 Years of Lessons Learned. *American Journal of Public Health*. 2000;90(10):1515-20.
2. Salleras L, Domínguez A, Torner N. Confirmed interruption of indigenous measles transmission in Catalonia. *Euro Surveill*. 2001;6(7):pii=230. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=230>
3. Torner N, Anton A, Barrabeig T, Lafuente S, Parron I, Arias C, et al. Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia. What a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(3):675-80.
4. Torner N, Solano R, Rius C, Domínguez A, Surveillance Network Of Catalonia, Spain. Implication of health care personnel in measles transmission. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1):288-92.

# Innovación y rapidez en el seguimiento de la transmisión de la tuberculosis integrando secuenciación de genoma completo

**Darío García de Viedma**

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

Las estrategias de epidemiología molecular en tuberculosis, que tan útiles han resultado en los últimos años para desvelar con precisión las dinámicas de transmisión de esta enfermedad en diferentes poblaciones, están dando paso a una nueva epidemiología genómica. La epidemiología genómica<sup>1</sup> sustituye la utilización de diferentes marcadores moleculares del cromosoma de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) por el abordaje de la secuenciación completa de su genoma (WGS), lo que nos aporta una capacidad de discriminación en la definición de clusters de transmisión nunca antes alcanzada. Sin embargo, estos procedimientos requieren de un equipamiento costoso y avanzado y exigen análisis con un elevado grado de complejidad, lo que demora la disponibilidad de resultados. Por tanto, estamos experimentando, en cierto modo una marcha atrás en cuanto a la rapidez alcanzada por las estrategias de genotipado basadas en PCR, menos discriminativas pero de más fácil ejecución.

En nuestro grupo, con el fin de conciliar la alta discriminación ofrecida por las técnicas de WGS y la rapidez de respuesta y mayor sencillez metodológica de los métodos basados en PCR, estamos desarrollando una tercera vía de avance. Nuestra propuesta está basada en priorizar la vigilancia dirigida de las cepas responsables de los eventos de transmisión más relevantes de cada población, por ser responsables de un mayor número de casos secundarios o por implicar a cepas multirresistentes o de alta transmisibilidad/virulencia. La vigilancia enfocada en estas cepas se aborda mediante el desarrollo "a la carta" de PCRs específicas diseñadas para identificar los SNPs marcadores de las cepas seleccionadas, obtenidos a partir de los datos obtenidos a partir de la secuenciación de genoma completo de estas cepas. Esta estrategia (TRAP: *Tailored regional allele-specific PCR*, Figura) fue evaluada de modo pionero para optimizar la vigilancia de las dos cepas más activamente transmitidas en el Poniente de Almería<sup>2</sup>. Este estudio piloto demostró que era posible diseñar PCRs específicas diseñadas a la carta a partir de los datos de WGS para optimizar la vigilancia de cepas singulares en cada población y que estos ensayos son de fácil transferencia a las poblaciones implicadas, lo

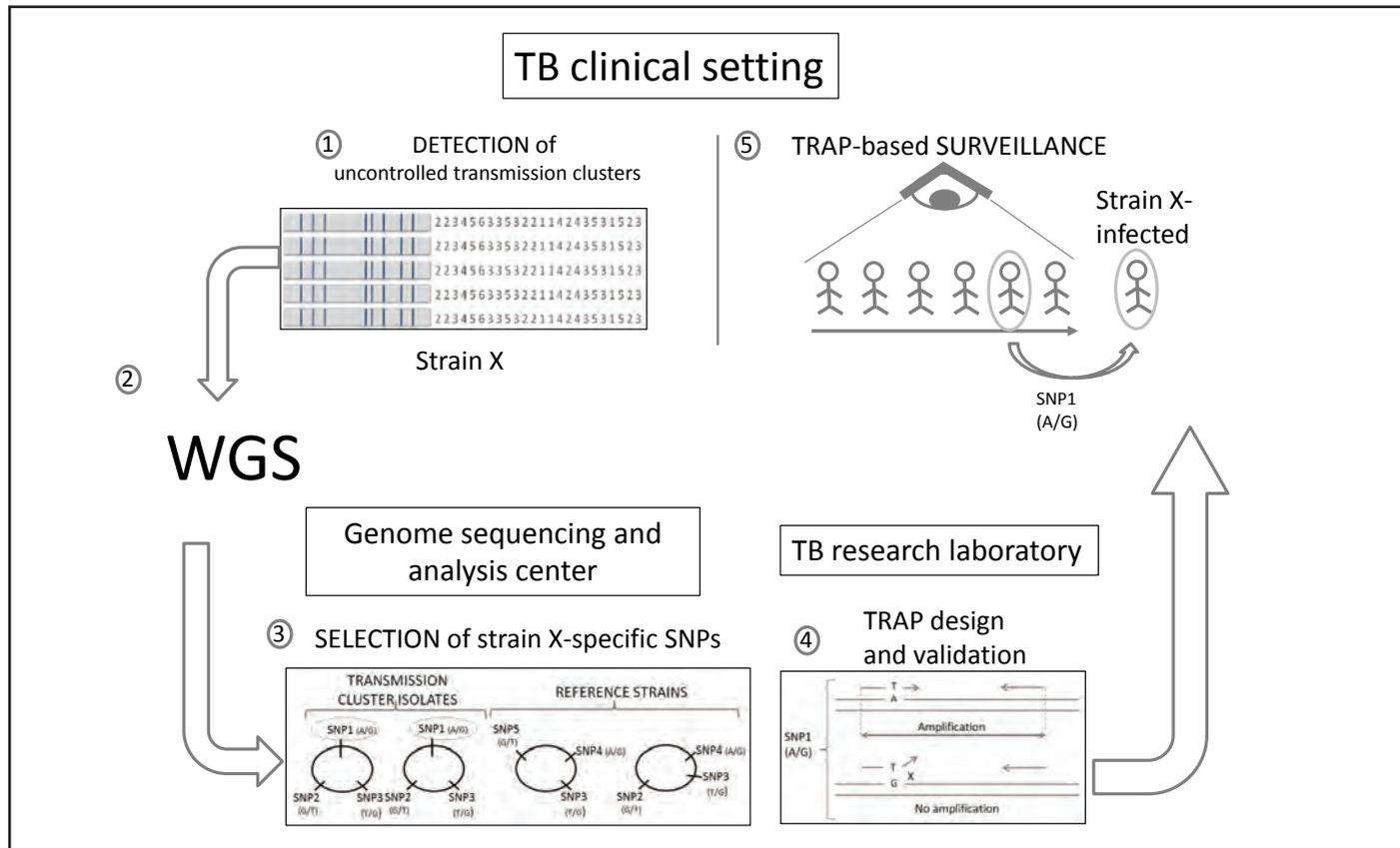
que permite dar el paso a una vigilancia *in situ*, descentralizada, de los problemas de transmisión que acucian a cada población.

Tras este ensayo piloto satisfactorio, hemos expandido esta estrategia innovadora a diferentes entornos y demandas epidemiológicas. Nuevos formatos de PCRs específicas dirigidas a SNPs propios de las cepas a estudiar nos han permitido desarrollar sistemas de vigilancia de una cepa MDR prevalente en Guinea Ecuatorial y poder rastrear cronológicamente su aparición en el país hace 15 años<sup>3</sup>. Asimismo, hemos demostrado la utilidad de nuestra estrategia para rastrear masivamente colecciones retrospectivas de aislados de MTB para determinar la presencia de cepas del linaje Beijing asociadas a brotes de gran magnitud<sup>4</sup>.

El verdadero reto en toda nueva propuesta de vigilancia epidemiológica es el de poder ofrecer una respuesta rápida en circunstancias de alerta epidemiológica. Es en esta línea en la que nos encontramos actualmente, ofreciendo estos nuevos ensayos para poder contar con herramientas moleculares coste efectivas y suficientemente plásticas como para adaptarse a la caracterización de brotes no suficientemente controlados en diferentes colectivos, tales como escuelas, centros de privación de libertad o colectivos marginales. Asimismo, más allá del entorno poblacional local, estas nuevas estrategias deberían de estar preparadas para dar una respuesta rápida en caso de la detección de la importación de una cepa de alto riesgo inédita en la población receptora. Recientemente hemos demostrado la factibilidad de activar un sistema precoz de identificación de casos secundarios en Almería tras la importación de sendos casos de TB pre-XDR y XDR procedentes de Rusia<sup>5</sup>.

De este modo, los últimos pasos en la evolución del modo de trabajo en nuestro grupo persiguen intentar transformar una situación de centralización de la vigilancia global de la transmisión de TB, en un nuevo sistema de trabajo en red, multinodal y descentralizado, constituido por los laboratorios de las poblaciones con problemas de transmisión no controlados, que serán dotados con ensayos moleculares diseñados para abordar la vigilancia *in situ* de sus propios retos epidemiológicos (Figura

**Figura 1. Resumen gráfico del fundamento en el que se basa nuestra propuesta (TRAP: tailored regional allele-specific PCR) para vigilar de modo dirigido la transmisión de cepas singulares de MTB mediante 1) el diseño de PCR específicas diseñadas a la carta a partir de los SNPs marcadores de cepa obtenidos de los datos de secuenciación de genoma completo de las cepas seleccionadas y 2) transferencia de los ensayos optimizados a los nodos locales implicados en la vigilancia de los eventos de transmisión que deben de ser controlados.**



1). Estos esfuerzos han conducido a la coordinación de una red de trabajo que incluye además de la implantación de esta nueva estrategia en Madrid, Almería, Barcelona y Asturias, la expansión a diferentes nodos en Europa (Italia), África (Marruecos, Guinea Ecuatorial, Camerún) y Latinoamérica (Perú, Panamá, Argentina), dentro del consorcio TRANS-TB-TRANS.

Financiación: Esta línea de trabajo ha recibido apoyo financiero de: ISCIII-FIS (PI15/01554; PI13/01207), cofinanciado por fondos FEDER de la EC "A way of making Europe". Fondation Merieux (DM/CL/cb15); Convocatoria de Proyectos de cooperación internacional del IISGM (I and II-COOP-INT 2015) y ERANET-LAC (TRANS-TB-TRANS, REF AC16/00057; ELAC2015/T080664).

## Bibliografía

- Walker TM, Ip CL, Harrell RH, *et al.* Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(2):137-46.
- Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, Comas I, Bouza E, García-de-Viedma D. Fast and low-cost decentralized surveillance of transmission of tuberculosis based on strain-specific PCRs tailored from whole genome sequencing data: a pilot study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):249.e1-9.
- Pérez-Lago L, Izco S, Herranz M, Tudó G, Carcelén M, Comas I, *et al.* A novel strategy based on genomics and specific PCR reveals how a multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strain became prevalent in Equatorial Guinea 15 years after its emergence. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):92-97.
- Pérez-Lago L, Herranz M, Comas I, Ruiz-Serrano MJ, López Roa P, Bouza E, *et al.* Ultrafast Assessment of the Presence of a High-Risk Mycobacterium tuberculosis Strain in a Population. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):779-81.
- Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, García S, Herranz M, Mokrousov I, Comas I, *et al.* Urgent Implementation in a Hospital Setting of a Strategy To Rule Out Secondary Cases Caused by Imported Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains at Diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):2969-2974.

# Brote de hepatitis A entre hombres que tienen sexo con hombres

Sandra Manzanares<sup>1</sup>, Rosa M. Pintó<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ASPB. Barcelona. <sup>2</sup>Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Sandra Manzanares

E-mail: smanzana@aspb.cat

## Antecedentes

El virus de la hepatitis A (VHA) es un tipo de virus ARN dividido en varios genotipos de los cuales el I, II y III infectan a los humanos. A su vez, estos se dividen en los subgenotipos IA, IB, IC, IIA, IIB, IIIA y IIIB. La ruta de transmisión habitual de la hepatitis A (HA) es la fecal oral a través de alimentos o agua contaminada y de transmisión persona a persona. La transmisión sexual se ha observado especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH), que presentan un riesgo elevado de infección por HA relacionado con determinadas prácticas sexuales. En la ciudad de Barcelona esto se ha traducido en aparición de brotes en este colectivo en los últimos años, desde 2003, entre los cuales había usuarios de saunas gay. A raíz de este brote, en 2004, se puso en marcha una campaña de ofrecimiento de la vacuna contra la HA y contra la hepatitis B dirigida al colectivo HSH, por parte de la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) en colaboración con las entidades comunitarias<sup>1</sup>. Posteriormente se añadió el ofrecimiento de las pruebas rápidas de VIH y sífilis, y desde 2015 también se ofrece la prueba rápida de la hepatitis C. Por otra parte, previamente en el año 1998 se había iniciado un programa piloto de vacunación dirigido a los niños de 12 años en Cataluña, y en el 2014 se pasó a vacunar a niños de 1 año.

En la actualidad hay un brote en curso de HA en HSH desde 2016, brote que también se ha observado en otros lugares de España, como en la Comunidad de Madrid o Andalucía, y de Europa, como Reino Unido, Berlín y Holanda<sup>2</sup>. La situación en Andalucía y la Comunidad de Madrid es especialmente preocupante, con 436 y 139 casos de HA en hombres adultos solamente en 2016 respectivamente.

El objetivo de este estudio es describir el brote de HA en HSH en la ciudad de Barcelona y caracterizar las cepas circulantes del virus en esta ciudad y que también están circulando en otras ciudades europeas donde también se han dado brotes entre HSH.

## Métodos

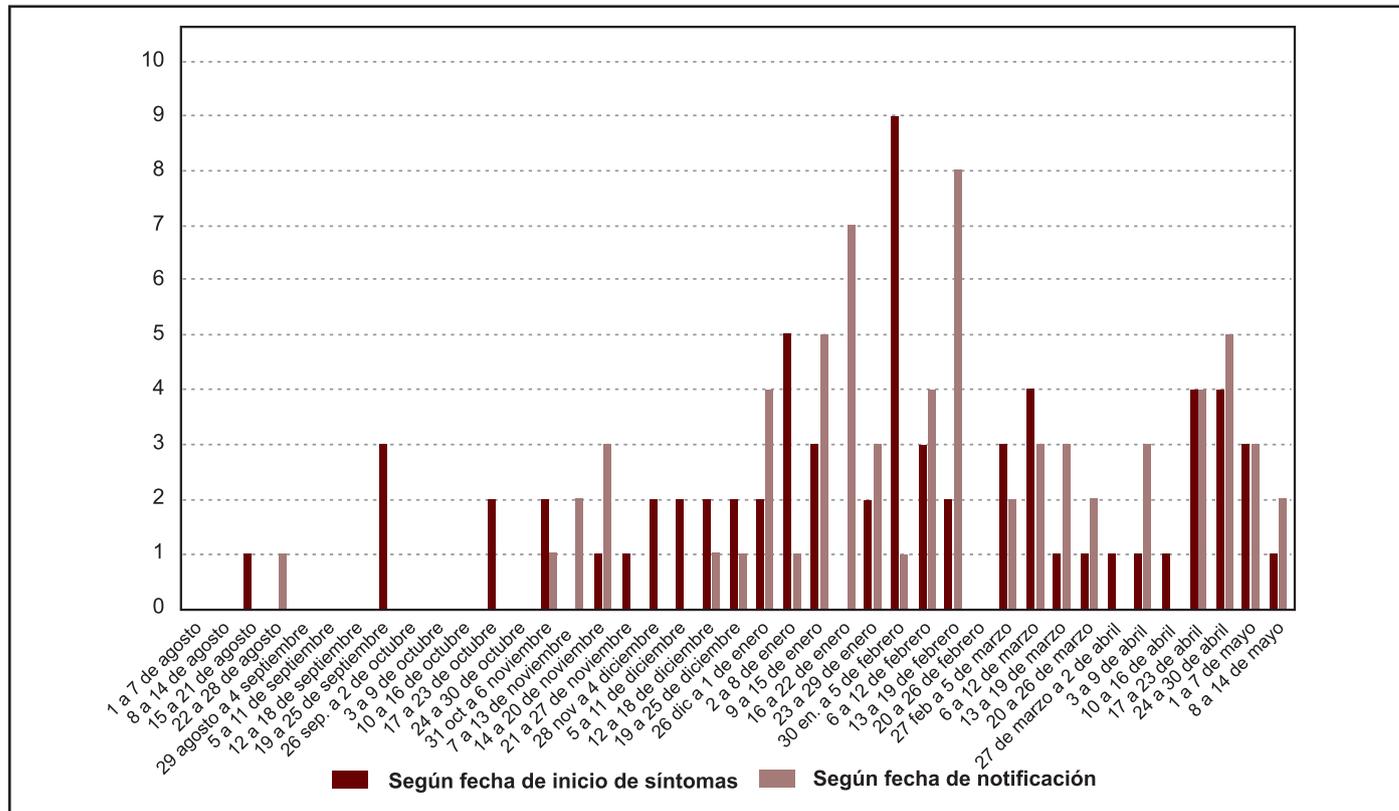
Se ha realizado un estudio descriptivo de los casos residentes en Barcelona de HA notificados al Servicio de Epidemiología de la ASPB. A estos se les pasa una encuesta epidemiológica de HA estándar sobre posibles exposiciones, tales como viajes a zonas endémicas de HA o contacto con niños menores de 3 años asistentes a guarderías. También se recoge el tipo de conducta sexual. Se ha definido como caso perteneciente al brote cualquier hombre que se identifique como HSH entre los casos declarados desde 2016, y se ha analizado hasta el 11 de mayo de 2017. Cuando hubo posibilidad se recuperaron muestras de suero de los casos y fueron enviadas al Laboratorio de Virus Entéricos de la Universidad de Barcelona, con el fin de analizar la secuencia de un fragmento de la región de unión VP1/2A, y hacer el estudio filogenético. Asimismo, se está pasando una nueva encuesta específica a una muestra de los casos que recoge información adicional sobre lugares de encuentro sexual, fiestas sexuales, uso de drogas relacionadas con el sexo y otras variables de interés (resultados aún no disponibles).

## Resultados

Durante todo el año 2015 hubo 9 declaraciones, de las cuales 4 fueron hombres. Sin embargo, desde agosto de 2016, cuando se detectó el primer caso en un HSH, se han declarado 106 casos confirmados de HA, de los cuales 96 (90,6%) son hombres. De estos, 87 (90,6%) son residentes en la ciudad de Barcelona y 84 son adultos, con una mediana de edad de 34,4 años (edad mínima: 19, edad máxima: 59). De estos hombres adultos, al menos 69 (82,1%) se identifican como HSH.

Entre estos hombres que se identifican como HSH, la mediana de edad es de 34,1 años (19 a 58), 14 (20,3%) viven con el VIH y 5 (7,2%) refieren estar vacunados contra la HA. Al menos

**Figura 1. Curva epidémica del número de casos de HA que refieren ser HSH en la ciudad de Barcelona, desde el 1 de agosto hasta la semana del 8 al 14 de mayo de 2017.**



en uno de estos casos vacunados se trata de una sola dosis post exposición. Dos tienen 2 dosis de vacuna A+B documentada, y en otros dos casos no se ha podido documentar. De estas 5 personas vacunadas, 3 tienen el VIH, siendo 11 (78,6%) los casos de HA que están infectados con el VIH que no están vacunados contra la HA. En cuanto al país de nacimiento, al menos 38 (55,1%) han nacido en España. La curva epidémica de casos de HA entre HSH muestra un aumento de los casos en enero y febrero, con un repunte menor en el mes de abril (Figura 1).

Se pudieron recuperar y analizar 25 muestras. La secuenciación mostró que todas las muestras pertenecen al genotipo I, subgenotipo IA. El análisis filogenético de las muestras analizadas distingue tres clusters diferentes, ligando casos de Barcelona a cepas previamente identificadas en Alemania, Reino Unido y Holanda. Cabe destacar que 17 (68%) de las muestras corresponden a la cepa VRD\_521\_2016 detectada en el Reino Unido en julio de 2016, y que esta cepa también se ha hallado en muestras de casos de Madrid y Andalucía. Otras 5 (20%) son idénticas a la cepa RIVM-HAV16-090 detectada en casos que habían atendido a la EuroPride de Ámsterdam de agosto de 2016. Otro caso tenía una cepa idéntica a la detectada en el brote de Berlín (V16-25801). Estas cepas también se han hallado en casos de Madrid y Andalucía.

## Conclusiones

Desde agosto se ha detectado un aumento inusual de casos de HA entre HSH en la ciudad de Barcelona, que concuerda con los brotes observados en otros lugares de España y Europa, habiéndose demostrado la relación mediante análisis a nivel molecular. Pese al aumento evidente de casos en HSH respecto a años anteriores en Barcelona las cifras distan mucho de los casos reportados en otras zonas del estado, habiendo podido influir tanto la vacunación contra la HA en niños desde 1998 como las campañas dirigidas al colectivo HSH.

## Bibliografía

1. Agència de Salut Pública de Barcelona. La salut a Barcelona 2010. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2011. Disponible en: [http://aspb.cat/quefem/docs/Informe\\_Salut\\_2010.pdf](http://aspb.cat/quefem/docs/Informe_Salut_2010.pdf)
2. ECDC. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-19-May-2017\\_UPDATE\\_2-HepatitisA-in-mostly-MSM.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-19-May-2017_UPDATE_2-HepatitisA-in-mostly-MSM.pdf)

# MESA III. Infecciones por vectores

**Moderadores:** **Tomás Montalvo.** *Servei de Vigilància i Control de Plagues Urbanes. ASPB. Barcelona.*  
**Miguel J. Martínez.** *Hospital Clínic.. Barcelona.*

## Enfermedad de Chagas aguda por transmisión oral en la Amazonia

**Tomas Maria Pérez-Porcuna<sup>1</sup>, Alessandra Queiroga Gonçalves<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Servei de Pediatria, CAP Vallldoreix, Unitat de Investigació Fundació Mútua Terrassa, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona. <sup>2</sup>ABS Tortosa-Oest, Institut Català de la Salut, Tortosa, Tarragona. <sup>3</sup>Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Tortosa, Tarragona.

Correspondencia:

Tomas Maria Pérez-Porcuna  
 tomas.perez.porcuna@gmail.com

### Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) es una zoonosis causada por el *Trypanosoma cruzi*. La infección por este parásito es habitual entre animales silvestres y transmitida de forma accidental a los humanos. La invasión de ecosistemas salvajes por parte de poblaciones humanas facilita su transmisión.

La enfermedad ocurre en América entre los paralelos 42°N 49°S desde el Sur de los Estados Unidos de América hasta el sur de Argentina y Chile. La transmisión puede realizarse por vía vectorial, sanguínea, vertical u oral.

El vector de la enfermedad es un triatómido, habiéndose descrito más de 140 especies diferentes con capacidad de transmisión. Los principales vectores son de los géneros *Panstrongylus*, *Rhodnius* y *Triatoma*. Hay más de 100 especies de mamíferos que actúan como reservorio del *T. cruzi* entre los cuales marsupiales, roedores y primates.

La Amazonia es una extensión de territorio selvático de 6 millones de kms<sup>2</sup> (similar a la extensión de toda la Europa Occidental) que comparten 9 países. La epidemiología de la enfermedad en esta región tiene algunas consideraciones diferenciales respecto a otros territorios siendo la vía de transmisión oral a través de alimentos contaminados especialmente relevante.

### Particularidades de la epidemiología de la enfermedad de Chagas en la Amazonia

En la Amazonia la EC es endémica. La epidemiología de la transmisión en la Amazonia difiere de las clásicas áreas endémicas, ya que los vectores no se encuentran domiciliados (con excepciones) y la transmisión no ocurre de forma continua, lo que implica una perspectiva de prevención y control distinta. La mayoría de casos son agudos y relacionados a la ingesta de alimentos contaminados aunque también hay formas crónicas relacionadas con las otras vías de transmisión y la inmigración de otras zonas endémicas.

En esta región, se produce un ciclo de transmisión con una amplia gama de vectores y reservorios silvestres que portan el agente etiológico, dada la diversidad de flora y fauna de la zona selvática. Se pueden definir varios procesos o factores por los cuales tanto vectores como reservorios entran en contacto con humanos en esta región. La mayoría relacionados con la ocupación de zonas selváticas vírgenes por poblaciones como la construcción de casas/comunidades en zonas rurales cerca de palmeras (Figura 1A), la deforestación para cultivo facilitando la proliferación de pequeños roedores y marsupiales, la introducción

Figura 1. A. Típica casa en área amazónica. B. Fruto del açai.



de la electricidad que favorece la aproximación de los vectores a los domicilios y la posible infestación de domicilios.

Tradicionalmente se había relacionado el riesgo de EC en la cuenca del río Negro (Brasil, Colombia, Venezuela), con actividades laborales en zonas de *piçava* (tipo de palmera local de cuyas fibras se hacen escobas). Aunque la mayor fuente de infección actualmente en la región está relacionada con la ingesta de zumos de frutos de la palmera, por ejemplo el Açai, contaminados con *T. cruzi* provocando brotes de EC aguda con elevada morbilidad y mortalidad. Dos mecanismos pueden explicar esta contaminación: al prepararse el zumo los triatómidos son prensados juntamente con la fruta contaminando el alimento y a través del contacto del alimento con secreciones de la glándulas odoríferas anales de animales infectados. Han sido descritos también casos por la ingestión de carne de caza silvestre poco cocinada. El zumo de Açai (Figura 1B) junto con el pescado y la carne de caza son la base nutricional en muchas de las comunidades del Amazonas. Los zumos suelen ser preparados en una única prensa por comunidad, por lo que la simple recomendación de evitar no puede ser una opción si se quieren evitar déficits nutricionales.

Estudios de epidemiología molecular realizados en el estado de Amazonas han reportado que los serotipos circulantes en ciclo selvático son los TcI, TcIII y TcIV, predominando el TcIV en los brotes de transmisión oral y el TcI en casos con formas crónicas.

En la Amazonia brasileña casos de EC por transmisión oral han sido descritos desde 1999. Según datos del Ministerio de Salud de Brasil, 87% de los 1000 casos de EC agudo registrados entre 2005 y 2010 en Brasil son procedentes de Estados constituyentes de la Amazonia. Al menos han sido descritas 49 micro-epidemias

y cientos de casos aislados. La mayoría de los anteriores casos estuvieron relacionados a la ingesta de zumo de açai. En Bolivia, en el año 2010, un brote fue registrado en el área amazónica, en la ciudad de Guayamerín (Beni) y afectó a 24 personas tras el consumo de zumo de majo.

Por este motivo en la primera década del siglo XXI se determinó que la EC era un problema de salud pública en la Amazonia y con el auspicio de Organización Panamericana de la Salud y los gobiernos de los diferentes países se inició el plan de prevención de la EC denominado AMCHA.

## Clínica de la EC por transmisión oral

La clínica de las formas EC por transmisión oral destaca por un periodo de latencia inferior a las de otras vías de transmisión (3-30 días) y a una mayor virulencia. Probablemente determinado por un mayor inóculo de parásitos y una mejor penetración de los parásitos a través de la mucosa gástrica. Modelos animales han apuntado que la mucosa gástrica presenta una respuesta inmunitaria local menos efectiva en la contención del parásito.

La infección por vía oral presenta manifestaciones clínicas agudas de mayor gravedad con elevada morbilidad y mortalidad. A pesar de poder presentar una gran diversidad de signos y síntomas clínicos, la fiebre prolongada es el principal signo del cuadro, presente en prácticamente el 90% de los casos. Puede observarse también sintomatología abdominal con dolor, hematemesis, melenas y sintomatología general inespecífica como postración, mialgias, cefalea, exantemas, linfadenopatías o hepato-esplenomegalia o más características como edema facial.

También puede observarse cuadros más específicos secundarios a la afectación cardiaca como arritmias, miocarditis y pericarditis aguda o secundarios a la afectación del sistema nervioso como la meningoencefalitis, todos ellos de gran gravedad.

## Diagnóstico de la EC por transmisión oral

En el diagnóstico de la EC por transmisión oral es fundamental valorar los antecedentes epidemiológicos pues se presentará habitualmente en micro-epidemias febriles en comunidades bien definidas. En individuos residentes o que han viajado a la Amazonia debe contemplarse en el diagnóstico diferencial otros cuadros febriles frecuentes en la región como la malaria, la fiebre tifoidea, hepatitis, fiebre amarilla y otras arbovirosis (como el Zika, Dengue y Chikungunya), hantaviriosis, leptospirosis y rickettsiosis.

Al respecto de las técnicas de laboratorio los métodos parasitológicos directos, aquellos que demuestran el parásito en sangre son fundamentales pues presentan una alta sensibilidad y permiten el diagnóstico precoz. En este sentido existe una iniciativa en Brasil con buenos resultados realizada por la *Fundação Oswaldo Cruz* y Médicos Sin Fronteras consistente en el entrenamiento para la detección de *T. cruzi* de técnicos de laboratorio expertos en malaria. La población está acostumbrada a acceder a estos técnicos y agentes de salud en casos de fiebre para el diagnóstico de la malaria. Este hecho probablemente ha colaborado en el aumento del reporte de brotes de EC oral agudo en Brasil.

El Xenodiagnóstico que consiste en la detección directa del parásito en un triatómido después de picar a un enfermo puede ser utilizada pero queda reservada para centros con infraestructura y experiencia en el uso de la técnica.

Respecto a los métodos de diagnóstico indirecto, existen diversos tipos de serología con antígenos parasitarios (la inmunofluorescencia indirecta -IFI-, la hemoaglutinación y el método inmunoenzimático -ELISA-) o con antígenos parasitarios recombinados (inmunocromatografía y el Western Blot). Pero debemos recordar que en las primeras fases con clínica aguda pueden

ser negativos y es recomendable repetirla a las 3 o 4 semanas para descartar la EC y siendo aconsejable el uso de dos técnicas diferentes.

La biología molecular puede tener un papel pero únicamente está presente en centros de referencia con elevados recursos.

## Tratamiento y prevención

El Benznidazol por vía oral durante 60 a 90 días continúa siendo el fármaco de elección adecuando sus dosis según peso y edad. El tratamiento alternativo será el Nifurtimox.

La EC aguda oral es una enfermedad prevenible y para ello es fundamental la educación de las comunidades locales en medidas referentes a la manipulación, procesamiento, almacenamiento y transporte de los frutos de palmera y sus subproductos así como en la adecuada cocción de la carne. Cabe destacar que el frío no previene la transmisión como si lo hace la pasteurización. De la misma forma el viajero deberá estar informado al respecto del consumo de los productos referidos.

## Bibliografía recomendada

- Barbosa M das GV, Ferreira JM, Arcanjo ARL, Santana RAG, Magalhães LKC, Magalhães LKC, et al. Chagas disease in the State of Amazonas: history, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48 Suppl 1:27-33.
- Coura JR. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions--a comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):277-82.
- Coura JR, Viñas PA, Junqueira AC. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(7):856-62.
- Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Orally-transmitted Chagas disease. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(3):125-31.
- Pinto AY das N, Valente SA, Valente V da C, Ferreira Junior AG, Coura JR. [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):602-14.

## Ecología de transmisión de virus West Nile y Zika en España: patrones de alimentación y variación espacio-temporal en poblaciones de mosquitos

Josué Martínez-de la Puente<sup>1,2</sup>, Martina Ferraguti<sup>1</sup>, Rafael Gutiérrez-López<sup>1</sup>, Santiago Ruiz<sup>1,2</sup>, Ramón Soriguer<sup>1,2</sup>, Jordi Figuerola<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Estación Biológica de Doñana (EBD-CSIC). Sevilla. <sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

### Correspondencia:

Josué Martínez de la Puente

E-mail: jmp@ebd.csic.es

Identificar los factores que determinan la dinámica de transmisión de patógenos por insectos vectores supone uno de los grandes retos de conocimiento en ecología, con evidentes implicaciones en salud pública y sanidad animal. Los mosquitos son uno de los principales vectores de patógenos, incluyendo los transmitidos entre humanos o de aquellos de origen zoonótico que, encontrando en la fauna silvestre o doméstica sus principales reservorios, pueden afectar, ocasionalmente, a especies de interés económico o a los seres humanos. En España destacan como zoonosis las enfermedades asociadas a la infección por el virus *West Nile* (también conocido como virus del Nilo Occidental) o los parásitos causantes de la *dirofilariasis*. Además, el cambio global está alterando el área de distribución de los patógenos y de sus potenciales vectores, creando nuevos escenarios epidemiológicos que pueden tener consecuencias para la salud pública. La reciente expansión del mosquito tigre *Aedes albopictus* ocupando la mayoría de los países europeos de la cuenca Mediterránea y, en particular, del Levante español, plantea nuevos retos epidemiológicos en este sentido. Esto es debido a que el mosquito tigre es un vector competente para la transmisión de patógenos que ya circulan en las áreas invadidas gracias a las poblaciones de mosquitos nativas presentes (como en el caso de la *Dirofilaria*), pero principalmente por ser competente para nuevos patógenos que pueden ser importados en la región. En España habría que prestar especial atención a patógenos como los virus del Zika, Chikungunya o Dengue, debido a que llegan frecuentemente casos importados de pacientes virémicos y, por tanto, susceptibles de infectar a los mosquitos al alimentarse de su sangre (González *et al.* 2017<sup>1</sup>).

Para identificar el riesgo relativo de cada especie de mosquito en la transmisión de grupos de patógenos (y si es el caso, proceder a su control), se hace necesario estudiar los procesos que afectan su dinámica de transmisión, abordando el estudio

de los factores que determinan la composición de la comunidad de vectores en el medio en términos de abundancia, riqueza y diversidad de las especies de mosquitos (Ferraguti *et al.* 2016a<sup>2</sup>). Además, se precisa conocer el comportamiento de selección de hospedadores de los que se alimentan estos insectos, lo que permitiría identificar las especies o individuos hospedadores y los potenciales patógenos con los que podrían interactuar (Martínez-de la Puente *et al.* 2016<sup>3</sup>). Finalmente, es esencial conocer la competencia de las especies de mosquitos implicadas en la transmisión de los diferentes patógenos (Gutiérrez-López *et al.* 2016<sup>4</sup>) o de las especies de vertebrados capaces de desarrollar la enfermedad (del Amo *et al.* 2014<sup>5</sup>). La integración de estos datos con los resultados de programas de vigilancia en poblaciones naturales que permitan identificar la prevalencia y diversidad de patógenos que infectan a los vectores y los hospedadores vertebrados en condiciones naturales (Ferraguti *et al.* 2016b<sup>6</sup>; Martínez-de la Puente *et al.* 2016<sup>3</sup>), favorecerá el desarrollo de modelos epidemiológicos realistas con los que estimar importantes aspectos como la probabilidad de que se produzcan brotes epidémicos en diferentes lugares o el riesgo de que se produzcan casos autóctonos a partir de los casos importados. En este sentido, las conclusiones obtenidas de estos estudios son de aplicación directa en el control de las enfermedades, ya sea por el control de las poblaciones de insectos vectores, mediante la gestión de la fauna silvestre o doméstica con la que interaccionan estos insectos o las alteraciones en las características del hábitat, lo que unido a los controles sanitarios de los pacientes, contribuye en gran medida a evitar o mitigar el impacto de los perjuicios que podrían producir dichos patógenos.

Para el estudio de la dinámica de transmisión de patógenos por insectos vectores se hace indispensable disponer de una visión ecosistémica (Figura 1), abordando su estudio con una perspectiva multidisciplinar que se enriquezca de aproximacio-

**Figura 1. Diagrama de aproximación de estudios propuesto incluyendo una visión ecosistémica en el que se señalan las principales implicaciones de las comunidades de hospedadores vertebrados y de vectores sobre la transmisión de patógenos en el medio. Identificando estas relaciones se pueden diseñar medidas de control para mitigar el impacto de los patógenos transmitidos por vectores considerándose el impacto directo de las características ambientales en las que se desarrollan.**



nes típicas de diferentes disciplinas desde Ecología y Ornitología a Virología y Parasitología o Epidemiología, entre otras. Lo que permite obtener una comprensión global de un proceso integral. Una aproximación, como el desarrollado en estos estudios, que se enmarca bajo una perspectiva conocida como Una salud (*One Health*, en su terminología anglosajona) que reconoce que la salud de las poblaciones humanas está inexorablemente conectada a la salud de los animales y del medio ambiente.

## Agradecimientos

Estos estudios han sido financiados por proyectos de excelencia de la Junta de Andalucía, proyectos de investigación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad y proyectos europeos.

## Bibliografía

1. González R, Montalvo T, Camprubí E, Fernández L, Millet JP, Peracho V, Gorrindo P, Avellanés I, Romero A, Caylà JA. Casos confirmados de Dengue, Chikungunya y Zika en Barcelona capital durante el período de 2014 al 2016. *Revista Española de Salud Pública*. 2017;91:e1-e12.
2. Ferraguti M, Martínez-de la Puente J, Roiz D, Ruiz S, Soriguer R, Figuerola J. Effects of landscape anthropization on mosquito community composition and abundance. *Scientific Reports*. 2016a; 6:29002.
3. Martínez-de la Puente J, Ferraguti M, Ruiz S, Roiz D, Soriguer RC, Figuerola J. *Culex pipiens* forms and urbanization: effects on blood feeding sources and transmission of avian Plasmodium. *Malaria Journal*. 2016;15:589.
4. Gutiérrez-López R, Martínez-de la Puente J, Gangoso L, Yan J, Soriguer RC, Figuerola J. Do mosquitoes transmit the avian malaria-like parasite *Haemoproteus*? An experimental test of vector competence using mosquito saliva. *Parasit Vectors*. 2016;9:60.
5. deAmo J, Llorente F, Pérez-Ramírez E, Soriguer RC, Figuerola J, Nowotny N, Jiménez-Clavero MA. Experimental infection of house sparrows (*Passer domesticus*) with West Nile virus strains of lineages 1 and 2. *Veterinary Microbiology*. 2014;172:542-7.
6. Ferraguti M, Martínez-de la Puente J, Soriguer R, Llorente F, Jiménez-Clavero MÁ, Figuerola J. West Nile virus-neutralizing antibodies in wild birds from southern Spain. *Epidemiology and Infection*. 2016b;144:1907-11.

## Entomología médica y zoonosis urbanas: una perspectiva emergente para la salud pública

**Rubén Bueno Marí**

Departamento de Investigación y Desarrollo (I+D), Laboratorios Lokímica. Valencia.

Correspondencia:

Rubén Bueno Marí

E-mail: rbueno@lokimica.es/ruben.bueno@uv.es

La entomología médica puede definirse como la disciplina que estudia los insectos, y también otros artrópodos, que tienen interés sanitario por su papel patógeno propio (reacciones alérgicas, invasión de tejidos, etc.) o por su rol vectorial en la

diseminación de otros agentes patógenos de tipo microbiano (protozoos, virus, bacterias, etc.) que pueden provocar diversas enfermedades (malaria, dengue, borreliosis, etc.). En el caso de los vectores, sin duda los que protagonizan la problemática más

difícil de abordar, el desarrollo evolutivo de las relaciones entre el artrópodo vector, el vertebrado hospedador y el microorganismo patógeno tiene varios aspectos reseñables. Los artrópodos surgen hace unos 400 millones de años, al igual que los primeros vertebrados terrestres hacia el Devónico, y con el inicio de las dietas hematófagas comienza a configurarse una estrecha relación entre diferentes artrópodos que buscan sangre para alimentarse y reproducirse con éxito, y diversos microorganismos que requieren de su llegada a ciertos tejidos y células también para persistir. De este modo, artrópodos y microorganismos emprenden juntos un viaje co-evolutivo de millones de años que es lo que explica el nivel de especificidad y detalle que tienen algunos de los ciclos de transmisión vectorial de las enfermedades que hoy conocemos. Este ectoparasitismo que protagonizan los artrópodos hematófagos al ingerir sangre de hospedadores vertebrados, probablemente se originó y especializó en refugios de estos últimos como madrigueras o nidos, y en el caso del ser humano también más adelante en el tiempo al instalar sus moradas en el interior de cuevas y otros lugares de cobijo semipermanente. En este comienzo de co-evolución también entre vectores y el hombre, denominado sinantropía vectorial, se marca el inicio de lo que hoy denominamos entomología urbana y que no es más que el resultado de una excepcional adaptación de los insectos a desarrollarse junto al hombre aprovechando los microhábitats que nosotros dejamos disponibles en nuestro principal ecosistema de despliegue vital, que es la ciudad.

Hoy en día, hablar de entomología urbana y zoonosis emergentes es hacer referencia a la perspectiva global de los mosquitos aedinos invasores, entre ellos a destacar el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*, y de virosis como el dengue, zika o chikungunya, es también fomentar una llamada de atención a la expansión de parasitosis como la leishmaniosis y proliferación de dípteros flebótomos en ambientes urbanos y periurbanos en prácticamente cualquier territorio de clima tropical y templado del planeta, e incluso comenzar a divulgar la creciente incidencia de garrapatas y enfermedades bacterianas y víricas asociadas que tradicionalmente se venían vinculando a zonas forestales y ambientes de ganadería, pero que cada vez tienen una ocurrencia mayor en parques y jardines urbanos y domésticos.

El dengue es sin duda la arbovirosis de mayor expansión mundial, endémica ya en todos los continentes a excepción hoy en día en Europa (a pesar de que lo fue en el pasado en zonas del sur y el riesgo actual de reemergencia es elevado en algunos territorios) y que, debido al comportamiento sinantrópico de sus mosquitos vectores, es también la que más incidencia tiene a nivel urbano<sup>1</sup>. La leishmaniosis podemos calificarla en realidad como un conglomerado de diferentes enfermedades por su com-

plejidad y diversidad: más de 90 especies de flebótomos pueden participar en la transmisión, unas 20 especies de *Leishmania* están detrás de la enfermedad, los reservorios pueden ser muchas especies de vertebrados diferentes y además la clínica, a pesar de que hay 3 formas clásicas (cutánea, visceral y mucocutánea), también es extremadamente diversa en cuanto a los síntomas que provoca<sup>2</sup>. Sea como fuere, la combinación de los cambios de clima, modificación de hábitats y crecimientos urbanísticos sin planificación de posibles consecuencias eco-epidemiológicas para la población, está provocando que la actividad de flebótomos sea cada vez más elevada en nuestras ciudades y los casos de leishmaniosis se hayan incrementado notablemente, sin ir más lejos, en países de la Cuenca Mediterránea. Respecto a las garrapatas, países como Holanda han comenzado recientemente a reportar los porcentajes de picaduras en humanos en ambientes urbanos o silvestres. Según estas informaciones, una de cada 5 picaduras se produce en ámbitos urbanos, lo que viene a suponer cerca de 300.000 episodios de picaduras anualmente, la mayoría asociados a momentos de reposo o esparcimiento en bosques y parques urbanos, y cerca de un tercio de los mismos en sus propios jardines domésticos<sup>3</sup>. Sin duda, debido al elevado interés de las garrapatas en la diseminación de patógenos, son datos a tener en cuenta desde el punto de vista de la prevención de enfermedades de transmisión vectorial.

Más allá de los artrópodos hematófagos, existen gran cantidad de insectos en nuestro entorno urbano que, no por ser más conocidos y estar más acostumbrados a su presencia, dejan de ser un problema que puede ser relevante para la salud pública, como es el caso por ejemplo de las moscas o las cucarachas, cuyo rol vectorial en la dispersión de agentes patógenos también está ampliamente contrastado en la literatura científica. La incidencia de estos vectores en los últimos años está sujeta en muchos casos a cambios climáticos<sup>4</sup>, y el control de este amplio abanico de organismos nocivos no es sencillo y genérico, sino que es complejo y diferencial según el organismo diana al que nos dirijamos y el contexto en el que nos encontremos<sup>5</sup>. En cualquier caso, la vigilancia y control de estos vectores es actualmente una de las mayores prioridades para la salud pública.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnoses, Treatment, Prevention and Control. New Edition. Geneva, Switzerland: WHO; 2009
2. World Health Organization. Leishmaniasis: Fact sheet April 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017: Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>

3. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Technical report tick bites. Bilthoven, The Netherlands Disponible en: [http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Common\\_and\\_Present/Newsmessages/2017/Every\\_year\\_300\\_000\\_tick\\_bites\\_in\\_urban\\_areas](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present/Newsmessages/2017/Every_year_300_000_tick_bites_in_urban_areas)
4. Iriso Calle A, Bueno Marí R, De las Heras E, Lucientes J, Molina R. Cambio climático en España y su influencia en las enfermedades de transmisión vectorial. *Rev. Salud Ambient.* 2017 (en prensa).
5. Bueno Marí, R. Vigilancia y control vectorial. *Rev Enf Emerg* 2016;15 (3):113-4.

## Brote importado de Leishmaniasis por *L. major*, en contexto de aumento de la incidencia regional

Juan B Bellido-Blasco<sup>1,5</sup>, María Gil-Fortuño<sup>2</sup>, José Luís Juan-Bañón<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> Angels Romeu-García<sup>1</sup>, Noemí Meseguer<sup>1</sup>, Ana Vizcaíno<sup>1</sup>, Lourdes Safont<sup>1</sup>, Ana Pitarch<sup>4</sup>, Laura Mahiques<sup>4</sup>, Gerard Pitarch<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Castellón. <sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital General Universitario de Castellón. <sup>3</sup>Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI). <sup>4</sup>Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Castellón. <sup>5</sup>Centros de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

### Correspondencia:

Juan B. Bellido

E-mail: bellido\_jua@gva.es

El día 22 de febrero de 2017 se recibió a través del AVE (SIA) la notificación de un caso de Leishmaniasis cutánea que sufría un paciente de Alcora, un varón de 38 años de origen marroquí. La notificación procedía de la Dra. A, dermatóloga del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS). El apellido del caso era coincidente con otro notificado en la semana 51 de 2016, una niña de 4 años con el mismo domicilio asistida por el Dr. B, del mismo servicio. Examinados los datos, se verificó que ambos pertenecían a la misma familia, afincada en Alcora. Seguidamente se contactó con el paciente y se concertó una visita para completar la información epidemiológica, que se llevó a cabo el 28 de febrero en su domicilio de Alcora. Un epidemiólogo de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón se entrevistó con los casos y recogió completó las encuestas epidemiológicas.

Se da la circunstancia de que en este año (2017), había habido otro caso de Leishmaniasis cutánea también en Alcora: un niño de 3 años, nacido en España de familia de origen también marroquí. Este caso fue notificado por otra dermatóloga distinta, la Dra. C. Todos los casos habían sido confirmados mediante pruebas de laboratorio (PCR) sobre muestras cutáneas en el Laboratorio de Microbiología del HGUCS. Ante estos hechos, y atendiendo a que en Marruecos coexisten dos formas de Leishmaniasis cutánea, la antroponótica (LCA) y la zoonótica (LCZ) causadas por *L. tropica* y *L. major*, respectivamente<sup>1</sup>, se solicitó la identificación de la especie de *Leishmania*, cosa que fue realizada en el Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI).

## Resultados

Se han identificado tres casos confirmados de Leishmaniasis cutánea vinculados por el antecedente epidemiológico de viaje reciente a Marruecos, en agosto, con estancia en la población de Touroug, en el interior de ese país. Dos casos pertenecen a la misma familia (casos 1 y 2, padre e hija) y otro a una familia distinta (caso 3). Los rasgos principales se sintetizan en la Tabla 1. La visita médica al primer caso acompañada del diagnóstico, indujo a que los otros casos acudieran a su médico de cabecera, que los remitió al dermatólogo.

Los casos presentaron lesiones de aspecto nodular, costrosas y con bordes sobreelevados. El inicio de síntomas ocurrió entre el 12 de septiembre y el 4 de diciembre, entre 2 y 14 semanas después del regreso del viaje estival a Marruecos. La familia de los casos 1 y 2 la componen cuatro miembros: madre, padre y dos hijas de 9 y 4 años. En la entrevista personal realizada en su domicilio manifestaron que a su entender la enfermedad fue contraída durante la estancia en el mes de agosto en Touroug. Este es un pequeño pueblo cercano a la ciudad Errachidia, donde es una dolencia endémica, frecuente y conocida por la población, tal como relataron los casos. Incluso la atribuyen a un pequeño roedor que habita en la zona. Eso, en cierta manera, explica la demora en solicitar asistencia médica, pues allí se convive con la Leishmaniasis cutánea y se acepta como dolencia común que tiende en muchas ocasiones a la curación dejando una cicatriz

Tabla 1. Rasgos principales de los casos pertenecientes al brote.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	38 años (padre de caso 2)	4 años (hija de caso 1)	3 años (amigo de familia de casos 1 y 2)
Sexo	masculino	femenino	masculino
Inicio de síntomas	12-9-2016	1-10-2016	4-12-2016
Visita médica y diagnóstico	22-2-2017 22-2-2017	26-11-2016 22-12-2016	4-1-2017 13-2-2017
Notificación a Epidemiología	22-2-2017 Dra. A	22-12-2016 Dr. B	13-2-2017 Dra. C
Número de lesiones	3	2	1
Localización clínica	Pie, pliegue glúteo	Muslo y pierna	Pierna
Tratamiento	Infiltraciones perilesionales con Glucantime®		
Laboratorio	Visualización PCR +	PCR +	PCR +
Especie	<i>L. major</i> (8-3-2017)	Sin determinar	<i>L. major</i> (22-3-2017)
Antecedentes de viaje	Viaje a Marruecos en agosto de 2016. A Touroug, cerca de Errachidia		
Evolución	Mejoría - curación		

residual más o menos aparente. Así, pudimos constatar que la hija mayor, de 9 años de edad, también padeció Leishmaniasis cutánea hace varios años (no fue posible precisarlo bien) y presentaba lesiones residuales epitelizadas en la cara (mejilla izquierda y mentón). Así, el 75% de esta familia (3 de 4) la ha sufrido la enfermedad, lo que da una idea del riesgo de sufrir leishmaniasis tras los viajes a zonas hiperendémicas. Para el tratamiento se administraron infiltraciones intralesionales de Glucantime®, con mejoría en todos ellos.

El análisis realizado en el IVAMI mediante amplificación enzimática de ADN utilizando los oligonucleótidos iniciadores (*primers*) específicos de *Leishmania* spp. por *PCR nested* y posterior secuenciación, correspondió a la especie *Leishmania major*.

## Discusión y conclusiones

Se ha detectado un brote importado de Leishmaniasis cutánea producida por *L. major*, la especie responsable de la forma zoonótica de esta enfermedad en Marruecos. El brote ha afectado algunos miembros del colectivo de inmigrantes marroquíes residente en Alcora, sin que podamos ofrecer una tasa de ataque exacta al desconocer la población expuesta. Dado el modo en que fueron diagnosticados los casos (dos de ellos acudieron

al médico en parte inducidos por el conocimiento del primer caso diagnosticado) y la importancia relativa que le dan a esta enfermedad, es posible que haya habido más casos que pasaran desapercibidos. La Leishmaniasis es endémica en Marruecos desde hace muchos años<sup>1,2</sup>. Las formas cutáneas constituyen el 97% de los casos, y de éstas, el 39% son LCZ<sup>3</sup>. El reservorio conocido es un roedor, *Meriones shawi grandis*, que posiblemente sea el aludido por los casos entrevistados; el vector es *Phlebotomus papatasi*<sup>3,4</sup>, una de las especies, por cierto, identificada en Alcora en el año 1990 por personal de esta Sección de Epidemiología<sup>5</sup>. Sin embargo, no se acepta la transmisión persona-persona de *L. major*, cosa que no ocurre con *L. tropica*, causante de la forma antroponótica en Marruecos, y que es transmitida por *P. sergenti*. Esta especie de flebotomo también identificado en el estudio local referido, precisamente en Araya, una localidad cercana a Alcora. Las Leishmaniasis visceral y cutánea producidas por la especie predominante en España, *L. infantum*, es excepcional en Marruecos, pero se han identificado algunos casos en el norte del país; se acepta que el reservorio canino y la transmisión por *P. ariasi* y otros (*P. perniciosus?*) completan la cadena epidemiológica en esta especie de *Leishmania*<sup>2</sup>.

Este ha sido un brote importado detectado mediante vigilancia epidemiológica mixta (pasiva y activa) que se enmarca en una

tendencia ascendente de la Leishmaniasis autóctona en el área del Centro de Salud Pública de Castellón, donde se registraron 19 casos en 2016 (tasa de  $4 \times 10^5$  h), el máximo histórico desde 1982. Esta tendencia se halla en consonancia con la observada a nivel regional en el conjunto de la Comunidad Valenciana. Según los datos del sistema de Vigilancia Epidemiológico, en nuestra comunidad se está observando un incremento muy acusado en los últimos 3-4 años, y se ha pasado de un promedio en torno a 25 casos anuales entre 2004 y 2010, a los 148 casos en 2016, con especial concentración de casos en algunos Departamentos de Salud (Fuente: Informe Anual del Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico). UN factor como el cambio climático bien pudiera haber traído un incremento de la densidad y una prolongación del periodo de actividad de los flebotomos de nuestra área, en presencia del reservorio y, quizá, cambios urbanísticos acaecidos en los últimos años.

## Recomendaciones

Los resultados obtenidos en el estudio de este brote justifican la determinación de la especie de *Leishmania* por lo menos en los casos importados de zonas endémicas en las que coexisten varias especies de este parásito que presentan distintos modos de transmisión (reservorio y vector).

Es conveniente reforzar la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad y tomarla en consideración en el seno de las activi-

dades de vigilancia y control entomológico que se desarrollan relacionadas con enfermedades transmitidas por vectores.

Todo ello en coordinación con las actividades relativas a saneamiento ambiental e investigación y control de posibles reservorios para cada tipo de *Leishmania*.

## Agradecimientos

A los pacientes, especialmente a familia entrevistada, por su colaboración y amabilidad durante la investigación epidemiológica sobre el terreno.

## Bibliografía

1. Rhajoui M, Nasereddin A, Fellah. *et al.* Clinico-epidemiologic profile of cutaneous leishmaniasis, Morocco. *EID.* 2007;13:1358-60
2. Kahime K, Boussaa S, Bounoua L, *et al.* Leishmaniasis in Morocco: diseases and vectors. *Asia Pac J Trop Dis.* 2014;4 (suppl 2):S530-S540.
3. Kahime K, Boussaa S, Laamrani A, *et al.* Epidemiological study on acute Leishmaniasis en Morocco. *JOAD.* 2016;5:41-5
4. Tlamçano Z and Er-Rami M. The current status of cutaneous Leishmaniasis in Morocco. *Turkiye Parazitol Derg.* 2014;38:5-8
5. Arnedo-Pena A, Bellido-Blasco JB, González-Morán F, *et al.* Leishmaniasis en Castellón: Un estudio epidemiológico de los casos humanos, el vector y el reservorio canino. *Rev Sanid Hig Publica.* 1994;68:481-91.

## Ponencia de clausura

**Moderador:** Josep M. Miró. Hospital Clínic.. Barcelona.

# Enfermedades transmitidas por garrapatas. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

**José A. Oteo**

Departamento de Enfermedades Infecciosas. Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores.  
Hospital San Pedro – Centro de Investigación Biomédica de La Rioja.

Correspondencia:

José A. Oteo

E-mail: jaoteo@riojasalud.es

Las garrapatas duras (Acari: Ixodoidea) son artrópodos hematófagos que transmiten un amplio y creciente espectro de enfermedades infecciosas y no infecciosas. En España, hasta agosto de 2016, se habían descrito la fiebre botonosa o exantemática mediterránea provocada por *Rickettsia conorii*, y cuadros similares provocados por otras especies de *Rickettsia*, como *Rickettsia monacensis*, *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, *Rickettsia massiliae*, y *Rickettsia aeschlimanni*. Con excepción de *R. monacensis*, transmitida por *Ixodes ricinus*, los vectores principales de estas rickettsias son las garrapatas del complejo *Rhipicephalus sanguineus* (conocidas vulgarmente como garrapatas del perro). Otras rickettsias transmitidas por garrapatas (*Rickettsia slovacica*, *Rickettsia rioja* y *Rickettsia raoultii*) son las que provocan el denominado DEBONEL o TIBOLA que son los acrónimos de *Dermacentor-borne-Necrosis-Erythema-Lymphadenopathy* o *Tick-borne-Lymphadenopathy*, principales signos clínicos de este síndrome<sup>1</sup>. Estas afecciones están presentes en toda la Península Ibérica debido a la amplia extensión de sus vectores. En la mitad norte de España es frecuente la infección por *Borrelia burgdorferi* s.l. (Enf. de Lyme) que es transmitida por la garrapata *I. ricinus*. Esta garrapata no solo transmite la e. de Lyme, también transmite la babesiosis humana (*Babesia divergens* y *Babesia microtii*) y la anaplasmosis humana (*Anaplasma phagocytophilum*) de las que hay descritos casos puntuales en nuestro medio. Otros agentes infecciosos como “*C. Neoehrlichia mikurensis*” y *Borrelia miyamotoi*, también están presentes en *I. ricinus* recogidos en La Rioja, aunque hasta el momento no se han comunicado casos

en humanos. Puntualmente se han descrito en España casos humanos de tularemia transmitida por garrapatas (*Dermacentor spp.*). Las garrapatas también pueden provocar parálisis neurotóxica (neurotoxinas que bloquean el impulso nervioso) y son responsables de reacciones alérgicas que van desde pápulas pruriginosas a cuadros de anafilaxia.

Con este variado espectro de enfermedades transmitidas por garrapatas, y teniendo en cuenta que el vector de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la garrapata *Hyalomma marginatum*, se encuentra ampliamente distribuida por toda la Península Ibérica y pica frecuentemente a personas, en 2010 se inició un estudio de recogida de garrapatas del género *Hyalomma* de animales en explotación ganadera (vacas) y de aves en la Rioja y ciervos en la provincia de Cáceres. Las pruebas de biología molecular empleadas (PCR y secuenciación) demostraron la presencia de este virus en garrapatas *Hyalomma lusitanicum* recogidas sobre ciervos en Cáceres. El subtipo de virus detectado fue el tipo 3 o africano, y no el subtipo de los Balcanes que es el que circula en Europa<sup>2</sup>. Al no haberse detectado previamente casos humanos había que contestar algunas preguntas. ¿Llevaba el virus circulando mucho tiempo? ¿Cómo había llegado a la Península Ibérica? Para dar respuestas realizamos diferentes trabajos como la recogida de más garrapatas del género *Hyalomma* en otras zonas de España y un estudio serológico en pacientes picados por garrapatas y expuestos a garrapatas, en la zona en las que se había detectado la presencia del virus. El resultado de ambos trabajos fue negativo. Esto confirmaba que el virus llevaba poco tiempo circulando<sup>3</sup>.

Tabla 1. Enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas en Europa.

Borrelia spp.	Rickettsia spp.	Otras	Virus
<i>B. burgdorferi</i> sl.	<i>R. conorii</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	TBE
<i>B. recurrentis</i>	<i>R. helvetica</i>	<i>Francisella tularensis</i>	FHCC
<i>B. miyamotoi</i>	<i>R. massiliae</i>	" <i>C. Neoehrlichia mikurensis</i> "	
	<i>R. sibirica sibirica</i>	<i>Babesia divergens</i>	
	<i>R. sibirica mongolitimonae</i>	<i>Babesia microtii</i>	
	<i>R. monacensis</i>		
	<i>R. aeschlimanni</i>		
	<i>R. slovacca</i>		
	" <i>C. R. rioja</i> "		
	<i>R. raoultii</i>		

Figura 1. *Hyalomma* spp.

¿Cómo había llegado el virus? Las aves migratorias son parasitadas por garrapatas y sabemos que pueden actuar como dispersoras de las mismas y de los agentes que vehiculan. Tuvimos la oportunidad de estudiar garrapatas *Hy. marginatum* sobre aves con capacidad de llegar a la Península Ibérica en Marruecos (Zuala) y encontramos la presencia del virus en las mismas. El genotipo era similar al encontrado en los *Hy. lusitanicum* de la provincia de Cáceres<sup>4</sup>. Era cuestión de tiempo de que apareciera algún caso en humanos.

El día 1 de septiembre se confirmaron los 2 primeros casos de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España. El caso índice era un hombre que había sido picado por una garrapata en una zona rural de Ávila, y que falleció por las complicaciones hemorrágicas y fallo hepático provocadas por el virus a finales de agosto. El segundo caso, correspondió a una enfermera que había cuidado al paciente índice en la Unidad de Cuidados Intensivos (transmisión nosocomial). El tipo de virus que provocó

estas infecciones era similar al encontrado en las garrapatas de Cáceres. Posteriormente a estos hechos se han estudiado miles de garrapatas en zonas ganaderas de alrededor de donde se produjo la picadura del paciente índice, y se ha encontrado que las garrapatas *Hy. lusitanicum* están infectadas en alrededor del 3% de los ejemplares estudiados procedentes de animales silvestres (sobre todo ciervos). Ninguna de las garrapatas recogidas sobre animales en explotación ganadera han resultado infectadas<sup>5</sup>.

*Hy. marginatum* está ampliamente extendido (excepto cornisa cantábrica) y es una garrapata que pica frecuentemente a personas. *Hy. lusitanicum*, pica con menos frecuencia a humanos (menos riesgo) y está ampliamente distribuido en la zona centro y sur de España.

En resumen, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo está circulando en España en garrapatas del género *Hyalomma* (*Hy. lusitanicum* y probablemente *Hy. marginatum*), y aunque el riesgo de infección en humanos parece bajo, debemos estar alerta y sospechar la posible infección en humanos en un ambiente epidemiológico adecuado. Solo el desarrollo de una cultura que nos proteja de las picaduras de garrapata, la realización de un diagnóstico precoz y la instauración de las medidas terapéuticas y de aislamiento oportunas pueden evitar males mayores.

## Bibliografía

1. Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect.* 2015; 17:834-8.
2. Estrada-Peña A, Palomar AM, Santibáñez P, Sánchez N, Habela MA, Portillo A, Romero L, Oteo JA. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18:179-80.
3. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Muñoz-Sanz A, Márquez FJ, Romero L, Eiros JM, Oteo JA. Molecular (ticks) and

- serological (humans) study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the Iberian Peninsula, 2013-2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 doi: 10.1016/j.eimc.2017.01.009. [Epub ahead of print]
4. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez P, Mazuelas D, Arizaga J, Crespo A, Gutiérrez Ó, Cuadrado JF, Oteo JA. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks from migratory birds, Morocco. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19:260-3.
  5. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión del virus de fiebre hemorrágica de crimea-congo (fhcc) en España. Abril 2017.
  6. [https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea\\_Congo/docs/ACTUALIZACION\\_ER\\_FHCC\\_20.04.2017.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/ACTUALIZACION_ER_FHCC_20.04.2017.pdf)

# 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.

## Revisiones históricas

Trabajo donde se realiza una reseña con carácter histórico de una enfermedad reemergente, tanto del estudio de los conocimientos hasta su práctica médica a lo largo del tiempo.

## Información

Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Recensiones 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.



## VII Jornada de Enfermedades Emergentes

Organizado por



Entidades participantes

