

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 17 NÚMERO 2 / 2018 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

La Pandemia de gripe de 1918. Una incógnita 100 años después
Tomàs Pumarola, Andrés Antón

Original

Envejecimiento de los pacientes hospitalizados por neumonía en un hospital general
José M. Ramos-Rincón, Antonio Amo-Lozano, Héctor Pinargote-Celorio, Joaquín Portilla-Sogorb

Chancroid – a rare sexually transmitted infection in EU/EEA. Attention still needed when treating certain vulnerable groups
Ninnie Abrahamsson, Otilia Mårdh, Andrew J. Amato-Gauci

VIII 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.
Balmes 209. 3º 2ª
Tel: 932 15 90 34
Fax: 934 87 40 64
08006 Barcelona

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECs

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

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *Barcelona*

Luis Anibarro García. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

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 Mª 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)*

Mª 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

La Pandemia de gripe de 1918. Una incógnita 100 años después
The Influenza Pandemic of 1918. An unknown 100 years later

Tomàs Pumarola, Andrés Antón63

Originales

Envejecimiento de los pacientes hospitalizados por neumonía en un hospital general
Aging of hospitalized patients because of pneumonia in a general hospital

José M. Ramos-Rincón, Antonio Amo-Lozano, Héctor Pinargote-Celorio, Joaquín Portilla-Sogorb67

Chancroid – a rare sexually transmitted infection in EU/EEA. Attention still needed when treating certain vulnerable groups

El cancroide – una infección de transmisión sexual rara en EU/EEA. Todavía necesita atención cuando se tratan ciertos grupos vulnerables

Ninnie Abrahamsson, Otilia Mårdh, Andrew J. Amato-Gauci71

VIII Jornada de Enfermedades Emergentes

Resúmenes de ponencias. *Summaries of the presentations*81

Normas de publicación 103

La Pandemia de gripe de 1918. Una incógnita 100 años después

The Influenza Pandemic of 1918. An unknown 100 years later

Tomàs Pumarola, Andrés Antón

Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

El virus de la gripe A ha sido y continúa siendo una constante amenaza de pandemias con un elevado nivel de riesgo poblacional. Probablemente, la peor de todas ellas tuvo lugar en 1918, la mal llamada pandemia de gripe española, en la que un nuevo virus de la gripe A(H1N1) se propagó rápidamente en tres olas pandémicas entre 1918-1919 y mató a más de 50 millones de personas, una cifra superior al número de muertes asociadas con la Primera Guerra Mundial. Un siglo después, la gripe española es un claro recordatorio del impacto en la salud pública que este patógeno sigue ejerciendo sobre la población mundial.

Entender lo que realmente ocurrió continúa siendo un importante motivo de investigación y discusión científica. ¿Cuándo y dónde se originó?; ¿por qué la diferencia de mortalidad en las tres olas pandémicas?; ¿cuál fue el origen del virus pandémico y las bases biológicas de su elevada patogenicidad? y finalmente ¿cuáles fueron las causas de la mayor mortalidad en adultos jóvenes?. Todas ellas son preguntas que deberíamos ser capaces de responder para asegurar un mayor nivel de preparación frente a futuras pandemias.

La primera guerra mundial, que finalizó en noviembre de 1918, tuvo un impacto significativo en la forma en que el virus se propagó a nivel mundial, influyendo incluso en el nombre, pandemia de gripe española. Si bien el país se vio gravemente afectado¹, no lo fue más que otros y ni el virus ni la pandemia se originaron en España, que al permanecer neutral durante el conflicto informó libremente de la gripe, sin control ni censura, contrariamente a lo que hicieron los países en guerra. Aparentemente, el virus de la gripe A(H1N1), causante de la pandemia, se extendió inicialmente a través de los campamentos militares en los EE.UU.. Sin embargo, los datos históricos y epidemiológicos

recogidos no son suficientes para identificar el origen geográfico del virus, y los análisis filogenéticos del genoma viral no han conseguido ubicar al virus en ningún contexto geográfico^{2,3}. Se ha sugerido, que los genes que codificaban las proteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) del virus de 1918, procedían del reservorio aviar poco antes del inicio de la pandemia y que el virus precursor no había circulado ampliamente entre la población humana y porcina en las décadas anteriores^{4,5}. Contrariamente, otros autores apuntan al origen del virus a partir de fenómenos de reagrupamiento genético entre virus humanos y porcinos en las décadas anteriores a 1918⁶. Un trabajo reciente⁷ indicaría que el virus surgió a través del reagrupamiento genético entre un linaje preexistente de un virus de la gripe A (H1) humana y un virus aviar. En este sentido, datos filogenéticos, seroarqueológicos y epidemiológicos⁸⁻¹⁰ indican que, durante la pandemia de 1918, aquellos nacidos antes de 1880 tuvieron un cierto nivel de protección, probablemente debido a la circulación de una HA humana similar durante las dos primeras décadas del siglo XIX.

Actualmente, existe un cierto consenso en que este virus no fue una introducción directa de un virus aviar en humanos, sino que varios eventos de reagrupación entre virus humanos, porcinos y aviares tuvieron lugar durante los años previos a la pandemia^{6,11}. Es evidente la dificultad de demostrar el origen del virus de 1918 sin la obtención de las cepas virales que circularon previamente, tanto en la población humana como animal. En definitiva, su origen continúa siendo desconocido.

La gripe de 1918 fue excepcionalmente severa. Se estima que se infectó un tercio de la población mundial¹² y las tasas de letalidad fueron superiores al 2.5%, en comparación con las

inferiores al 0,1% que se han producido en otras pandemias de gripe¹³. La pandemia se extendió a lo largo de 3 olas distintas, primavera 1918, otoño del mismo año e invierno 1918-19. Durante la segunda ola se produjo el mayor número de casos y el 64% de la mortalidad, en comparación al 24% durante la tercera y al 10% durante la primera¹⁴. Es razonable pensar que la menor mortalidad en la tercera ola fue una consecuencia de los niveles de protección adquiridos en la población, a consecuencia de la elevada tasa de infección durante la segunda ola. Pero, no explica las diferencias entre la primera y la segunda. El virus podría haber mutado y escapar a la inmunidad poblacional desarrollada durante la primera ola. Sin embargo, este fenómeno, que debería haberse producido simultáneamente en todo el mundo, necesitaría de un tiempo, en principio, muy superior al que separó a ambas olas. La razón continúa estando sin resolver. Debido a que las únicas muestras de virus pandémico proceden prácticamente tan sólo de pacientes de la segunda ola¹⁵, no se puede asegurar si las tres olas fueron causadas por el mismo virus o variantes antigénicas de éste.

Una característica clave de la pandemia de 1918 fue la alta tasa de infección y mortalidad observada en adultos jóvenes (20-45 años de edad)^{16,17}, patrón epidemiológico diferente al observado habitualmente para otras pandemias y epidemias de gripe estacional, en las que los niños y los ancianos son generalmente las poblaciones de mayor riesgo. Durante la pandemia de 1918, la incidencia de infecciones bacterianas secundarias a la gripe fueron, con casi total seguridad, la principal causa de mortalidad^{18,19}. Las tasas de mortalidad por gripe y neumonía entre los 15 y 34 años en 1918-1919 fueron veinte veces más altas que en años anteriores²⁰. Aunque marcadores específicos de virulencia del virus de 1918 y la alta tasa de infecciones secundarias podrían explicar la mayor tasa de infección grave en la población general, no explica la elevada mortalidad entre los adultos jóvenes. Adicionalmente en 1918, los niños de 5-14 años presentaron una incidencia muy elevada de gripe, pero con una tasa de mortalidad por gripe y neumonía mucho menor que otros grupos de edad. El virus fue el mismo en todos los casos²¹, es decir, cualquier explicación debe dar cuenta no solo del pico de mortalidad entre los adultos jóvenes, sino también de la disminución de ésta entre las poblaciones de menor y mayor edad.

Para explicar este patrón, debemos mirar más allá de las propiedades del virus y los factores ambientales. Una teoría que podría explicar parcialmente estos hallazgos, como ya se ha comentado anteriormente, es la presencia de un cierto nivel de protección en aquellos pacientes que habían nacido antes de 1880, debido a la exposición previa a un virus con una HA similar a la de 1918 y que probablemente habría circulado durante las

dos primeras décadas del siglo XIX^{9-11,20}. En este sentido, en 1918, las personas mayores de 75 años tuvieron tasas de mortalidad por gripe y neumonía inferiores a las observadas durante el período pre-pandémico de 1911-1917²². Contrariamente, los adultos jóvenes nacidos a partir de 1880 habrían carecido de tal protección debido a la exposición, durante la infancia, a un virus H3N8 antigénicamente distinto, factor que habría condicionado una respuesta inadecuada del sistema inmune al A(H1N1) de 1918, según la teoría del pecado antigénico en la infección gripal²³. Finalmente, el grupo de menor edad habría padecido una primoinfección por gripe desarrollando una buena respuesta inmune frente a éste. A pesar de todos estos razonamientos, no olvidemos que la rápida reversión a los patrones habituales de mortalidad por gripe a principios de la década de 1920 también deben ser explicados.

En las últimas décadas se ha podido secuenciar el genoma completo del virus de la gripe de 1918, proporcionando información crucial sobre la evolución, la virulencia y las propiedades antigénicas del virus²⁴. Tras el desarrollo de la genética inversa, se pudo reconstruir el virus²⁵, lo que ha permitido estudiar su potencial patogénico, la especificidad de receptor y las mutaciones necesarias para su modificación, los requisitos necesarios para la transmisión de persona a persona y la respuesta del huésped a la infección en el modelo animal. El virus pandémico de la gripe A(H1N1) de 1918 ha demostrado ser altamente patógeno, sin adaptación previa, en ratones²⁵, hurones²⁶ y macacos²⁷. La gravedad de la enfermedad, la adaptación al huésped y la capacidad de transmisión, se pudo demostrar que se hallan ligadas a las proteínas codificadas por los genes de la HA y del complejo de la polimerasa viral^{25,28,29}. Sin embargo, no olvidemos que los experimentos realizados en el modelo animal con las HA de los virus pandémicos de 1957, 1968 y 2009 han dado resultados similares³⁰.

La aparición de un nuevo virus de la gripe pandémica es el resultado de varios eventos que tienen lugar en la naturaleza³¹. En estos cien años, ¿qué hemos aprendido que nos ayude a estar mejor preparados para la próxima pandemia?. Las nuevas tecnologías, conjuntamente con los estudios realizados con el virus de 1918 nos han acercado al conocimiento de aspectos tan importantes como la ecología de los virus de la gripe en el reservorio animal, los mecanismos de adaptación a una nueva especie o la genética y los mecanismos de patogenicidad viral, conocimientos que han sido cruciales para la rápida evaluación del virus pandémico del 2009 o para el seguimiento de virus con potencial pandémico como los virus de la gripe aviar A(H5N1) y A(H7N9). Pero todavía existen importantes lagunas de conocimiento en estos aspectos y en otros tan destacados como los

mecanismos de evolución viral o la respuesta del huésped a la infección. Pero además, está la importante necesidad de establecer un robusto y homogéneo sistema de vigilancia epidemiológica, microbiológica y clínica a nivel tanto humano como animal.

Hoy podemos estar seguros de que cuatro aspectos influyeron de una forma decisiva en la severidad de la pandemia de 1918: la guerra; un sistema de salud escasamente desarrollado e implantado; la ausencia de antimicrobianos para tratar la neumonía como complicación de la gripe (la penicilina todavía tardaría diez años en descubrirse) y la inexistencia de la virología (ésta no se inició hasta la aparición del microscopio electrónico en la década de 1930).

Actualmente vivimos en una sociedad más avanzada, con un buen sistema de salud, que ha desarrollado magníficos sistemas de diagnóstico y de caracterización de los microorganismos, que han permitido sintetizar potentes antimicrobianos y vacunas y se han establecido sofisticados sistemas de vigilancia de los microorganismos en la población. Pero todo ello de una forma absolutamente heterogénea y desigual en el planeta y en donde factores como la pobreza y la falta de educación, los importantes y rápidos movimientos de población, los sistemas de producción de ganadería intensiva, la invasión de áreas geográficas que hasta ahora habían sido vírgenes o el cambio climático entre otros, nos convierten en una sociedad a riesgo de brotes por microorganismos, la mayoría de ellos a partir del reservorio animal, que nos ponen en un auténtico riesgo a nivel poblacional, como ya se ha demostrado para los virus de la inmunodeficiencia humana, Ébola, Zika, Chikungunya, coronavirus del SARS y del MERS o los virus de la gripe aviar H5N1 y H7N9, todos ellos virus RNA con una gran variabilidad genética y capacidad evolutiva y de adaptación. La Organización Mundial de la Salud ha incluido recientemente la "enfermedad X" en su listado de patógenos infecciosos que representan una mayor amenaza para la salud global por su potencial epidémico. Se trataría de un microorganismo que podría surgir en cualquier momento y causar una infección mundial generalizada con una importante carga sanitaria y económica.

Bibliografía

1. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish Flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47:668-73
2. Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG. The 1918 influenza virus: a killer comes into view. *Virology*. 2000;274:241.
3. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:909-14.
4. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 96:1651-6.
5. Reid AH, Fanning TG, Janczewski TA, Taubenberger JK. Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus neuraminidase gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:6785-90.
6. Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H, et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:11709-12.
7. Worobey M, Han GZ, Rambaut A. Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:8107-12.
8. Masurel N, Heijink RA. Recycling of H1N1 influenza A virus in man. A haemagglutinin antibody study. *J Hyg (Lond)*. 1983;90:397-402.
9. Simonsen L, Reichert TA, Miller C. The virtues of antigenic sin: Consequences of pandemic recycling on influenza-associated mortality. *Int Congr Ser*. 2004;1263:791-4.
10. Schoenbaum SC, Coleman MT, Dowdle WR, Mostow SR. Epidemiology of influenza in the elderly: Evidence of virus recycling. *Am J Epidemiol*. 1976;103:166-73.
11. Fanning TG, Slemons RD, Reid AH, Janczewski TA, Dean J, Taubenberger JK. 1917 avian influenza virus sequences suggest that the 1918 pandemic virus did not acquire its hemagglutinin directly from birds. *J Virol*. 2002;76:7860-2.
12. Frost WH. Statistics of influenza morbidity. *Public Health Rep*. 1920;35:584-97.
13. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76:105-15.
14. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bulletin History Med*. 1991;65:4-21.
15. Reid AH, Janczewski TA, Lourens RM, Elliot AJ, Daniels RS, Berry CL, et al. 1918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1249-53.
16. Frost WH. The epidemiology of influenza. *JAMA*. 1919;73:313-8.
17. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:15-22.
18. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962-70.
19. Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X, McCall S, Przygodzki RM, Cunningham RE, et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:16416-21.
20. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998;178:53-60.
21. Morens DM, Taubenberger JK. 1918 influenza, a puzzle with missing pieces. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:332-5.
22. Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1375-8.
23. Gagnon A, Miller MS, Hallman SA, Bourbeau R, Herring DA, Earn DJD, Madrenas J. Age-Specific Mortality During the 1918 Influenza Pandemic: Unravelling the Mystery of High Young Adult Mortality. *PLoS One* 2013;8:e69586.
24. Taubenberger JK, Baltimore D, Doherty PC, Markel H, Morens DM, Webster RG, Wilson IA. Reconstruction of the 1918 influenza virus: unexpected rewards from the past. *MBio*. 2012;3:e00201-12.

25. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005;310:77-80.
26. Memoli MJ, Tumpey TM, Jagger BW, Dugan VG, Sheng ZM, Qi L, et al. An early "classical" swine H1N1 influenza virus shows similar pathogenicity to the 1918 pandemic virus in ferrets and mice. *Virology*. 2009;393:338-45.
27. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*. 2007;445:319-23.
28. Pappas C, Aguilar PV, Basler CF, Solórzano A, Zeng H, Perrone LA, et al. Single gene reassortants identify a critical role for PB1, HA, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:3064-9.
29. Watanabe T, Watanabe S, Shinya K, Kim JH, Hatta M, Kawaoka Y. Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract of ferrets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:588-92.
30. Qi L, Kash JC, Dugan VG, Jagger BW, Lau YF, Sheng ZM, et al. The ability of pandemic influenza virus hemagglutinins to induce lower respiratory pathology is associated with decreased surfactant protein D binding. *Virology*. 2011;412:426-34.
31. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, Lloyd-Smith JO. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:502-10.

Envejecimiento de los pacientes hospitalizados por neumonía en un hospital general

José M. Ramos-Rincón^{1,2}, Antonio Amo-Lozano¹, Héctor Pinargote-Celorio¹, Joaquín Portilla-Sogorb^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

²Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández de Elche. Campus Sant Joan d'Alacant. Alicante.

Resumen

Fundamentos: El objetivo del estudio fue evaluar el cambio en la edad de los pacientes mayores de 15 años que ingresan con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

Métodos: Para ello realizamos un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo utilizando la base de datos "conjunto básico mínimo de datos" (CMBD) del Hospital General Universitario de Alicante desde el año 2005 hasta el 2014 (diez años).

Resultados: El número de casos de neumonía ha aumentado de 20,6/1.000 ingresos en el año 2005 a 28,4/1.000 en el año 2014. La edad media de los pacientes con neumonía era de 69,5 en el año 2005 y aumentó hasta los 72,1 años en 2014 ($p=0,01$). La tasa de neumonía en pacientes mayores de 80 años ha pasado de 22,6 /1.000 en el año 2005 al 34,6 /1.000 en el año 2014 ($p<0,001$), y en nonagenarios de 2,5 /1.000 en el año 2005 hasta el 6,8 /1.000 en 2014 ($p<0,001$).

Conclusiones: Se ha observado un aumento de la edad de los pacientes hospitalizados por neumonía y especialmente en los octogenarios y nonagenarios.

Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad. Neumonía. Envejecimiento. Octogenarios.

Aging of hospitalized patients because of pneumonia in a general hospital

Summary

Background: The aim of the study was to evaluate the change in the age of patients over 15 years of age admitted with the diagnosis of community-acquired pneumonia.

Methods: We carried out a retrospective and transversal study using the database "basic minimum set of data" (CMBD) of the General University Hospital of Alicante from 2005 to 2014 (ten years).

Results: The number of cases of pneumonia increased from 20.6 / 1000 admissions in 2005 to 28.4 / 1,000 in 2014. The mean age of patients with pneumonia was 69.5 in 2005 and this increased up to 72.1 years in 2014 ($p = 0.01$). The rate of pneumonia in patients older than 80 years has increased from 22.6/1,000 in 2005 to 34.6/1,000 in 2014 ($p < 0.001$). The pneumonia rate in nonagenarians has increased from 2.5/1,000 in 2005 to 6.8/1,000 in 2014 ($p < 0.001$).

Conclusions: An increase of the age of patients hospitalized for pneumonia has been observed, mainly, in octogenarians and nonagenarians.

Key words:

Community Acquired Pneumonia. Pneumonia. Aging. Aged 80 and over elderly.

Correspondencia: José M. Ramos Rincón

E-mail: jramosrincon@yahoo.es

Introducción

Durante los últimos años, la pirámide poblacional en España, como en otros muchos países desarrollados, se está invirtiendo fruto de una menor tasa de natalidad junto a un aumento de la esperanza de vida. La mejora de las condiciones de vida, unida al progreso de la asistencia sanitaria y los avances terapéuticos han sido los grandes actores de este cambio¹. El progresivo envejecimiento de la población afecta a la realidad sanitaria^{2,3}.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la enfermedad infecciosa que requiere ingreso más frecuente y que causa una elevada morbilidad y mortalidad⁴. La NAC es más común en las personas de edad avanzada, por lo que cabe esperar un aumento en el número de casos de NAC a expensas de los pacientes ancianos⁵.

Por ello nos propusimos realizar un estudio con el fin de medir el cambio en la edad de los pacientes mayores de 15 años que ingresan en el hospital con el diagnóstico de NAC.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo de los ingresos hospitalarios por neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). Este centro hospitalario cubre un área de salud de 240.000 habitantes de la ciudad de Alicante y localidades cercanas. En el área de salud hay un hospital de apoyo de pacientes crónicos de larga estancia. Algunos pacientes pluripatológicos que acuden al servicio de urgencias del HGUA son trasladados al hospital de apoyo. El HGUA es un hospital terciario de referencia de la provincia de Alicante con 750 camas, y cuenta con casi todas las especialidades médicas y quirúrgicas del sistema sanitario español.

Para identificar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se utilizó la base de datos "conjunto básico mínimo de datos" (CMBD) del HGUA desde el año 2005 hasta el 2014 (diez años). Los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE)-9 evaluados como NAC fueron los comprendidos entre 480.0 y 488.11. Se solicitó al servicio de Admisión y Documentación del HGUA el registro de los pacientes mayores de 15 años ingresados en el periodo de estudio con NAC. La base de datos contiene la edad, el sexo, la fecha de ingreso y alta y el servicio de ingreso y de alta de los pacientes.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS de IBM®, Versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). La descripción de los datos se ha hecho mediante recuentos absolutos y relativos utilizando tablas de frecuencia. En la comparación de los resultados se ha utilizado la prueba de la Chi cuadrado para

variables 2x2 y la prueba de Chi cuadrado de tendencia para evaluar el cambio a lo largo de los años. Los valores de p han sido considerados significativos si eran menores de 0,05.

Este estudio ha sido aprobado por parte del Comité de Ética e Investigación del HGUA (CEIC PI2015/14).

Resultados

Durante estos 10 años hubo 326.657 ingresos, de los que 7.356 fueron por neumonía en mayores de 15 años (22,5 casos/1.000 ingresos). El número de casos de neumonía ha aumentado de 20,6/1.000 ingresos en el año 2005 a 28,4/1.000 en 2014. La edad media de los pacientes con neumonía era de 69,5 en 2005 y ésta aumentó hasta los 72,1 años en 2014 ($p=0,01$).

Por grupos de edad, la tasa de neumonía en menores de 65 años ha pasado del 41,7 en el año 2005 a 34,7 en 2014 ($p<0,001$). Los pacientes con edad comprendida entre los 65 y 79 años también ha disminuido la tasa de neumonía de 35,7 en el año 2005 a 30,3 en 2009 y 30,6 en 2014 ($p=0,1$). En cambio, la tasa de neumonía en pacientes mayores de 80 años ha pasado de 22,6 /1.000 en el año 2005 al 34,6 /1.000 en 2014 ($p<0,001$). La tasa de neumonía en nonagenarios ha pasado de 2,5 /1.000 en 2005 hasta el 6,8 /1.000 en 2014 ($p<0,001$) (Tabla 1). Estos cambios fueron independientes del servicio de ingreso (neumología, enfermedades infecciosas, medicina interna, etc.).

La neumonía neumocócica supuso el 11,2% de todas las neumonías y ha permanecido constante a lo largo de los años (Tabla 1), en mayores de 80 años representó el 2,9% y osciló entre el 1,5% en 2005 y el 3,9% en 2014, pero sin una tendencia creciente.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto un aumento de la edad media de los pacientes con NAC, como se ha observado en otros estudios realizados en España⁵⁻⁸. La NAC supone un deterioro físico, emocional y funcional en este tipo de pacientes⁹, lo que supone un incremento en la utilización de recursos hospitalarios y una mayor estancia hospitalaria¹⁰ y en consecuencia un incremento del gasto hospitalario^{11,12}. Todo ello nos deben llevar a priorizar la atención de pacientes con NAC y edad avanzada³.

La neumonía neumocócica es un cuadro grave en esta población^{13,14}. En nuestro estudio, no hemos encontrado un aumento en el número de episodios de neumonía neumocócica. No obstante este estudio tiene la limitación de no evaluar la mortalidad de los pacientes, pero es bien conocida la mayor mortalidad de la neumonía en relación con la edad del paciente y las complicaciones de la neumonía como se recoge en las escalas FINE y CURB 65^{13,15}.

Tabla 1. Evolución de la hospitalización por neumonía en relación con la edad.

	Total	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	P**
Neumonía, n	7354	681	666	712	682	700	699	818	711	784	901	
Admisiones, n	326.657	33.058	33.358	33.870	33.776	33.136	32.388	32.605	31.942	30.838	31.686	
Tasa neumonía*	22,51	20,60	19,97	21,02	20,19	21,13	21,58	25,09	22,26	25,42	28,44	<0,001
Edad, mediana	70,9	69,5	69,4	70,7	69,7	69,1	71,2	70,8	72,9	73,0	72,1	0,01
Neumonía por grupos de edad												
< 65 años, %	39,1	41,7	44,1	41,0	42,0	42,8	37,6	40,6	36,3	32,3	34,7	<0,001
65-79 años, %	31,8	35,7	32,0	30,6	31,7	30,3	31,8	32,4	30,9	32,4	30,6	0,2
≥80 años, %	29,1	22,6	23,9	28,4	26,3	26,8	30,6	27,0	32,8	35,3	34,6	<0,001
≥90 años, %	6,2	3,2	4,3	7,6	4,8	7,1	4,7	5,0	8,2	7,9	8,4	<0,001
Neumonía en neumocócica por grupo de edad												
Total, %	11,5	6,6	12,3	14,7	11,5	15,0	10,4	10,8	9,4	12,8	11,4	0,421
≥80 años, %	2,9	1,5	2,8	3,0	2,7	3,2	1,8	2,4	3,0	3,9	3,9	0,343

*Tasa de neumonía por 1.000 ingresos; **Valor de P utilizando la prueba de la chi-cuadrado de tendencias.

En cuento a las acciones recomendadas, la vacunación es una herramienta altamente eficiente^{16,17}. Pensamos, como han puntualizado otros autores, que una estrategia de vacunación contra los agentes que intervienen principalmente en la NAC como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, puede disminuir la morbimortalidad de esta enfermedad⁶.

Nuestros resultados también precisan de una evaluación económica de la NAC en ancianos, incluyendo la estrategia de vacunación frente neumococo en esta población. Así, las instituciones responsables de la gestión de recursos deben conocer esta situación para dedicar más esfuerzos en la prevención y atención de estos pacientes. A su vez, las sociedades científicas deben hacer un esfuerzo en la elaboración de guías de manejo de la neumonía en pacientes con edad avanzada⁸. Este es el ejemplo del esfuerzo de las sociedades científicas como la Sociedad Española de Quimioterapia, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica con diferentes iniciativas para el manejo del paciente neumológico con cronicidad y envejecimiento¹⁸⁻²⁰.

En conclusión, el envejecimiento de la población se refleja en un aumento de la edad de los pacientes hospitalizados por NAC, lo que supone un mayor consumo de recursos. Por ello, hay que tomar medidas desde distintos ámbitos de la Salud Pública y gestión Sanitaria.

Financiación

El proyecto ha sido financiado por la beca de la Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Alicante (NI-13/2012) y la beca de la Fundación para el Fomento de la

Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)-ALICANTE (UGP-14-272).

No hay conflicto de interés.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Capítulo 2. Demografía. Anuario Estadístico de España. Madrid: INE; 2016. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario16/anu16_02demog.pdf
2. Instituto Nacional de Estadística. Capítulo 5. Salud. Anuario Estadístico de España. Madrid: INE; 2016. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario16/anu16_05salud.pdf
3. Ramos JM, Sánchez-Martínez R, Nieto F, Sastre J, Valero B, Priego M, et al. Sex and age differences of patients admitted to General Internal Medicine Ward in Spain: a cross-sectional retrospective study of 13 years. *Act Med Medit*. 2016;32:255-66.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America.; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
5. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2014;2:3-16.
6. López Gobernado M, Pérez-Rubio A, Mayo A, Eiros JM. Pneumonia: burden of disease. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:340-1.
7. Cilloniz C, Ceccato A, San Jose A, Torres A. Clinical Management of Community Acquired Pneumonia in the Elderly Patient. *Expert Rev Respir Med*. 2016. DOI: 10.1080/17476348.2016.1240037
8. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalizations for community-acquired

- pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine* 2011;29:412-6.
9. Martín-Salvador A, Torres-Sánchez I, Sáez-Roca G, López-Torres I, Rodríguez-Alzueta E, Valenza MC. Age group analysis of psychological, physical and functional deterioration in patients hospitalized for pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:496-501.
 10. Ramos JM, Sánchez-Martínez R, Nieto F, Sastre J, Valero B, *et al*. Characteristics and outcome in nonagenarians admitted in general internal medicine and other specialties. *Eur J Intern Med*. 2013;24:740-4.
 11. Uematsu H, Kunisawa S, Yamashita K, Imanaka Y. The Impact of Patient Profiles and Procedures on Hospitalization Costs through Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia Patients Based on a Japanese Administrative Database. *PLoS One* 2015; 10:e0125284.
 12. Torner N, Navas E, Soldevila N, Toledo D, Navarro G, Morillo A, *et al*; Working Group of the Project PI12/02079 Costs associated with influenza-related hospitalization in the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:412-6.
 13. Torner N, Izquierdo C, Soldevila N, Toledo D, Chamorro J, Espejo E, *et al*; Project PI12/02079 Working Group Factors associated with 30-day mortality in elderly inpatients with community acquired pneumonia during 2 influenza seasons. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:450-5.
 14. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, *et al*. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43:729-38.
 15. Chen J, Chang S, Liu J, Chan R, Wu J, Wang W, *et al*. Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax*. 2000; 65: 971-7.
 16. Domínguez À, Soldevila N, Toledo D, Torner N, Force L, Pérez MJ, *et al*; Working Group of the Project PI12/02079. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in preventing community-acquired pneumonia hospitalization and severe outcomes in the elderly in Spain. *PLoS One*. 2017 Feb 10;12(2):e0171943.
 17. Werkhoven C, Hollingsworth R, Huijts S, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, *et al*. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016; 34:3275-82.
 18. González-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, *et al*; Spanish Society of Emergency Medicine and Emergency Care; Spanish Society of Geriatrics and Gerontology; Spanish Society of Chemotherapy; Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery; Spanish Society of Home Hospitalization.. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27:69-86.
 19. Zapatero Gaviria A, Barba Martín R, Román Sánchez P, Casariego Vales E, Díez Manglano J, García Cors M, *et al*. RECALMIN. Patient care in the internal medicine units of the Spanish national health system]. *Rev Clin Esp*. 2016;216:175-82.
 20. de Lucas-Ramos P, Rodríguez González-Moro JM. Aging, chronicity and pulmonary care. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:369-70.

Chancroid - a rare sexually transmitted infection in the EU/EEA. Attention still needed when treating certain vulnerable groups

Ninnie Abrahamsson, Otilia Mårdh, Andrew J. Amato-Gauci

European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. Sweden.

Summary

Chancroid infrequently causes genital ulcer cases in European countries. Globally, endemic regions of Africa, Asia and America report most cases. Since 2015, migration flows from Asian and African countries to the European Union/European Economic Area (EU/EEA) have risen sharply. We therefore aimed to explore current chancroid epidemiology and define the possible impact of recent migration on chancroid prevalence in the EU/EEA.

We performed a PubMed and Embase systematic literature search without language restrictions to identify studies published after 2000 reporting chancroid prevalence in the EU/EEA and in the top-ten countries of origin of migrants arriving to the EU/EEA in 2015 to March 2016.

In total, seventeen studies were retrieved. In the EU/EEA, chancroid prevalence ranged between 0.0% in the Czech Republic (1994-2003) to 3% in France (1995-2005) among patients with genital ulcers. Sporadic cases of local transmission were reported from several countries.

In the countries of origin of recently arrived migrants, chancroid prevalence varied depending on population subgroup and country, ranging between 1% (2000) among STI clinic attendees in Nigeria to 56% among patients with genital ulcers in Senegal (1992).

While chancroid is rare in the EU/EEA, it should be considered by European healthcare providers, especially in patients with persisting genital ulcers who had previous sexual contacts in endemic areas.

Key words:

Haemophilus ducreyi.
Chancroid. Sexually transmitted infection. Europe. Migrants. Refugees.

El cancroide - una infección de transmisión sexual rara en EU/EEA. Todavía necesita atención cuando se tratan ciertos grupos vulnerables

Resumen

El cancroide es una causa infrecuente de úlcera genital en los países europeos. Globalmente, regiones endémicas de África, Asia y América, reportan más casos. Desde el 2015, flujos migratorios desde países de Asia y África hacia países de la Unión Europea/ Área Económica Europea (EU/EEA) han aumentado bruscamente. Por ello, nos propusimos explorar la epidemiología actual del cancroide y definir el posible impacto de la inmigración reciente sobre la prevalencia del cancroide en la UE/EEA. Para identificar estudios publicados después del año 2000, realizamos búsquedas bibliográficas sistemáticas en PubMed y Embase sin restricciones de idioma que reportaran prevalencias de cancroide en la EU/EEA en los diez principales países con mayor inmigración llegada a la EU/EEA desde 2015 hasta marzo de 2016. En total, se recuperaron diecisiete estudios. En la EU/EEA, entre los pacientes con úlceras genitales, la prevalencia del chancro blando varió entre el 0,0% en la República Checa (1994-2003) y el 3% en Francia (1995-2005). Se informaron casos esporádicos de transmisión local en varios países. En los países de origen de los inmigrantes recién llegados, la prevalencia de cancroide varió según el subgrupo y el país, oscilando entre el 1% (2000) entre las infecciones de transmisión sexual atendidas en Nigeria hasta el 56% entre los pacientes con úlceras genitales en Senegal (1992). Si bien el chancro blando es raro en la EU/EEA, debe ser considerado por los proveedores de atención médica europeos, especialmente en pacientes con úlceras genitales persistentes que tuvieron contactos sexuales previos en áreas endémicas.

Palabras clave:

Haemophilus ducreyi.
Chancroide. Infecciones de transmisión sexual. Europa. Emigrantes. Inmigrantes. Refugiados.

Correspondencia: Otilia Mårdh
E-mail: Otilia.Mardh@ecdc.europa.eu

Introduction

Chancroid is a sexually transmitted infection (STI) caused by *Haemophilus ducreyi*, characterised by painful ano-genital ulcer(s)¹. Diagnosis relies on the identification of *H. ducreyi* in ulcer exudates through laboratory cultures or nucleic acid amplification tests (NAAT) such as polymerase chain reaction (PCR)². Appropriate antibiotic regimens can successfully cure the infection^{3,4}. Asymptomatic carriage of *H. ducreyi* among female sex-workers showing no signs of genital ulcer while PCR-positive in cervical swabs has been described with unclear contribution to further sexual transmission⁵.

While the global prevalence has declined significantly⁶, chancroid continues to be a cause of genital ulcer disease in resource-poor countries in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean^{2,7-9}. Behavioural changes, improved access to and better quality of sexual health services, and the adoption of syndromic management of STIs have contributed to the decline in chancroid reports^{7,10}. Chancroid has been documented as a risk factor for HIV-transmission in studies from sub-Saharan African settings⁴.

Chancroid is infrequent in the European Union*/European Economic Area** (EU/EEA), with sporadic, mostly travel-associated cases reported in recent years⁸. Underreporting cannot however be excluded as in many EU/EEA countries chancroid is not mandatorily notifiable, or the reporting has been discontinued¹¹. Chancroid is not included among the sexually transmitted infections reported to The European Surveillance System (TESSy)¹².

In recent years, the European Union (EU) has seen a growing number of asylum seekers and refugees from countries in Africa and Asia, most of them reaching Europe after crossing the Mediterranean Sea. More than 1 million arrivals to the EU were reported in 2015 and more than 170 000 in the first quarter of 2016 - a significant increase compared to 21,000 arrivals in the respective quarter of 2015^{13,14}. The majority of refugees originated from the Syrian Arab Republic, Afghanistan and Iraq (the three countries summing up to 80%), followed by Pakistan, Iran, Nigeria, Gambia, Senegal, Guinea and Mali (each country contributing with 1-3% of the arrivals).

This makes it increasingly important to understand the health determinants and the health needs of refugees and asylum seekers after their arrival in Europe, as these may vary quite significantly as compared to the general EU population¹⁵⁻¹⁸. In terms of sexual health, they are less likely to access sexual health services and are at higher risk to acquire STIs¹⁵. Data reported

through TESSy on key infectious diseases among the foreign-born population in the EU/EEA has shown that individuals born abroad show a disproportionate risk of being affected by STIs such as HIV and hepatitis B. Conversely, only 11% of gonorrhoea and 7.3% of syphilis cases notified to TESSy in 2010 were reported among foreign-born cases¹⁹.

In order to improve our understanding of chancroid epidemiology in the EU/EEA and in the light of the scarcity of surveillance data, we performed a literature review with an initial focus on the EU/EEA countries. Secondly, we aimed to describe the burden of the infection in the countries of origin of asylum seekers and refugees entering the EU/EEA, in order to identify any needs for clinical awareness and sexual health care provision among these individuals.

Methodology

A literature review for original research articles regarding chancroid epidemiology was conducted in PubMed® and Embase® (Embase.com platform) on January 19, 2016. Search strategies combined chancroid with epidemiology and case reports concepts. Controlled vocabulary available in the bibliographic databases (i.e. medical subject heading (MeSH) and Emtree terms) and natural vocabulary were used to represent the concepts in the search strategies. The results were limited to the records published from 2000 onwards; no language or country of report limits were applied. For full search strategies, see Table 1a and 1b. The electronic search was complemented by a manual search for additional studies through the reference lists of selected publications.

The publications regarding chancroid epidemiology in the EU/EEA retrieved through searches were independently screened and assessed for relevance in April 2016 by two reviewers against previously established inclusion and exclusion criteria. For inclusion, all articles published after 2000 from any EU/EEA country reporting outcomes such as chancroid prevalence estimates and positivity rates in any given population were considered. Individual case-reports were not considered within the main body of evidence, but were reviewed and listed as an addition to the main findings in order to highlight evidence of transmission in countries from which prevalence studies could not be retrieved.

Relevant publications regarding chancroid epidemiology in countries from where the most recent influx of refugees to the EU are originating were screened and reviewed in the same manner also

*https://europa.eu/european-union/about-eu/countries_en

**http://www.europarl.europa.eu/atyourservice/en/displayFtu.html?ftuld=FTU_6.5.3.html

Table 1a. Search strategy, PubMed.

Search	Query PubMed (19/01/2016)	Items found
#39	Search #36 OR #37 Filters: Publication date from 2000/01/01	213
#38	Search #36 OR #37	733
#37	Search "Chancroid/epidemiology"[Mesh] OR "Haemophilus ducreyi/epidemiology"[Mesh]	156
#36	Search #32 AND #35	731
#35	Search #33 OR #34	8199695
#34	Search "Case Reports" [Publication Type] OR case*[tw]	3874219
#33	Search "Epidemiological Monitoring"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh] OR epidemiolog*[tw] OR morbidity*[tw] OR prevalen*[tw] OR inciden*[tw] OR proportion*[tw] OR occurren*[tw] OR frequent*[tw] OR frequenc*[tw] OR rate[tw] OR rates[tw]	5388164
#32	Search "Chancroid"[Mesh] OR Chancroid*[tw] OR "ulcus molle"[tw] OR "soft chancre"[tw] OR "Haemophilus ducreyi"[Mesh] OR "Haemophilus ducreyi"[tw] OR "Hemophilus ducreyi"[tw] OR "Coccobacillus ducreyi"[tw] OR "ducrey s bacillus"[tw] OR "ducrey s bacillus"[tw] OR "bacillus ulceris cancrisi"[tw]	1529

Table 1b. Search strategy, Embase.

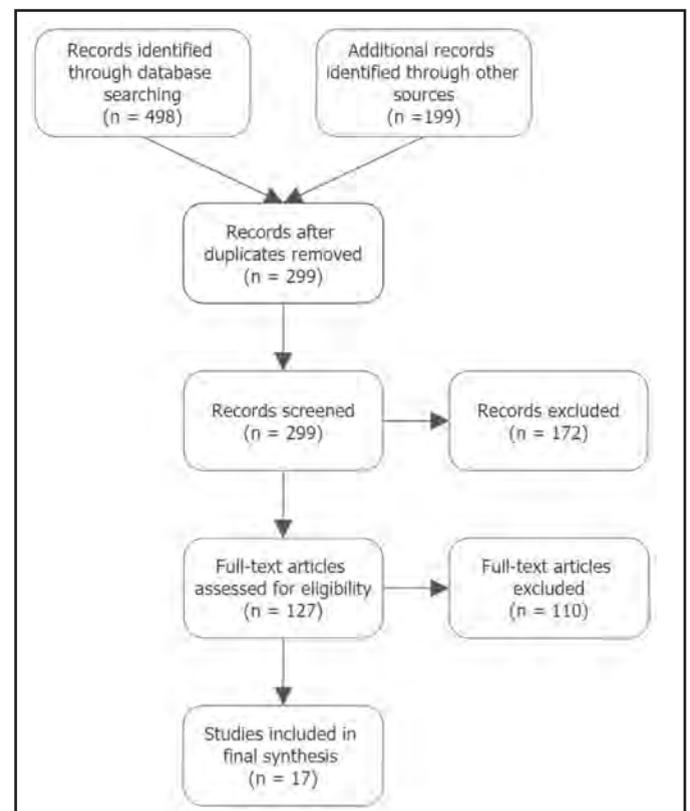
Search	Query Embase (19/01/2016)	Items found
#8	#5 OR #6 AND [2000-2016]/py	407
#7	#5 OR #6	987
#6	'ulcus molle'/exp/dm_ep	232
#5	#1 AND #4	917
#4	#2 OR #3	9425717
#3	'case report'/exp OR 'case study'/exp OR case*:ab,ti	4607070
#2	'epidemiological monitoring'/exp OR 'epidemiology'/de OR 'morbidity'/de OR 'incidence'/exp OR 'prevalence'/exp OR epidemiolog*:ab,ti OR morbidity*:ab,ti OR prevalen*:ab,ti OR inciden*:ab,ti OR proportion*:ab,ti OR occurren*:ab,ti OR frequent*:ab,ti OR frequenc*:ab,ti OR rate:ab,ti OR rates:ab,ti	6085880
#1	'ulcus molle'/exp OR chancroid*:ab,ti OR 'ulcus molle':ab,ti OR 'soft chancre':ab,ti OR 'haemophilus ducreyi'/exp OR 'haemophilus ducreyi':ab,ti OR 'hemophilus ducreyi':ab,ti OR 'coccobacillus ducreyi':ab,ti OR 'ducrey s bacillus':ab,ti OR 'ducreys bacillus':ab,ti OR 'bacillus ulceris cancrisi':ab,ti	2036

in April 2016. All peer-reviewed publications reporting prevalence estimates and positivity rates published after 2000 were included.

The following countries which accounted for 95% of the recent migrants in 2015 and first quarter of 2016 were considered: Syrian Arab Republic, Afghanistan, Iraq, Pakistan, Iran, Nigeria, Gambia, Senegal, Guinea and Mali. Migration data were based on statistics as of the end of March 2016 from the Refugees/Migrants Emergency Response in the Mediterranean by the United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR)***.

Selected publications were evaluated concurrently by both reviewers for inclusion, discordances were solved through discussion. In total, 498 peer-reviewed references were returned from two databases, of which 199 were duplicates. Following their removal, 172 publications were excluded as they did not meet the inclusion criteria of study type, while 127 publications were assessed for eligibility. Of these, 110 publications were excluded based on the country of origin of the study, while 17 publications fulfilled all the inclusion criteria and were included in the final review (Figure 1). Publications were grouped dependent on country of origin, following which data extraction and quality assessment was performed.

Figure 1. PRISMA Flow diagram showing the search strategy and number of studies included in the review.



***<https://data2.unhcr.org/en/situations/mediterranean>

Table 2. Criteria used to assess representativeness and informative quality of studies included in the analysis.

Criteria		Score
Data are recent	Does the study report data collected after 2000? - all data after 2000 - data spanning before and after 2000 - all data before 2000	2 1 0
Accuracy of the diagnosis	Which was the method used for the diagnosis? - NAAT (PCR) - culture/Gram-stain - Not reported/other	2 1 0
Representativeness for the general population or for a specific sub-population group	Was the study population clearly defined? General population vs STI clinic attendees vs genital ulcer disease (GUD) patients Randomise sampling vs convenience sampling	1 or 0 3 or 2 or 1 1 or 0
Geographical coverage of the study (comprehensiveness of data)	National surveillance reports vs regional vs healthcare facility	3 or 2 or 1

Grading thresholds: poor 0-4, moderate 5-8, good 9-12.

The articles were assessed for the potential risk of bias using an appraisal checklist examining recency of data, accuracy of diagnosis, representativeness of the general population and comprehensiveness of data in terms of geographical coverage (Table 2). The quality was defined as “good” if the total score was between 12 and 9, “moderate” if between 8 and 5, and “poor” if between 4 and 0. As a result, studies reporting data after 2000, which had used PCR for laboratory diagnosis, had the study population clearly defined, were based on sampling from the general population through randomised sampling and were reporting nationally representative data would potentially achieve a higher score, compared to studies reporting data before 2000, which had used non-specified laboratory methods and reported cases on chancroid among conveniently selected patient groups in single clinical settings, which would be low-graded. Case-reports were not assessed.

Results

Chancroid epidemiology in the EU/EEA

Eight studies from six European countries meeting the inclusion criteria were selected (Table 3a). Most studies reported data collected from patients attending STI clinics with either sexually transmitted infections or genital ulcer disease (GUD). Several studies, although published from 2000 onwards, reported data collected in the 1990's.

Low rates of chancroid infections were reported by all authors, with proportions ranging from 0% to 0.5% among patients attending STI clinics, and from 0% to 3% among those attending STI clinics diagnosed with genital ulcers. Reported data suggested a decreasing trend over time. These studies were assessed as of moderate quality, mainly due to old data (some data stemming from before the year 2000) and limited coverage (sub-population groups from singular or selected settings).

In England, the United Kingdom (UK), 79, 146 and 83 cases were reported to the Health Protection Agency in 2009, 2010 and 2011, respectively. However, only a small proportion of these cases were confirmed and several others were assessed as reporting errors (i.e. misclassifications)⁴. In contrast, a more recent study showed no positive *H. ducreyi* samples among 636 patients presenting with genital ulcer disease in two London clinics during January 2010 to January 2014²⁰. This is more in line with findings from a Health Protection Agency study that used a multiplex PCR assay in a referral service for genital ulcer disease and found no cases of *H. ducreyi* among the 100 genital ulcer disease patients registered in the patient database between 2010 and 2013²¹.

In France, chancroid prevalence was 3% (8/278) among patients with genital or anal ulcerations lasting for less than 6 weeks, who attended an STI clinic in Paris during January 1995 and December 2005. Seven cases were of African origin and two presented with co-infections of genital herpes and primary syphilis respectively. The authors also highlighted the similar clinical characteristics among the cases of chancroid, syphilis and herpes²².

In Italy, data collected through the National STI Surveillance System on all cases of STIs during January 1991 and December 1999 revealed a prevalence of 0.01 to 0.08% (2/23,748 - 26/31,202) among the Italian citizens. Comparisons with individuals born outside of Italy and who did not possess Italian citizenship showed a higher prevalence within these groups, ranging between 0.1% (3/2,503) for non-Italian women, to 0.5% (21/4,344) for non-Italian men. Of the total of 61,798 individuals newly diagnosed with STI during the reporting period, 11.2% (6847) were non-Italians, the majority of those originating from Africa²³.

In a study from Greece, chancroid frequency among patients with laboratory confirmed STIs, registered in a hospital outpatient database in Athens during 1990-1996, was 0.5% (32/5831). Majority of chancroid cases had a foreign background, with North Africa and Asia being the most common geographic origins²⁴.

In the Netherlands, 0.9% (3/346) of the patients with genital ulcer disease attending an outpatient clinic during February and November 1996, tested positive for *H. ducreyi*²⁵.

In the Czech Republic where chancroid is a mandatory notifiable disease, no cases of *H. ducreyi* were reported at national level between 1994 and 2003²⁶.

Table 3a. Chancroid epidemiology in EU/EEA countries – prevalence studies.

Country	Year of study	Positive population	Subgroup	Diagnostic method	Study type	Reference	Quality grade (max: 12)
Czech Republic	1994-2003	0/NA (0.0%)	VDP	PCR	Surveillance study	Zakoucka <i>et al.</i> 2004	Moderate (score 8.3)
France	1995-2005	8/278 (3%)	GUD	Gram-stains/ Culture	Cross-sectional	Hope-Rapp <i>et al.</i> 2010	Moderate (score 6)
Greece	1990-1996	32/5831 (0.5%)	STI	Gram-stains/ Culture	Cross-sectional	Kyriakis <i>et al.</i> 2003	Moderate (score 5.5)
Italy	1991-1999	21/4344 (0.5%)	STI (non-Italian males)	NR	Surveillance study	Giuliani <i>et al.</i> 2004	Moderate (score 6)
		26/31202 (0.1%)	STI (Italian males)				
		3/2503 (0.1%)	STI (non-Italian females)				
		0/23748 (0.0%)	STI (Italian females)				
Netherlands	1996	3/346 (0.9%)	GUD	PCR	Cross-sectional	Bruisten <i>et al.</i> 2001	Moderate (score 5.5)
United Kingdom	2009-2011	79/NA,146/NA 83/NA	NR	NR	National surveillance report	O'Farrell & Lazaro 2014	Moderate (score 5.5)
	2010-2014	0/636 (0.0%)	GUD	PCR	Retrospective review	Dufaur <i>et al.</i> 2015	Moderate (score 7)
	2010-2013	0/100 (0.0%)	GUD	PCR	Retrospective review	Rayment <i>et al.</i> 2013	Moderate (score 7)

NA: Denominator not available.

VDP: Venereal disease patients (syphilis, gonorrhoea, chancroid and *lymphogranuloma venereum*).

GUD: Patients presenting with genital ulcer disease.

STI: Patients presenting with STD/STI.

NR: Information not reported.

Table 3b. Chancroid epidemiology in the EU/EEA - case reports.

Country	Year	No. of patients	Travel history	High-risk group contact	Diagnostic method	Reference
Belgium	2009	1	Yes (to Maghreb)	Unknown	Gram-stain	Henry <i>et al.</i> 2009
Croatia	2000	1	Yes (to Guinea)	Yes*		Marasovic <i>et al.</i> 2000
Denmark	2010	2	Yes (to Pakistan), No	Yes* No	PCR	Knudsen <i>et al.</i> 2010
	2007	1	Yes	Unknown	PCR	Holst <i>et al.</i> 2007
France	2015	1	Yes (to Madagascar)	Unknown	PCR	Fouéré <i>et al.</i> 2015
Portugal	2012	1	No	Unknown	PCR	Canhoto <i>et al.</i> 2012
United Kingdom	2014	1	No	No	PCR	Barnes <i>et al.</i> 2014

*contact with CSW in the country of travelling

Case reports describing individual chancroid cases have been published from Belgium (2009), Croatia (2000), Denmark (2007, 2010), France (2015), Portugal (2012) and the UK (2014), with most cases being travel-associated (Table 3b)²⁷⁻³⁴. Some reports, however, show evidence of locally-acquired infections. For example, in a case report from the UK, a male from the North East of England tested positive for chancroid following several repeated

examinations where he was provisionally diagnosed with the *Herpes simplex virus* (HSV) despite negative PCR results. The man reported no recent contact with any non-UK individuals as well as no contact with commercial sex workers³². A similar case was reported from Portugal in a patient with no recent travel history, where the diagnosis was made upon readmission of the patient following two weeks with persisting symptoms, as the test was

Table 4. Chancroid epidemiology in the top-ten countries of origin of recently arrived migrants* to EU/EEA.

Country	Year	Positive population	Subgroup	Method of diagnosis	Study type	Arrivals 2016 (%)**	References	Quality grade (max: 12)
Pakistan	2006-2009	20/1532 (1.3%)	STI	Culture, IF, COAG	Cross-sectional	3%	Maan <i>et al.</i> 2011	Moderate (score 8)
	2000-2009	40/4288 (0.93%)	STI (males)	GS/Culture	Cross-sectional		Bhutto <i>et al.</i> 2011	Moderate (score 7.5)
	2004	1/500 (0.45%)	FGTI	GS	Cross-sectional		Sami & Baloch 2005	Moderate (score 7.5)
	2010-2014	25/512 (4.9%)	STI	Unknown	Cross-sectional		Razvi <i>et al.</i> 2014	Moderate (score 6.5)
	1999	80/465 (17.2%)	STI	Unknown	Cross-sectional		Rehan 2003	Moderate (score 5)
Nigeria	NR	NR/300 (21.1%)	HIV+	Unknown	Retrospective review	1%	Awolade <i>et al.</i> 2012	Poor (score 4)
	2002-2003	9/64 (14.1%)	HIV+ CSW	Unknown	Retrospective review		Fayemiwo <i>et al.</i> 2011	Moderate (score 8)
		14/250 (5.6%)	CSW	Culture	Cross-sectional			
	2000	3/286 (1%)	STI	Unknown	Retrospective review		Fatiregun & Afolabi Bamgboye 2004	Moderate (score 6.5)
Senegal	1992	22/39 (56%)	GUD	PCR	Cross-sectional	1%	Totten <i>et al.</i> 2000	Moderate (score 5)

Note: no studies were identified from Syria, Afghanistan, Iraq, Iran, Gambia, Guinea or Mali.

*Data on Mediterranean Sea arrivals retrieved from UNHCR <http://data.unhcr.org/mediterranean/regional.php>

** Percentage of total Mediterranean Sea arrivals from the top-ten countries of migration during January to March 2016

GUD: Patients with genital ulcer diseases; HIV+: Individuals with a HIV positive diagnosis; CSW : Commercial sex workers; STI: Patients presenting with STD/STI diagnoses; FGTI: Female patients presenting with genital tract infections; GS: Gram stain; IF, COAG: Direct immunofluorescence, coagglutination; NR: Not reported

not included as a part of the initial screening³¹. In addition, one of the patients described in a report from Denmark appears to have contracted the infection within the country^{28,30}. These case-reports document the possibility of chancroid to occur within a country through sporadic introduction and the potential of local circulation to go unnoticed due to lack of awareness and mandatory disease notification.

Chancroid epidemiology in the ten countries with highest number of migrant arrivals to the EU/EEA

Epidemiological data on chancroid from the three countries of origin of the majority (80%) of refugees entering the EU/EEA by the Mediterranean Sea (i.e. Syrian Arab Republic, Afghanistan and Iraq) are largely unavailable and no studies were retrieved. We identified, however, nine studies conducted in Pakistan, Nigeria and Senegal (Table 4), countries that contributed with relatively low percentages to the migrant influx (3%, 1% and 1% respectively). Our quality assessment indicated a moderate risk of bias for all studies except one study from Nigeria that was

of poor quality due to both the year of data collection and the diagnostic method not being reported.

In Pakistan, the identified chancroid prevalence estimates are widely divergent, possibly dependent on the sub-population group studied and the years when the studies were conducted. While a study of 1532 patients attending STI clinics in Faisalabad from July 2006 to September 2009 revealed a chancroid prevalence of 1.3% (20/1,532)³⁵, a prevalence of 0.93% (40/4,288) was described among male STI patients presenting to a male-only STI clinic in the Sindh province during January 2000 to December 2009. Noteworthy is that 92% of the males reported having extramarital sexual contacts, of which the majority involved female sex workers³⁶. A study involving 221 symptomatic women presenting to a gynaecology clinic in Quetta with lower genital tract infections during 1 April to 31 October 2004, reported only one case of chancroid (0.45%)³⁷, while a more recent study with data reported from a hospital in Abbottabad found a prevalence as high as 4.9% (25/512) among patients of both genders attending with an STI during a five-year period (2010-2014)³⁸. In sharp contrast to these findings, a study conducted during June 1999

to September 1999, involving data collected from 465 male STI patients from hospitals and clinics throughout Lahore, Karachi, Peshawar and Quetta, reported a prevalence of 17.2% (80/465) with a similar distribution over the four areas³⁹.

In contrast with the figures from Pakistan, prevalence estimates reported from Nigeria appear to be relatively high. Important to note, however, is that the majority of the studies are focused on specific high-risk subgroups. For example, a seven-year retrospective study conducted in 2012, involving 300 HIV-positive women attending STI clinics in two Nigerian hospitals, revealed a chancroid prevalence of 21.1%⁴⁰. Another study conducted during November 2002 to July 2003 in Ibadan, involving a high risk group of 250 commercial female sex workers, showed a prevalence of 14.1% (9/64) among HIV-positive individuals and 5.6% (14/250) among HIV-seronegative individuals. The lower prevalence among seronegative individuals may partially be explained by the fact that chancroid, as a genital ulcer disease, is a risk-factor for HIV, as supported by a significant association between HIV-positivity, syphilis and chancroid⁴¹. Another study on patients retrospectively examined after presenting to a sexually transmitted diseases clinic in Ibadan during 1 January to 31 December 2000, showed a significantly lower prevalence of merely 1% (3/286), with all of the cases recorded among males⁴².

In Senegal, 56% (22/39) of the samples collected from genital ulcer disease patients attending the STD clinic at the Public Health Institute in Dakar during May to September 1992, were PCR positive for *H. ducreyi* as compared to rates of 15% and 13% for cases with syphilis and herpes, respectively, leading the authors to conclude that chancroid appeared to be the most common cause of genital ulcers in Dakar⁴³.

Discussion

Our review retrieved a small number of epidemiological studies on chancroid in the EU/EEA. The reported prevalence of chancroid ranged from 0.0% to 0.5% among STI clinics attendees and from 0.9 to 3% among patients presenting with genital ulcer between 1990 and 2011 in the six countries from which literature was available. In studies from the UK covering the period 2010 to 2014, no cases of chancroid were reported among patients with genital ulcers.

These findings are consistent with the global decline in the prevalence of chancroid. The few cases that occurred in the EU/EEA in recent years were sporadic and majority also travel-associated. However, considering the lack of mandatory notification of chancroid in many European countries and the possibility of some cases to go unnoticed or misdiagnosed, an under-ascertainment

cannot be excluded^{11,29,31,44-46}. As exemplified by Barnes *et al.* (2014) HSV infection was presumptively assumed in a sporadic chancroid case³². The presence of mixed chancres may further complicate the clinical picture and mislead the diagnosis^{22,31,34}. The potential for atypical clinical presentation of chancroid combined with the reported occurrence of locally-acquired cases³⁰⁻³², emphasize the need for improved awareness amongst clinicians when faced with patients presenting painful genital ulcers. Particular vigilance should be placed on the correct diagnosis of individuals with a travel history to countries where the disease is endemic.

One study from Greece and one from Italy, both reporting 1990 to 1999 data, indicated some sub-population groups like commercial sex workers and migrants originating from endemic settings as disproportionately affected by chancroid²⁴. In the study by Kyriakis *et al.* (2003) the majority of chancroid positive diagnoses were among foreign-borne STI patients. Similarly, Giuliani *et al.* (2004) found higher rates among individuals of foreign origin, mostly migrants from African countries. Implementation of targeted prevention strategies and addressing sexual health needs of non-native populations were recommended by the authors.

The European guideline for the management of chancroid (IUSTI [The International Union against Sexually Transmitted Infections] Europe)⁴⁷ recommends nucleic acid amplification techniques (NAAT) for *H. ducreyi* as the preferred diagnostic method, although due to very low frequency of the disease, it is likely that only a limited number of laboratories would be able to provide these NAATs^{8,48}. It was difficult to estimate the diagnostic capacity within the EU based on the few studies retrieved, however culture and/or Gram-stain microscopy were used in the Czech Republic (1994-2003), France (1995-2005) and Greece (1990-1996), and PCR in the Netherlands (1996) and the UK (2010-2014).

This review did not identify compelling evidence to suggest that chancroid is a priority in the context of public health needs of migrant populations. This conclusion is however limited by the lack of studies on chancroid from the three countries of origin of the majority of refugees entering the EU/EEA. Only three of the countries in the top-ten but contributing with much lower numbers of refugees had such studies.

Several factors suggest that studies retrieved from Pakistan, Nigeria and Senegal may not accurately describe the true prevalence of infection. Senegal appeared to be the only country to have used PCR methods for chancroid diagnosis (1992). This unequal access to more sensitive diagnostic tests and the potential variation in the accuracy of diagnosis, require a cautious interpretation of the prevalence estimates^{10,49}. Several studies where higher estimates were observed, were conducted among

sub-population groups at high-risk such as HIV-positive patients and HIV-positive sex workers (Nigeria). As an exception, one study from Senegal reported 56% chancroid cases among patients attending with genital ulcer disease⁴³.

The study from Senegal by Totten *et al* reporting 56% chancroid among patients with genital ulcer in 1992 and the study from Pakistan by Rehan *et al* reporting 17.2% among patients presenting with STIs in 1999, may not appropriately reflect the current epidemiology in the country. A recent review by González-Beiras *et al.* (2016) of global trends of chancroid that included 49 studies on genital ulcer etiology between 1980 and 2014, showed a clear decline in worldwide prevalence with majority of studies published during 2010-2014 indicating a prevalence below 10% as compared to 0.0%-68.9% during 1980-1999⁹.

This review has some methodological limitations. The search did not cover African or Asian databases nor the grey-literature sources from the countries of origin of the migrants entering the EU/EEA, and only captured publications available in English which were peer-reviewed. A limited number of studies were retrieved from the European region and from the countries of origin of the majority of migrants entering the EU/EEA. In addition, most studies were of moderate quality as a large proportion of data described time-periods prior to the year 2000, which may not appropriately reflect current epidemiological patterns. Moreover, the choice of diagnostic method and the sensitivity of the test may have influenced the prevalence estimates. Some studies were conducted in specific locations or in particular patient sub-groups; this may reduce the generalizability of the data and may not appropriately reflect the true national estimates.

In the context of migration, it has been documented that there are unmet needs in terms of provision of essential sexual health services. As such, migrants residing in camps across the EU may lack access to the minimum standard of care which should be provided within a disaster response according to the Interagency Working Group in reproductive health^{50,51}. Limited provision of tests and treatment for sexually transmitted infections render the migrant population more vulnerable to sexual health related morbidity⁵⁰. Even though chancroid cases among refugees cannot be excluded, the global decline in the prevalence suggests that it is unlikely that such cases will have a real impact on the epidemiology of chancroid in the EU/EEA. A cross-sectional survey including 452 Syrian refugee women aged 18-48 years attending six health clinics in Lebanon (June –August 2012) reported that 53.3% of women had reproductive tract infections during the conflict and, of those seen by a gynaecologist in the last six months, 27.2% were diagnosed with a reproductive tract infection⁵². Further research is needed to shed light on the STIs burden among recently arrived migrants.

Conclusion

In conclusion, chancroid is a sporadic cause of genital ulcer in the EU/EEA region. Heightened awareness among clinicians, especially when diagnosing genital ulcers among vulnerable populations or travelers to endemic areas, is recommended. Additionally, the unmet sexual health needs among migrants newly arriving to the EU, the type and rates of infection, as well as the potential impact this may have on the general STI patterns in European region still remain to be further elaborated.

Declarations

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

No funding.

Acknowledgements

We are thankful to Irene Muñoz Guajardo, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) librarian at the time of this research, for her support on the development of search strategy and for performing the electronic searches.

References

1. Holmes KK, Sparling F, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, *et al.* Sexually Transmitted Diseases. 4th Edition. The McGraw-Hill Companies. New York, NY, USA; 2007.
2. Lewis DA, Mitja O. Haemophilus ducreyi: from sexually transmitted infection to skin ulcer pathogen. In: *Curr Opin Infect Dis.* vol. 29, 2015/12/15 edn; 2016:52-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:26-7.
4. O'Farrell N, Lazaro N. UK National Guideline for the management of chancroid 2014. *International Journal of STD and AIDS.* 2014;25(14):975-83.
5. Hawkes S, West B, Wilson S, Whittle H, Mabey D. Asymptomatic carriage of Haemophilus ducreyi confirmed by the polymerase chain reaction. *Genitourinary medicine.* 1995;71(4):224-7.
6. World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021.* Towards Ending STIs. Geneva: World Health Organization 2016.
7. Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of Haemophilus ducreyi - a disappearing pathogen? *Expert review of anti-infective therapy.* 2014;12(6):687-96.

8. Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Vall-Mayans M, Moi H. European guideline for the management of chancroid, 2011. *International journal of STD & AIDS*. 2011;22(5):241-4.
9. González-Beiras C, Marks M, Chen CY, Roberts S, Mitjà O. Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(1):1-8.
10. Steen R. Eradicating chancroid. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(9):818-26.
11. Fenton CML KA. Surveillance systems for STIs in the European Union: facing a changing epidemiology. 2004.
12. European Network for STI Surveillance [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/sti/sti-network/Pages/index.aspx]
13. International Organization for Migration: Mixed Migration Flows in the Mediterranean and Beyond. Compilation of available data and information. Reporting period .2015. In.: IOM; 2016.
14. International Organization for Migration: Mixed Migration Flows in the Mediterranean and Beyond. Compilation of available data and information. Reporting period Quarter. 1, 2016. In.: IOM; 2016.
15. Sebo P, Jackson Y, Haller DM, Gaspoz JM, Wolff H. Sexual and reproductive health behaviors of undocumented migrants in Geneva: a cross sectional study. *Journal of immigrant and minority health / Center for Minority Public Health*. 2010;13(3):510-7.
16. Keygnaert I, Guieu A, Ooms G, Vettenburg N, Temmerman M, Roelens K. Sexual and reproductive health of migrants: Does the EU care? 2014;114(Issues 2–3):215-25.
17. Janssens K, Bosmans M, Temmerman M. Sexual and reproductive health and rights of refugee women in Europe: Rights, policies, status and needs - Literature Review. ICRH, Ghent University 2005.
18. Bhopal R. Chronic diseases in Europe's migrant and ethnic minorities: challenges, solutions and a vision. 2009.
19. Control ECfDPA. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. 2014.
20. Dufaur L, Darroch B, Rayment M, Tipple C. Examining the clinical utility of multiplex PCR testing for genital ulcer disease in two London sexual health services. *International Journal of STD and AIDS*. 2015;26(11):24-5.
21. Rayment M, Ison C, Barton S, Sullivan A, Nwokolo N, Jones R. Examining the clinical utility of a genital ulcer disease multiplex polymerase chain reaction referral test in a genitourinary medicine service. *International Journal of STD and AIDS*. 2013;24:48.
22. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouere S, Bonhomme P, Louison JB, de Marsac TT, Chaine B, Vallee P, Casin I, Scieux C, et al. Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sexually transmitted diseases*. 2010;37(3):153-8.
23. Giuliani M, Suligoi B, Affronti M, Amerio F, Andreassi L, Angelini G, et al. Differences between Nonnational and Indigenous Patients with Sexually Transmitted Infections in Italy and Insight into the Control of Sexually Transmitted Infections. *Sexually transmitted diseases*. 2004;31(2):79-84.
24. Kyriakis KP, Hadjivassiliou M, Pappazios VA, Flemetakis A, Stavrianeas N, Katsambas A. Incidence determinants of gonorrhoea, chlamydial genital infection, syphilis and chancroid in attendees at a sexually transmitted disease clinic in Athens, Greece. *International Journal of dermatology*. 2003;42(11):876-81.
25. Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, Pijl A, Buimer M, Peerbooms PG, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(2):601-5.
26. Zakoucka H, Polanecky V, Kastankova V. Syphilis and gonorrhoea in the Czech Republic. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles. *European communicable disease bulletin*. 2004;9(12):18-20.
27. Marasovic D, Andelinovic D, Basta-Juzbasic A. Chancroid - A case report. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2000;8(2):69-71.
28. Holst H, Hartmann-Petersen S, Dargis R, Andresen K, Christensen JJ, Kemp M. [Chancroid]. *Ugeskrift for laeger*. 2007;169(22):2124.
29. Fouere S, Lassau F, Rousseau C, Bagot M, Janier M. First case of chancroid in 14 years at the largest STI clinic in Paris, France. *International journal of STD & AIDS*. 2015.
30. Knudsen TB, Sand C, Jensen JS. Import and local transmission of *Haemophilus ducreyi*. *Ugeskrift for laeger*. 2010;172(30):2121-2.
31. Canhoto M, Arroja B, Silva F, Goncalves C, Cotrim I, Vasconcelos H. *Haemophilus ducreyi* and *Treponema pallidum* co-infection in an HIV-negative male presenting with anal ulceration. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012;14(10):e749-50.
32. Barnes P, Chauhan M. Chancroid - desperate patient makes own diagnosis. *International journal of STD & AIDS*. 2014;25(10):768-70.
33. Barnes P, Chauhan M. Chancroid-down but not out-lessons from a case report. *HIV Medicine*. 2014;15:154.
34. Henry F, Devillers C, Szepietuk G, Pierard GE. Image of the month. Combined chancre, a soft chancroid and a syphilitic chancre. *Revue medicale de Liege*. 2009;64(4):177-8.
35. Maan MA, Hussain F, Iqbal J, Akhtar SJ. Sexually transmitted infections in Pakistan. *Annals of Saudi medicine*. 2011;31(3):263-9.
36. Bhutto AM, Shah AH, Ahuja DK, Solangi AH, Shah SA. Pattern of sexually transmitted infections in males in interior Sindh: a 10-year-study. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad. JAMC*. 2011;23(3):110-4.
37. Sami S, Baloch SN. Vaginitis and sexually transmitted infections in a hospital based study. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2005;55(6):242-4.
38. Razvi SK, Najeed S, Nazar HS. Pattern of sexually transmitted diseases in patients presenting at Ayub teaching hospital, Abbottabad. *Journal of Ayub Medical College. Abbottabad. JAMC*. 2014;26(4):582-3.
39. Rehan N: Profile of men suffering from sexually transmitted infections in Pakistan. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad. JAMC*. 2003;15(2):15-9.
40. Awolade V, Cantonment F, Ibadan O, Olarewaju O, Ibadan UCH. Prevalence of ulcer forming STIs among HIV-positive women clinic attendees in two Nigerian hospitals. *Retrovirology*. 2012;9.
41. Fayemiwo SA, Odaibo GN, Oni AA, Ajayi AA, Bakare RA, Olaleye DO. Genital ulcer diseases among HIV-infected female commercial sex workers in Ibadan, Nigeria. *African journal of medicine and medical sciences*. 2011;40(1):39-46.

42. Fatiregun AA, Afolabi Bamgboye E. Sexually Transmitted Diseases seen in a Nigerian tertiary institution. *West African Journal of Medicine*. 2004;23(3):236-9.
43. Totten PA, Kuypers JM, Chen CY, Alfa MJ, Parsons LM, Dutro SM, et al. Etiology of genital ulcer disease in Dakar, Senegal, and comparison of PCR and serologic assays for detection of *Haemophilus ducreyi*. *Journal of clinical microbiology*. 2000;38(1):268-73.
44. Petzoldt D, Jappe U, Hartmann M, Hamouda O: Sexually transmitted diseases in Germany. *International Journal of STD and AIDS*. 2002;13(4):246-53.
45. Aavitsland P BH. Changes in the statutory notification system for communicable disease in Norway. 2003.
46. Inga Lind SH: Recorded gonorrhoea rates in Denmark, 1900–2010: the impact of clinical testing activity and laboratory diagnostic procedures. *BMJ Open*. 2015;5:e008013.
47. 2016 European guideline for the management of chancroid. Available from: [<http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2016/Chancroid-GL06062016.pdf>]
48. Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Mayans MV. 2010 European Guideline for the Management of Chancroid. 2010.
49. Workowski KA, Levine WC, Wasserheit JN. U.S. Centers for disease control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: An opportunity to unify clinical and public health practice. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(4):255-62.
50. Finnerty F, Shahmanesh M. Sexual and reproductive health in the European refugee crisis. *Sex Transm Infect*. 2016.
51. The Sphere Handbook | 2.3 Essential health services –“sexual and reproductive health [<http://www.spherehandbook.org/en/2-3-essential-health-services-sexual-and-reproductive-health/>]
52. Reese Masterson A, Usta J, Gupta J, Ettinger AS. Assessment of reproductive health and violence against women among displaced Syrians in Lebanon. *BMC Women's Health*. 2014;14(1):25.

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

VIII Jornada de

ENFERMEDADES EMERGENTES

13 de junio de 2018
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)

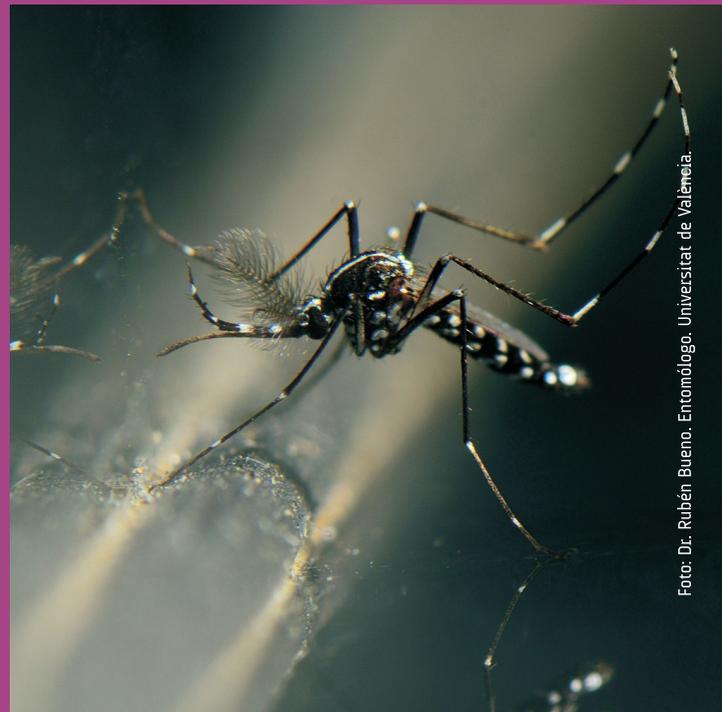


Foto: Dr. Rubén Bueno. Entomólogo. Universitat de València.

Organizado por

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

Con la colaboración de

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona

+B Agència
de Salut Pública

uitb
Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona

ciberesp

Con el patrocinio de:

lokímica
laboratorios

SANOPI PASTEUR

Werfen
Diagnostic Solutions for Life

+hc
Serveis Clínics

Programa VIII Jornada de Enfermedades Emergentes

9-9,10 h.	<p>Presentación Gemma Tarafa. <i>Comisionada de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona. Barcelona.</i> Joan A. Caylà. <i>Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona. Barcelona.</i></p>	<p>¿Por qué no se dan más casos de infección por el virus West Nile en el sur de la Península? Jordi Figuerola. <i>Departamento de Ecología de Humedales, Estación Biológica de Doñana. CSIC Sevilla. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.</i></p>
9,10-10,45 h Moderadores:	<p>Mesa I: Gripe Cristina Rius. <i>Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.</i> Luis Urbiztondo. <i>Servicio de Medicina Preventiva. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.</i></p>	<p>Vigilancia de arbovirosis importadas a través de plataformas digitales participativas. José Muñoz. <i>Servicio de Medicina Tropical y Salud Internacional. Hospital Clinic-ISGlobal. Barcelona.</i></p>
	<p>Impacto de los antivirales en la letalidad Ángela Domínguez. <i>Departament de Medicina. Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.</i></p>	<p>¿Qué hemos aprendido de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo? Jose R. Arribas. <i>Director científico del grupo de SIDA y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Paz. Madrid.</i></p>
	<p>Estrategias para mejorar la cobertura vacunal en el personal sanitario Marta Aldea. <i>Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.</i></p>	<p>12,50-14,25 h Moderadores: Patricia García de Olalla. <i>Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.</i> Gemma Martín. <i>Servicio de Dermatología Hospital del Mar. Barcelona.</i></p>
	<p>Recuerdo histórico de la pandemia de 1918. ¿Qué aprendimos? ¿Cómo se generan las grandes pandemias? Tomás Pumarola. <i>Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.</i></p>	<p>Mesa III: Re infecciones en infecciones de transmisión sexual (ITS) y riesgo del Zika como ITS Maidar Arando. <i>Unitat de Malalties de Transmissió Sexual Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona</i></p>
	<p>Mejora de la vacuna antigripal y perspectivas futuras Raúl Ortiz de Lejarazu. <i>Servicio de Microbiología e Inmunología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Director del Centro Nacional de Gripe. Universidad de Valladolid. Valladolid.</i></p>	<p>Re infecciones en sífilis Joaquín López-Contreras. <i>Coordinador de la Unitat Funcional de ITS. Hospital de Sant Pau. Barcelona.</i></p>
10,45-11,15 h	Café	<p>Re infecciones en gonococia Montserrat Laguno. <i>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.</i></p>
11,15-12,50 h	<p>Mesa II. Algunas infecciones transmitidas por mosquitos o garrapatas Tomás Montalvo. <i>Servei de Vigilància i Control de Plagues Urbanes. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.</i> Israel Molina. <i>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.</i></p>	<p>Dinámica del Zika en fluidos y riesgo de transmisión sexual Adrián Sánchez. <i>PROSICS (Programa de Salud Internacional del ICS). Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.</i></p>
Moderadores:	<p>Nuevas estrategias en el control del mosquito tigre Rubén Bueno. <i>Director Técnico en I+D+I de Laboratorios Lokímica. Valencia. Presidente Electo de la European Mosquito Control Association (EMCA).</i></p>	<p>14,25-15,00 h Moderador: Àngels Orcau. <i>Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid</i> La erradicación del pian vs tuberculosis Oriol Mitjà. <i>Assistant Research Professor. ISGlobal. Hospital Clínic. Barcelona.</i></p>

MESA I. Gripe

Moderadores: **Cristina Rius.** Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

Luis Urbiztondo. Servicio de Medicina Preventiva. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.

Impacto de los antivirales en la letalidad

Ángela Domínguez

Departament de Medicina. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia:

Ángela Domínguez

E-mail: angela.dominguez@ub.edu

Introducción

El virus de la gripe causa entre 3-5 millones de casos graves al año y entre 300.000-500.000 muertes en todo el mundo. El tratamiento antiviral con inhibidores de la neuraminidasa se considera un complemento importante a la vacunación para reducir el riesgo de enfermedad grave por gripe entre los adultos. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del tratamiento antiviral precoz para evitar la muerte en casos graves hospitalizados de gripe durante seis temporadas gripales.

Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico observacional en Cataluña durante 2010-16 en pacientes ≥ 18 años. Participaron 12 hospitales centinela de Cataluña, que atienden el 62% de la población. Se incluyeron casos graves de gripe confirmada por laboratorio que requirieron hospitalización. Se recogieron características demográficas, clínicas y virológicas. Dado que los hospitales participantes no eran homogéneos y había diferencias en el número de muertes entre hospitales, se utilizó regresión logística multinivel para estimar la *odds ratio* cruda y ajustada (aOR). El aOR se calculó ajustando por *propensity score*, que se utilizó como covariable continua en la regresión logística multinivel.

Las posibles interacciones entre el tratamiento antiviral y las variables independientes se analizaron mediante la prueba de razón de verosimilitud y se valoró la colinearidad mediante el factor de inflación de la varianza.

Resultados

Se incluyeron 1727 pacientes graves hospitalizados de gripe (595; 34,5% ingresados en UCI), de los cuales 1577 (91,3%) recibieron tratamiento antiviral. Recibir tratamiento antiviral ≤ 48 horas después del inicio de los síntomas clínicos (aOR 0,37; IC 95% 0,22-0,63), ≤ 3 días (aOR 0,49; IC 95% 0,30-0,79) y ≤ 5 días (aOR 0,50; IC 95% 0,32-0,79) se asoció a un menor riesgo de muerte. En los pacientes ingresados en UCI, el tratamiento administrado ≤ 48 horas (aOR 0,32; IC 95% 0,14-0,74), ≤ 3 días (aOR 0,44; IC 95% 0,20-0,97) y ≤ 5 días (aOR 0,45; IC 95% 0,22-0,96) también se asoció a un menor riesgo de muerte. Recibir tratamiento antiviral > 5 días después del inicio de los síntomas clínicos no se asoció a un menor riesgo de muerte ni en pacientes hospitalizados ni en los ingresados en UCI (Tabla 1).

Discusión

El tratamiento antiviral fue efectivo para evitar la muerte en pacientes de gripe grave hospitalizados administrado ≤ 48 h (aOR 0,37; 0,22 a 0,63) y menos efectivo administrado > 48 h (aOR 0,62; 0,40-0,97). Un estudio en Israel en 2009-10 encontró que la mortalidad era más alta en pacientes con retraso en el tratamiento (> 48 horas del inicio de los síntomas)¹. En un estudio de Hong Kong en 2007-08, el tratamiento antiviral temprano (≤ 48 horas) se asoció a una mejor supervivencia². En un estudio en España en 2009-10, se encontró que el tratamiento antiviral solo

Tabla 1. OR cruda y ajustada del tratamiento antiviral para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados y en pacientes ingresados en UCI. Cataluña, 2010-2016.

	Muerte n (%)	No muerte n (%)	OR cruda (IC 95%)	P valor	OR ajustada (IC 95%)	P valor
Pacientes hospitalizados						
Tratamiento antiviral						
Yes	191 (85,3%)	1386 (92,2%)	0,50 (0,33 – 0,76)	0,001	0,56(0,36-0,86)	0,009
No	33 (14,7%)	117 (7,8%)	Ref		Ref	
Tratamiento antiviral						
≤48h inicio síntomas	37 (17,2%)	400 (27,7%)	0,33 (0,20 – 0,56)	<0,001	0,37(0,22-0,63)	<0,001
>48h inicio síntomas	145 (67,4%)	929 (64,2%)	0,55 (0,36 – 0,85)	0,007	0,62(0,40-0,97)	0,03
No	33 (15,4%)	117 (8,1%)	Ref		Ref	
Tratamiento antiviral						
≤3 días inicio síntomas	70 (32,6%)	579 (40,0%)	0,43 (0,27 – 0,69)	<0,001	0,49(0,30-0,79)	0,003
>3 días inicio síntomas	112 (52,1%)	750 (51,9%)	0,53 (0,34 – 0,82)	0,004	0,59(0,38-0,93)	0,02
No	33 (15,3%)	117 (8,1%)	Ref		Ref	
Tratamiento antiviral						
≤5 días inicio síntomas	111 (51,6%)	890 (61,5%)	0,44 (0,29 – 0,69)	<0,001	0,50(0,32-0,79)	0,003
>5 días inicio síntomas	71 (33,0%)	439 (30,4%)	0,57 (0,36 – 0,91)	0,02	0,63(0,39-1,02)	0,06
No	33 (15,3%)	117 (8,1%)	Ref		Ref	
Pacientes ingresados en UCI						
Tratamiento antiviral						
Yes	114 (89,1%)	443 (94,9%)	0,42 (0,21 – 0,86)	0,02	0,50(0,25-1,04)	0,06
No	14 (10,9%)	24 (5,1%)	Ref		Ref	
Tratamiento antiviral						
≤48h inicio síntomas	19 (15,2%)	117 (26,0%)	0,26 (0,11 – 0,61)	0,002	0,32(0,14-0,74)	0,01
>48h inicio síntomas	92 (73,6%)	309 (68,7%)	0,49 (0,24 – 0,99)	0,04	0,58(0,28-1,20)	0,14
No	14 (11,2%)	24 (5,3%)	Ref		Ref	
Tratamiento antiviral						
≤3 días inicio síntomas	38 (30,4%)	169 (37,6%)	0,37 (0,17 – 0,79)	0,01	0,44(0,20-0,97)	0,04
>3 días inicio síntomas	73 (58,4%)	257 (57,1%)	0,46 (0,22 – 0,95)	0,04	0,56(0,26-1,16)	0,12
No	14 (11,2%)	24 (5,3%)	Ref		Ref	
Tratamiento antiviral						
≤5 días inicio síntomas	63 (50,4%)	275 (61,1%)	0,38 (0,18 – 0,78)	0,01	0,45(0,22-0,96)	0,04
>5 días inicio síntomas	48 (38,4%)	151 (33,6%)	0,52 (0,24 – 1,09)	0,08	0,60(0,28-1,29)	0,19
No	14 (11,2%)	24 (5,3%)	Ref		Ref	

fue efectivo para evitar la muerte o el ingreso en UCI cuando se administró ≤48 horas³.

La muerte también se evitó en pacientes que recibieron tratamiento antiviral dentro de los 3 o 5 días posteriores al inicio de los síntomas. En un estudio en California en 2009-10, los pacientes enfermos críticos de A(H1N1)pdm09 con tratamiento antiviral iniciado antes de los 5 días del inicio de los síntomas tuvieron una mejor supervivencia que los que no recibieron tratamiento antiviral⁴. Estos hallazgos no contradicen los datos en adultos sanos que demuestran que el tratamiento debe iniciarse antes de las 48 horas del inicio de los síntomas para reducir la duración de los síntomas y la gravedad de la enfermedad⁵.

Conclusiones

El tratamiento antiviral en pacientes hospitalizados con gripe grave confirmada fue eficaz para evitar la muerte, principalmente cuando se administró en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas, pero también cuando no habían transcurrido más de 5 días.

Bibliografía

- Hiba V, Chowers M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized

- patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66:1150-5.
2. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, *et al*. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510-5.
 3. Delgado-Rodríguez M, Castilla J, Godoy P, Martín V, Soldevila N, Alonso J, *et al*. Prognosis of hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in Spain: influence of neuraminidase inhibitors. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(7):1739-45.
 4. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, *et al*. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A(H1N1)pdm09. *Clinical Infectious Disease*. 2012;55(9):1198-204.
 5. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, *et al*. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clinical Infectious Disease*. 2007;45(12):1568-75.

Estrategias para mejorar la cobertura vacunal en el personal sanitario

Marta Aldea¹, Anna Llupià¹, Victòria Olivé², Sebastiana Quesada², Pilar Varela², Antoni Trilla¹

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic de Barcelona.

²Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia:

Marta Aldea

E-mail: MALDEA@clinic.cat

La gripe es un importante problema de salud pública por su elevada morbilidad, y por sus complicaciones y aumento de mortalidad en grupos específicos de población. La OMS estima que, a nivel Europeo, entre 28.000 y 73.000 muertes son atribuibles a la gripe cada año, la mayoría de ellas en personas mayores de 65 años¹.

A pesar de que la eficacia de la vacuna varía en función de la concordancia entre las cepas vacunales y las cepas circulantes, se continúa considerando la medida preventiva más efectiva para el control de la infección y sus complicaciones. En España se recomienda la vacunación a todas las personas a partir de los 65 años, a las personas con alto riesgo de complicaciones por gripe, a las personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de complicaciones (entre las cuales se encuentra el personal sanitario) y a las personas que trabajan en servicios públicos esenciales.

A pesar de estas recomendaciones, la cobertura de vacunación antigripal tanto en la población general como en el personal sanitario sigue siendo baja. En España, la cobertura en personas a partir de 65 años, fue del 55,5% en la temporada 2016-2017², mientras que el objetivo establecido por la OMS está en el 75%. La cobertura en personal sanitario en España fue inferior al 30% en los años 2010-2015. En el resto de Europa, la cobertura en la temporada 2014-2015 osciló entre el 5 y el 54,9%, siendo el Reino Unido, Hungría y Rumanía los países con mayores coberturas³.

Las principales razones por las que los profesionales sanitarios rechazan la vacunación son el miedo a las reacciones adversas, la baja percepción de riesgo, y las dudas sobre la eficacia de la vacuna; mientras que aquellos que se vacunan, mayoritariamente lo hacen por su propia protección, y con menor frecuencia para proteger a los pacientes o para evitar bajas laborales⁴.

Con el objetivo de mejorar la cobertura de vacunación antigripal en el personal sanitario, multitud de centros sanitarios han implementado estrategias que van desde las acciones educativas hasta la vacunación obligatoria. Podríamos dividir las estrategias en tres categorías, aquellas relacionadas con el acceso a la vacunación, las relacionadas con el conocimiento y el comportamiento, y las relacionadas con la gestión⁵.

Entre las estrategias relacionadas con el acceso está la vacunación gratuita y la vacunación en los sitios de trabajo, habitualmente mediante unidades móviles de vacunación; que se consideran estrategias indispensables para mejorar la cobertura de vacunación. Entre las estrategias relacionadas con el conocimiento y el comportamiento tenemos todas aquellas que implican actividades educativas (emails, sesiones, webs, posters, etc.) y los incentivos por vacunación. Y, finalmente, entre las relacionadas con la gestión, encontramos la asignación de personal específico para las campañas de vacunación, la difusión de los resultados de cobertura, los mandatos "blandos" (formulario de declinación, visibilización de profesionales no vacunados) y los mandatos "duros" (vacunación obligatoria por contrato).

Dado que en la mayoría de los casos se implementan diversas estrategias simultáneamente, es difícil evaluar la efectividad de cada una de ellas para mejorar la cobertura vacunal, pero parece que las campañas que implementan un mayor número de estrategias consiguen mayores coberturas⁵. La estrategia específica que consigue coberturas más altas, casi universales, es la vacunación obligatoria⁵, aunque hay que tener en cuenta que generalmente los centros donde se establece esta normativa también invierten recursos en el resto de estrategias para mejorar la aceptación de la medida, y cuentan con el soporte firme de la dirección. La vacunación obligatoria es la estrategia más controvertida, ya que no en todos los contextos es culturalmente aceptable.

También hay evidencia de que el esfuerzo sostenido en los programas de vacunación voluntaria consigue tasas de vacunación elevadas. Un ejemplo es el del *National Health Service* (NHS) de Inglaterra, que en 2011 implementó la campaña "Flu Fighter" a nivel nacional para mejorar la eficiencia de las campañas locales que se hacían en los hospitales. La cobertura de vacunación antigripal en el personal sanitario del NHS pasó de un 34,7% en la campaña 2010/11 hasta un 63,2% en la campaña 2016/17. Aunque no llega al objetivo de la OMS, están consiguiendo un aumento sostenido año tras año. En ésta línea, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) lanzó el pasado mes de Octubre un curso en línea y gratuito sobre estrategias para la mejora de las coberturas en el personal sanitario: "*Influenza vaccination among health care workers – Assess and communicate to improve uptake*".

Parece que no existe una estrategia única que consiga aumentar rápidamente y en gran nivel la cobertura de vacunación antigripal en el personal sanitario, pero las campañas que combinan múltiples estrategias y que están dotadas de una buena planificación, recursos y soporte, pueden aumentar la cobertura de forma sustancial y sostenida.

Bibliografía

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-300.
2. MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación antigripal en población ≥ 65 años. Temporada estacional, 2016-2017. 2017 [Último acceso 9 de Mayo de 2018]; Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017. [Último acceso 9 de Mayo de 2018]; Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932008-to-2014%E2%80%932015.pdf>
4. To KW, Lai A, Lee KC, Koh D, Lee SS. Increasing the coverage of influenza vaccination in healthcare workers: review of challenges and solutions. *J Hosp Infect*. 2016;94(2):133-42.
5. Hollmeyer H, Hayden F, Mounts A, Buchholz U. Review: interventions to increase influenza vaccination among healthcare workers in hospitals. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(4):604-21.

Recuerdo histórico de la pandemia de 1918. ¿Qué aprendimos? ¿Cómo se generan las grandes pandemias?

Tomás Pumarola

Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia:

Tomás Pumarola

E-mail: tpumarola@vhebron.net

Ver editorial sobre este tema en este mismo número de *Enfermedades Emergentes*.

Mejora de la vacuna antigripal y perspectivas futuras

Raúl Ortiz de Lejarazu

Director Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Director del Centro Nacional de Gripe. Universidad de Valladolid. Valladolid

Correspondencia:

Raúl Ortiz de Lejarazu

E-mail: rortizdelejarazu@saludcastillayleon.es

La gripe es una enfermedad que afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes y una causa importante de mortalidad y hospitalización en personas mayores o de cualquier edad con patologías de base¹. La vacuna de gripe y la vacunación antigripal son las medidas más eficaces para mitigar los efectos de esta enfermedad periódica estacional y la única capaz de modificar el impacto de una onda pandémica, siendo la única vacuna disponible frente a los más de 120 virus respiratorios conocidos².

A pesar de la carga de enfermedad y de los esfuerzos investigadores, existen todavía aspectos de la gripe que continúan sin entenderse completamente, especialmente en áreas de la patogénesis, la variabilidad antigénica intrasubtípica e intratípica, la respuesta inmune adaptativa e innata y en la definición y estandarización de adecuados correlatos de protección humoral (anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, Neutralizantes, inhibidores de la Neuraminidasa, anticuerpos frente al tallo de la Hemaglutinina, etc) así como correlatos de protección de la Inmunidad celular que es la que parece ofrecer una respuesta heterotípica más amplia y de mayor durabilidad en el tiempo.

La primera vacuna de gripe estacional se produjo en Rusia y fue una vacuna atenuada monovalente desarrollada por Smorodintseff mediante más de 30 pases en huevo que se administró durante mucho tiempo en la antigua URSS.

Basándose en la rapidez con la que la pandemia de Gripe Española de 1918 debilitó el poder de combate de las tropas americanas, el Cirujano General de las *US Army* encargó el desarrollo de una vacuna de Gripe en los años 1940. El resultado de aquellas experiencias hizo que en 1943 y 1944 (segunda Guerra Mundial) se administrara ampliamente entre el ejército Americano la primera vacuna inactivada frente a la Gripe, extendiéndose en 1945 a los civiles. La vacuna estacional de gripe de los años cuarenta se formuló con dos cepas de virus gripal del subtipo H1N1 (vacuna de virus gripal completo inactivado). Desde finales de los años sesenta y principios de los setenta las vacunas estacionales de gripe fueron bivalentes con 1 virus de la Gripe de tipo A; y otro del

tipo B. En los años 70 se producen las primeras vacunas de gripe estacional fragmentadas utilizando técnicas de fragmentación con detergentes y enzimas y posterior separación y purificación de los fragmentos (vacunas fraccionadas).

En 1977 tras la reemergencia no pandémica del subtipo H1N1 se elaboran las primeras vacunas trivalentes de gripe estacional pasando de las bivalentes (A/H3N2 y B) a las trivalentes con dos cepas de cada uno de los subtipos circulantes de la Gripe A y una B (A/H1N1, A/H3N2, B) basándose en la ausencia de protección cruzada entre subtipos de A distintos. La deriva antigénica del virus de la Gripe como consecuencia de su variabilidad genética obligó a cambiar alrededor de 40 veces desde 1970 a 2004, la formulación de una de las tres cepas de su composición y ocho veces dos de las tres cepas víricas y en varias ocasiones suplementar con preparaciones monovalentes alguna de las vacunas trivalentes³.

La concordancia antigénica entre los virus de la vacuna y los circulantes es el talón de Aquiles. A partir de los años 80 se observó una divergencia en dos linajes distintos del virus de la gripe tipo B, linaje Victoria y Yamagata con suficiente distancia antigénica para que la protección cruzada sea limitada⁴. Si en alguna estación en que la Gripe B es el virus dominante y hay discordancia (mismatch) antigénico se producen las condiciones para una "tormenta perfecta" de ineffectividad vacunal. La dominancia de circulación de virus B se produce aproximadamente cada 2-3 años y la discordancia de B ha sido un evento en 4 de cada 10 temporadas de gripe.

La OMS en 2013 incluyó por primera vez una formulación alternativa con dos linajes B en la composición anual de las vacunas de gripe y por primera vez en la historia de la composición de vacunas gripales la OMS ha anunciado la composición cuadrivalente en primera opción para la de del próximo año 2018-2019. En la figura se relacionan las distintas vacunas que se han producido con el tipo de respuesta inmune que tienden a inducir.

Los objetivos de los futuros diseños de vacunas de Gripe⁵ son inmunitarios y técnico/estratégicos. Los inmunitarios persiguen

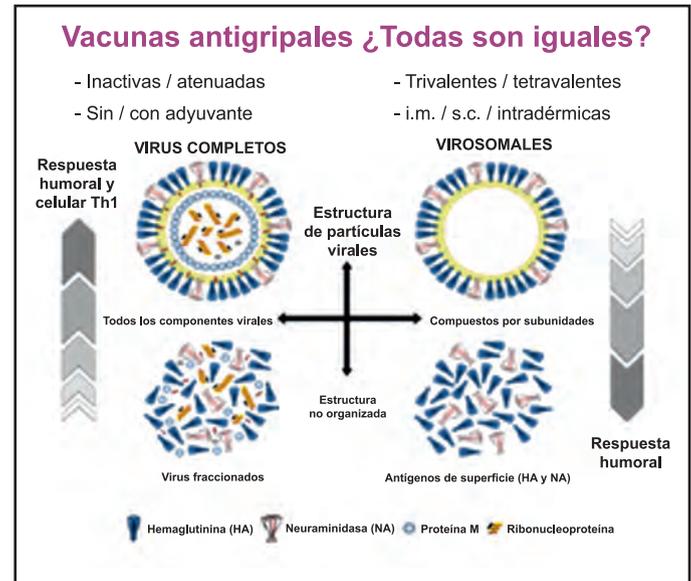
potenciar la intensidad y amplitud de la respuesta inmunitaria homóloga y heteróloga (de tipo y de subtipo), ampliar el tipo de respuesta Inmune (celular + humoral) y prolongar la duración y efectividad de la vacuna con el objetivo final de reducir la frecuencia de vacunación.

Los objetivos técnicos y estratégicos persiguen mejorar los métodos de producción de la vacuna acortando así el plazo de disponibilidad de la misma y por otra parte simplificar su administración en casos de necesidad extemporánea con el objetivo final de aumentar la capacidad de respuesta ante situaciones de demanda aumentada como puede ser el caso de una emergencia pandémica.

La búsqueda de una vacuna universal como Santo Grial de las vacunas de Gripe presenta novedades atractivas pendientes de resolver. En general se dirigen a regiones conservadas del virus que intentan potenciarse mediante distintas aproximaciones (adyuvantes, proteínas quimera, elevada carga antigénica, etc) Las regiones conservadas sobre las que ha recaído la mayor atención han sido la proteína M2, la región del tallo de la Hemaglutinina, la Neuraminidasa y el uso de proteínas y virus quimera con parte de los componentes internos (proteína Matriz y Nucleoproteína).

Los avances en la búsqueda las denominadas *Next Generation Influenza Vaccines* (OMS), dirigida frente a antígenos comunes no sujetos a modificaciones genéticas y antigénicas modificarán la aproximación actual de la vacunación frente a la gripe. Entretanto, es preciso desarrollar sistemas de vigilancia y modelos de predicción que permitan una selección más acertada de los componentes vacunales en relación con los que circularán ocho meses después. La indicación Universal de vacunación es la medida que puede incrementar las coberturas actuales y una mejor preparación ante una futura pandemia que volverá a ocurrir.

Figura 1. Relación de las distintas vacunas que se han producido con el tipo de respuesta inmune que tienden a inducir.



Bibliografía

1. Ortiz de Lejarazu R y Pumarola T. Gripe. Capítulo 294 en: Ferreras/Rozman. *Medicina Interna*, Vol 2, Elsevier España S.L. 2016; p. 2339-2345. ISBN 978-84-9022-995-8.
2. Weil Olivier C. Influenza vaccination coverage rate in children, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(1):107-18.
3. Bonanni P, Santos JI. Vaccine evolution. Chapter 1 in: Garçon *et al. Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology*, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011;p151-99.
4. Hannoun C. The Evolving History of Influenza Viruses and Influenza Vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94.
5. Ortiz de Lejarazu R y Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33:480-90.

MESA II. Algunas infecciones transmitidas por mosquitos o garrapatas

Moderadores: **Tomás Montalvo**. *Servei de Vigilància i Control de Plagues Urbanes. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
Israel Molina. *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Nuevas estrategias en el control del mosquito tigre

Rubén Bueno Marí

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

Correspondencia:

Rubén Bueno Marí

E-mail: rduino@lokimica.es

ruben.bueno@uv.es

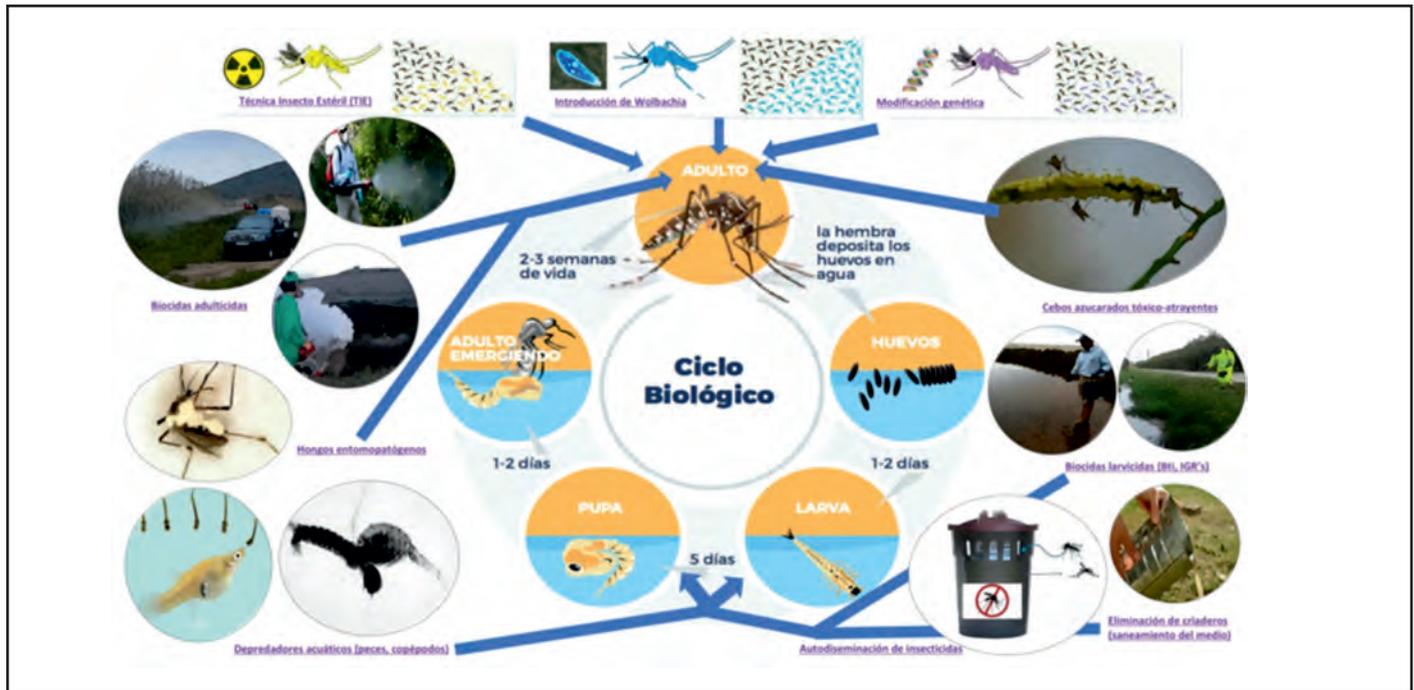
Sin duda la llegada y establecimiento del mosquito tigre, *Aedes albopictus*, a España, cuya primigenia detección data de 2004 en la provincia de Barcelona, ha provocado un punto de inflexión en los programas de vigilancia y control vectorial en los ámbitos urbanos de nuestro país. Hasta la fecha en las ciudades españolas no había experiencia en la gestión recurrente de ninguna especie de mosquito tan molesta para el ser humano, con una actividad hematofágica vinculada casi en exclusividad hacia la obtención de sangre humana (elevada antropofilia) y capaz de desarrollar su fase larvaria y criar en pequeñas colecciones hídricas de las que podríamos extraer innumerables ejemplos en nuestras urbes (desde los imbornales de recogida de aguas pluviales en la vía pública a cavidades vegetales de árboles y plantas que acumulen agua, pasando por una gran diversidad de potenciales recipientes en el ámbito doméstico como cubos, bidones, platos de tiestos o bebederos animales). Para intensificar la urgencia y necesidad de acometer medidas de control frente a la especie, cabe destacar su rol vectorial como un potencial transmisor de enfermedades víricas de gran trascendencia sanitaria como son el Dengue, el virus del Zika o la fiebre Chikungunya¹.

Actualmente, la mayoría de programas de control del mosquito tigre se basan fundamentalmente en dos tipos de estrategias preventivas. La primera es la vigilancia y tratamiento periódico de los principales puntos de cría de la especie en el ámbito de titularidad pública, los imbornales, por parte de las

administraciones pertinentes. Una amplia gama de productos larvicidas pueden ser empleados en estos ambientes para eliminar las fases juveniles de estos mosquitos y evitar así la emergencia de adultos que piquen y generen molestias entre la población. La segunda se basa en fomentar la formación y concienciación ciudadana para capacitar a la población en la adquisición de códigos de buenas prácticas ambientales en aras de tratar de minimizar la existencia de potenciales criaderos de la especie en el ámbito privado y/o doméstico. Esta segunda vía de trabajo puede articularse de diferentes formas y ante distintos colectivos (talleres escolares, charlas informativas genéricas, proyectos de ciencia ciudadana, edición de material divulgativo, etc.) y es esencial para el control integral y sostenible de la especie, puesto que se ha constatado que el porcentaje mayoritario de criaderos del mosquito tigre en nuestras ciudades, con importantes variaciones según la configuración urbanística concreta de la zona, suele encontrarse en el ámbito privado o doméstico.

Pese a la continua aplicación y mejora tecnificada de estas dos estrategias previamente mencionadas, existe un claro consenso en la comunidad científica en afirmar que debemos profundizar en el conocimiento y utilización de nuevas herramientas de control de estos mosquitos para ser capaces de mantener sus niveles poblacionales por debajo de los umbrales que nos permitan minimizar o evitar la transmisión de ciertas arbovirosis urbanas como el Dengue, Zika o Chikungunya. Seguidamente

Figura 1. Diferentes estrategias de control poblacional de mosquitos.



se exponen algunas de estas “nuevas” estrategias de control que, en cualquier caso, deben emplearse siempre como un complemento a los enfoques preventivos previamente mencionados (tratamientos larvicidas rutinarios y concienciación ciudadana), que deben seguir siendo los principales motores de los programas de control poblacional de la especie en las ciudades.

- *Técnica del Insecto Estéril (TIE)*: se basa en la liberación masiva en el ambiente de machos esterilizados en condiciones de laboratorio con el objetivo de que se apareen con hembras salvajes y, como resultado, se origine una descendencia no fértil. De esta forma podremos conseguir un declive progresivo de la población, hasta incluso poder provocar puntualmente su extinción local. Para la aplicación de esta técnica se requiere de aspectos con los que cumple el mosquito tigre, como una baja dispersión natural de la especie (*Ae. albopictus* presenta un rango de vuelo muy bajo), que exista un decrecimiento estacional de sus poblaciones (en la fase invernal hay una pausa en la actividad del mosquito tigre), y que sea asumible y eficiente la cría masiva y suelta de ejemplares. Algunos ensayos pilotos se han ejecutado ya en países europeos, como por ejemplo en áreas urbanas de Italia, donde los resultados indican que tras liberaciones de entre 896-1,590 ♂/ha/semana en zonas de elevada infestación se induce un nivel significativo de esterilidad en la población local². En estos estudios se concluye que

el porcentaje mínimo de esterilización de huevos que se considera necesario para provocar la supresión local de la especie debe ser $\geq 81\%$ ². Los primeros ensayos de campo ya se están realizando en España desde principios de 2018.

- *Mosquitos infectados por Wolbachia*: *Wolbachia* es una bacteria endocelular muy común en el mundo de los artrópodos cuya particularidad reside en sus efectos sobre ciertos procesos de reproducción en los insectos infectados. En el caso de los mosquitos, cuando un macho infectado con *Wolbachia* se aparee con una hembra libre de *Wolbachia*, se induce un acontecimiento de infertilidad mediante un proceso que denominamos incompatibilidad citoplasmática. Por el contrario, si las hembras están infectadas por *Wolbachia*, con independencia de que el macho porte la bacteria o no, dicha bacteria será transferida a toda la prole por herencia materna directa. La situación notable que esto provoca es una menor susceptibilidad a los procesos de infección de estas nuevas generaciones de mosquitos frente a arbovirus como el Dengue, Zika o Chikungunya³. Distintos países de diferentes continentes, han comenzado ya con procesos de suelta de mosquitos infectados con la bacteria en los últimos años.
- *Mosquitos Modificados Genéticamente (MMG)*: de nuevo el objetivo es inducir esterilidad en la población local, pero en este caso a través de modificación genética de ejemplares.

Existen varios métodos que provocan diferentes rutas de infertilidad y consecuente reducción poblacional. Desde el 2009 se han venido realizando ensayos de campo con liberaciones de *Aedes aegypti* (especie con biología, comportamiento e interés vectorial muy similar al mosquito tigre) en distintos países y, a pesar de existir ciertos ejemplos altamente satisfactorios de reducción poblacional⁴, se trata de una de las técnicas que más controversia ha despertado porque, a diferencia de las anteriores, en este caso se basa en la introducción de nuevos organismos (en términos genéticos; “nuevos genes”) en distintos territorios. Cómo realizar un óptimo balance del binomio coste-beneficio acerca de la aplicación de la técnica, y una aproximación real y científica a las posibles consecuencias colaterales, marcarán sin duda las probabilidades de implementación de esta estrategia a gran escala en los próximos años⁵.

En definitiva, la tendencia actual al control integrado de mosquitos requiere indudablemente de la congregación ordenada, racional y tecnificada de diferentes estrategias de control (Figura

1) que siempre variarán en función de la casuística, capacidades y necesidades locales de cada territorio.

Bibliografía

1. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. Implicaciones sanitarias del establecimiento y expansión en España del mosquito *Aedes albopictus*. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2012;86(4):319-30.
2. Bellini R, Medici A, Puggioli A, Balestrino F, Carrieri M. Pilot Field Trials with *Aedes albopictus* Irradiated Sterile Males in Italian Urban Areas. *J. Med. Entomol.* 2013;50(2):317-25.
3. Jiggins FM. The spread of *Wolbachia* through mosquito populations. *PLoS Biol.* 2017;15(6): e2002780.
4. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alphey L, Malavasi A, Capurro ML. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015;9(7):e0003864.
5. Panjwani A, Wilson A. What Is Stopping the Use of Genetically Modified Insects for Disease Control? *PLoS Pathog.* 2016;12(10): e1005830.

¿Porqué no se dan más casos de infección por el virus *West Nile* en el sur de la Península?

Jordi Figuerola

Departamento de Ecología de Humedales, Estación Biológica de Doñana. CSIC Sevilla, y CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia:

Jordi Figuerola

E-mail: jordi@ebd.csic.es

El virus *West Nile* es un flavivirus transmitido por mosquitos ampliamente distribuido en el mundo. Las aves son su principal hospedador vertebrado, aunque también se ha detectado en reptiles, anfibios y mamíferos. La mayoría de especies de mamífero no son hospedadores competentes para este virus, es decir el virus no es capaz de replicar lo suficiente como para infectar a un mosquito que se alimente de la sangre del mamífero. Este es el caso de humanos y caballos, que pueden ser infectados por el virus, en la mayoría de casos de forma asintomática. Sin embargo, los casos mas graves pueden producir encefalitis y la muerte. Desde el 2003 venimos detectando en Andalucía la presencia de aves tanto residentes como migratorias con anticuerpos frente al virus *West Nile* (CCAES 2017). Por ejemplo, en la focha común

Fulica atrata prevalencia de anticuerpos puede llegar a ser superior al 40% (Figuerola *et al.* 2008). Desde el 2010 vienen notificándose focos de virus *West Nile* en explotaciones equinas de Andalucía, Castilla la Mancha y Castilla y León y Extremadura (CCAES 2017). Sin embargo, el número de casos de casos humanos de la enfermedad asociada a la infección por el virus *West Nile* registrados durante el mismo periodo es muy reducido. Un primer caso se registro en Extremadura en 2004, dos en 2010 en Andalucía y tres en 2016 también en Andalucía (CCAES 2017).

¿Qué factores podrían explicar la alta incidencia del virus *West Nile* en aves y la baja incidencia en humanos? Para determinar las posibles causas de estas diferencias en la epidemiología del virus en aves y en humanos hemos estudiado las poblaciones

de mosquitos presentes en Andalucía Occidental y su comportamiento de alimentación. Secuenciando un fragmento del ADN mitocondrial de la sangre presente en hembras alimentadas de distintas especies de mosquitos hemos determinado que entre las especies más abundantes, 3 se alimentaban principalmente sobre mamíferos (*Anopheles atroparvus*, *Culex teileri* y *Ochlerotatus caspius*) y otras tres principalmente sobre aves (*Culex modestus*, *Culex perexiguus* y *Culex pipiens*). Al combinar esta información con la competencia vectorial de las distintas especies pudimos estimar la importancia de cada especie para la amplificación del virus *West Nile* y el riesgo de que transmitieran el virus a humanos (Muñoz *et al.* 2012). La competencia vectorial se estima como la proporción de mosquitos que tras haber ingerido sangre infectada por el virus *West Nile* son capaces de transmitir el virus al picar a un nuevo hospedador. *Cx. perexiguus* fue identificada como la especie más importante para la amplificación del virus. Con este método pudimos determinar que a pesar de que el riesgo de transmisión del virus *West Nile* entra las aves era muy elevado, el riesgo de transmisión era muy reducido, debido al comportamiento alimentario de los mosquitos (Muñoz *et al.* 2012).

Para determinar los factores que podrían determinar la circulación del virus *West Nile* capturamos gorriones (*Passer domesticus*) y mosquitos en 45 localidades en Sevilla, Huelva y Cádiz. Las zonas de estudio se distribuyeron en zonas urbanas (15 localidades), zonas rurales (15 localidades) y zonas naturales (15 localidades). A partir de las muestras de sangre tomadas de más de dos mil gorriones pudimos determinar que la prevalencia de anticuerpos frente al virus *West Nile* era del 0,67% pero con importantes variaciones entre localidades (con prevalencias de entre el 0 y el 8,5%) (Martínez de la Puente *et al.* 2018). Al analizar las comunidades

de mosquitos presentes en las distintas localidades se detectó una relación positiva entre la prevalencia de anticuerpos frente al virus *West Nile* en gorriones y la abundancia de *Cx. perexiguus* en la zona. En las localidades donde se encontraron gorriones con anticuerpos frente al virus *West Nile* no vivían humanos. Por lo tanto consideramos que el virus *West Nile* circula en España principalmente en zonas naturales, donde la especie de mosquito *Cx. perexiguus* está presente. Afortunadamente esta especie tiene unos requerimientos ecológicos que no le permiten vivir en zonas urbanizadas o con presencia regular de humanos (Ferraguti *et al.* 2016, Martínez de la Puente *et al.* 2018).

Bibliografía recomendada

- CCAES 2017. Informe de situación y evaluación del riesgo de la Fiebre por Virus del Nilo Occidental en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- 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*. 2016;6.
- Figuerola J, Jiménez-Clavero MA, López G, Rubio C, Soriguer R, Gómez-Tejedor C, *et al.* 2008. Size matters: West Nile virus neutralizing antibodies in resident and migratory birds in Spain. *Veterinary Microbiology*. 132: 39-46.
- Martínez de la Puente J, Ferraguti M, Ruiz S, Roiz D, Llorente F, Pérez-Ramírez E, *et al.* Mosquito community influences West Nile virus seroprevalence in wild birds: implications for the risk of spillover into human populations. *Scientific Reports*. 2018;8.
- Muñoz J, Ruiz S, Soriguer R, Alcaide M, Viana DS, Roiz D, Vázquez A, Figuerola J. Feeding patterns of potential West Nile virus vectors in South-west Spain. *PlosOne*. 2012;7.

Vigilancia de arbovirosis importadas a través de plataformas digitales participativas

José Muñoz

Servicio de Medicina Tropical y Salud Internacional. Hospital Clinic-ISGlobal. Barcelona.

Correspondencia:

Jose Muñoz

E-mail: jose.munoz@isglobal.org

La movilidad internacional por turismo ha presentado en los últimos años un incremento del 4-5% anual a nivel global¹. Además, la globalización del comercio y el aumento de personas trabajando para agencias internacionales y organizaciones no gubernamentales han contribuido a un aumento importante

de personas europeas que trabajan y visitan países tropicales y subtropicales. La proyección realizada por la agencia hasta el 2030 muestra que más de la mitad de los viajes internacionales para el 2030 podrían realizarse a países en Asia, África y América².

Las clínicas de atención al viajero internacional se estructuran

habitualmente en España en torno a una clínica previaje -en la que se atienden viajeros antes del viaje y se ofrece información, consejo sanitario, y se realiza la vacunación y la profilaxis antipalúdica en caso sea necesario-, y una clínica post-viaje en la que se atiende a la fracción de viajeros que presenta un problema de salud relacionado con el viaje tras el retorno. Los estudios de la salud en el viajero publicados hasta ahora se basan en registros médicos de clínicas de enfermedades infecciosas que identifican problemas en los viajeros a la vuelta del viaje, y en cuestionarios realizados a los viajeros a la vuelta del viaje con los habituales sesgos de información (de memoria), y la posibilidad de perder información sobre aquellos viajeros con sintomatología leve o que no consultan tras el viaje³. Según esas publicaciones, se estima que el 4-32% de los viajeros presentan síntomas de enfermedades infecciosas durante el viaje, y en el 10% aproximadamente los síntomas son suficientemente graves y duraderos como para precisar una consulta médica a la vuelta del viaje. Las limitaciones actuales con este sistema de atención sanitaria al viajero internacional se pueden resumir en los siguientes conceptos:

- El paciente no puede contactar con el sistema de salud español durante el viaje en caso de que presente algún síntoma, y puede sólo acudir a un centro sanitario en el país de destino.
- No existe una evaluación precisa del espectro completo de enfermedades que aparecen durante un viaje internacional: las enfermedades que no presentan gravedad, o que se resuelven antes de la vuelta no suelen ser identificadas y evaluadas por nuestro sistema sanitario.
- En el caso que se registren, existe un sesgo importante de información (sesgo de memoria): La información no se suele recoger en el momento en el que aparecen los síntomas en el viaje, sino a través de cuestionarios al paciente días o semanas después, a la vuelta del viaje.
- No permite evaluar información sobre el denominador, es decir, del total de viajeros a destinos internacionales, acudan o no a un centro sanitario. Eso limita la posibilidad de evaluar factores de riesgo de adquisición de enfermedades durante el viaje al no poder tener un grupo comparador.
- No incluye un sistema eficiente de detección de la introducción de enfermedades importadas: algunas de las enfermedades importadas pueden ser graves, y algunas tienen el potencial de ser introducidas en nuestro medio, como las arbovirosis (dengue, Zika, Chikungunya), o enfermedades potencialmente más graves como el Ebola. La detección de estos pacientes con sospecha de enfermedades importadas depende de que los pacientes busquen atención médica, y de la sospecha del profesional sanitario con el que contacte.

En la última década se ha experimentado un gran crecimiento de la penetración de la telefonía móvil en todos los países del

mundo pasando a ser actualmente del 121% en países desarrollados y entre el 70-98% en países en desarrollo, experimentando en los últimos años a la saturación del mercado⁴. Este crecimiento ha venido acompañado de un crecimiento notable en la banda ancha móvil especialmente en los últimos años, lo que ha permitido romper brechas de acceso importantes relativas a las tecnologías disponibles para acceso a internet. Este escenario ha propiciado la utilización innovadora de dichas tecnologías en prevención de salud y epidemiología, así como en el monitoreo y seguimiento de enfermedades infecciosas.

Hemos desarrollado una aplicación móvil llamada TRIP Doctor que, tras ser instalada en el teléfono móvil inteligente del viajero previo al viaje, provee al viajero con información sanitaria práctica incluyendo una guía inteligente de manejo de síntomas en caso que aparezcan. Esta aplicación móvil incluye, entre otras funcionalidades, un sistema de alertas sanitarias mediante el cual los médicos responsables pueden comunicarse con los usuarios de la aplicación móvil en activo para comunicarles incidencias médicas relevantes en el país de destino (como por ejemplo, un brote de alguna enfermedad infecciosa). La información registrada a través de la aplicación móvil puede ser visualizada y analizada por el personal sanitario a través de un sistema de monitorización remoto (*back-end*) basado en servicios *cloud*, que registra en tiempo real los datos de salud de cada uno de los viajeros que tienen la aplicación instalada, identificando su geoposicionamiento una vez cada día, para evaluar el trayecto del viaje.

El sistema ha sido adaptado para detectar viajeros a países endémicos que presenten síntomas compatibles con infección por arbovirus. Explicaremos los resultados preliminares del estudio, y la utilidad esperada para detectar casos de sospecha de arbovirosis importada, contribuyendo a la vigilancia y control de la introducción de estas enfermedades.

Bibliografía

1. UNWTO (2016) Tourism highlights. World Tourism Organization. Madrid. Disponible en: <http://www.e-unwto.org/doi/pdf/10.18111/9789284418145> [Accesed May 2017]
2. UNWTO (2013). Tourism highlights. World Tourism Organization. Disponible en: <http://www.e-unwto.org/doi/book/10.18111/9789284415427> [Accesed May 2017]
3. Schlagenhaut P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, *et al*. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): An analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):55-64.
4. Informe sobre Medición de la Sociedad de la Información 2014, Unión Internacional de Telecomunicaciones, Ginebra Suiza.

MESA III. Reinfecciones en infecciones de transmisión sexual (ITS) y riesgo del Zika como ITS

Moderadores: **Patricia García de Olalla**. *Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*
Gemma Martín. *Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Barcelona.*

Factores de riesgo y aspectos clínicos de la reinfección de sífilis

Maidar Arando

Unitat de Malalties de Transmissió Sexual Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.

Correspondencia:

Maidar Arando

E-mail: marando@vhebron.net

Desde los inicios del año 2000 se está observando un aumento importante de los casos de sífilis precoz en Barcelona, con una tasa de incidencia en el año 2015 del 31,25 casos por 100.000 habitantes¹. Este aumento se ha observado sobre todo entre los hombres que tienen relaciones con hombres, como se ha constatado en otras ciudades europeas.

En este contexto, se cree que las reinfecciones contribuyen de manera significativa a la persistencia de la infección. Por ello, identificando los pacientes que presenten factores de riesgo relacionados con la reinfección, se podría identificar un grupo nuclear en el que incidir y tomar medidas adecuadas para el control de la infección.

En Barcelona en un estudio prospectivo realizado entre 2015-2016 en la Unidad de ITS de Vall d'Hebron-Drassanes, de 273 pacientes diagnosticados de sífilis precoz, 25 consultaron en el año siguiente por un nuevo episodio de sífilis, con una prevalencia del 9% (datos no publicados). En otros estudios la prevalencia se sitúa entre el 2 y 12 %².

Ser VIH positivo se ha relacionado con mayor probabilidad de padecer una reinfección de sífilis. Otros factores descritos son mantener relaciones anales desprotegidas o haber tenido más de 10-20 contactos en los 12 meses previos²⁻⁴. Otras variables que se han sugerido como posibles factores de riesgo son el consumo de metanfetaminas, practicar sexo en grupo y/o contactar por internet^{3,4}, que se podrían considerar indicativos de una conducta sexual de mayor riesgo.

En el aspecto clínico, el diagnóstico se basa en la presencia de clínica y en la interpretación de las pruebas no treponémicas. Ante la ausencia de la clínica, el diagnóstico se complica sobre todo si el paciente no ha realizado los controles serológicos aconsejados tras el diagnóstico de la sífilis, dificultando la diferenciación entre la reinfección y la seroresistencia. Los controles serológicos son una oportunidad para diagnosticar la sífilis en la etapa de latencia precoz, como se ha demostrado en estudios realizados en pacientes VIH positivos⁵. Clínicamente las reinfecciones suelen ser menos sintomáticas que el primer episodio de sífilis, siendo las lesiones menos cuantiosas y más tenues⁶. Además, en un estudio retrospectivo realizado en Barcelona entre 2003-2013 con 1.702 pacientes diagnosticados de sífilis precoz, se describió que los pacientes con antecedente de sífilis era menos probable que padeciesen una sífilis primaria, comparando con los pacientes que no habían tenido episodio previo (artículo en revisión). Este hecho puede sugerir que tras la primera infección queda una inmunidad parcial, pudiendo influir en la presentación clínica, pero sin que sea suficientemente eficaz para evitar las reinfecciones.

En conclusión, ante la mayor dificultad para el diagnóstico de las reinfecciones es importante identificar los pacientes de mayor riesgo y ofrecer serologías repetidas como medida de diagnóstico y tratamiento precoz.

Bibliografía

1. Agència de Salut Pública de Barcelona. Morbiditat per malalties de declaració obligatòria a Barcelona ciutat 2015. Barcelona ASPB 2015 Disponible en: http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2017/11/Morbiditat_per_malalties_declaracio_obligatoria_Barcelona_2015.pdf. Accessed: 25/04/2018.
2. Dolan G, Chauhan M, Foster K, *et al*. Factors associated with repeat diagnosis of syphilis in genitourinary medicine (GUM) clinic attendees in the North East of England. 2002-2014. *Int J STD AIDS* 2018; 1:956462418757554.
3. Phipps W, Kent CK, Kohn R, Klausner JD. Risk Factors for Repeat Syphilis in Men Who Have Sex With Men, San Francisco. *Sex Transm Dis*. 2009;36(6):331-5.
4. Cohen SE, Chew Ng RA, Katz KA, *et al*. Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002-2006: implications for syphilis elimination efforts. *Am J Public Health*. 2012;102:e1-8
5. Bissessor M, Fairley CK, Leslie D, *et al*. Frequent Screening for Syphilis as Part of HIV Monitoring Increases the Detection of Early Asymptomatic Syphilis Among HIV-Positive Homosexual Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:211-6.
6. Kenyon C, Lynen L, Florence E, *et al*. Syphilis reinfections pose problems for syphilis diagnosis in Antwerp, Belgium - 1992 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19(45):20958.

El problema de las reinfecciones por *Neisseria gonorrhoeae*

Joaquín López-Contreras

Coordinador de la Unitat Funcional de ITS del Hospital de la Sant Creu i Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia:

Joaquín Lopez-Contreras González

E-mail: jlcontreras@santpau.cat

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) son, después de las infecciones por *Chlamydia*, las segundas más frecuentes, tanto en Europa como en los Estados de Unidos de América (USA). Su incidencia está aumentando en todos los países, pero de forma especialmente acentuada en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo, y muy en particular en los del Pacífico occidental¹. En 2016 se reportaron 468.514 nuevos casos en USA, lo que suponía un incremento de la incidencia del 18,5% con respecto al año anterior. Se diagnostica más en varones, porque en ellos la presentación sintomática es más frecuente, mientras que en las mujeres hasta el 80% de casos diagnosticados son asintomáticos.

La magnitud del problema es aún mayor, porque su incidencia está sistemáticamente infraestimada, debido la implantación variable en los distintos países de las nuevas técnicas diagnósticas de amplificación de ácidos nucleicos, que ha demostrado tener mayor sensibilidad que el cultivo, y por otra parte, por la distinta efectividad de los sistemas de vigilancia epidemiológica de los diferentes áreas geográficas.

La aparición creciente de resistencias a los antibióticos cada vez más severas¹, han convertido a las infecciones por NG en un problema de salud pública global de primera magnitud y la OMS se ha marcado como reto prioritario reducir su incidencia en el mundo en un 90% antes del 2030². Este aumento generalizado de las resistencias ha obligado a cambiar el tratamiento de primera elección, y en la actualidad se recomienda realizar un tratamiento combinado con ceftriaxona parenteral y un macrólido oral en las formas no complicadas, y evitar siempre que sea posible el tratamiento en monoterapia. A pesar de ello, estudios recientes estiman casi el 20% de los pacientes en los USA reciben otros tratamientos, con el consiguiente mayor riesgo de fracasos terapéuticos. Los tratamientos de segunda línea más utilizados son la ceftriaxona sola, la azitromicina sola, la doxiciclina sola, la cefixima sola o combinada con azitromicina y algunas otras pautas menos frecuentes. En los países subdesarrollados y en vías de desarrollo se estima que el porcentaje de pacientes que no reciben el tratamiento dual de elección es mucho mayor y que la magnitud del problema empeora. Por todo ello en la

mayoría de los países ha ido aumentando la frecuencia de NG multirresistente en la última década¹ y resistencias de alto nivel a la ceftriaxona han sido descritas en Japón, en el Reino Unido, en Francia y en España^{1,3}.

Aunque existe controversia sobre la indicación universal de una prueba de curación tras finalizar el tratamiento, debido a los buenos resultados del tratamiento dual, casi todas las guías recomiendan, realizar la prueba de curación en aquellos pacientes que hayan recibido tratamientos de segunda línea, en embarazadas, cuando haya dudas sobre la observancia del tratamiento, en las infecciones faríngeas o cuando persista algún tipo de síntoma. Las guías inglesas recomiendan realizar siempre una prueba de curación a los 14 días de finalizar el tratamiento con una prueba de amplificación de ácidos nucleicos y cuando ésta sea positiva, realizar un cultivo.

Casi todas las guías recomiendan realizar un nuevo cribaje a los 3 meses y cuando esto no sea posible, en la primera atención sanitaria en los siguientes 12 meses, buscando no tanto los fracasos terapéuticos, sino la posibilidad de reinfección.

Los estudios de contactos son con frecuencia incompletos y en ocasiones se realizan de forma tardía, lo cual supone un obstáculo adicional para conseguir el objetivo de que disminuya la incidencia de infecciones por NG.

En este escenario de alta incidencia y prevalencia, de infraestimación por razones diagnósticas, de fracasos terapéuticos cada más frecuentes y de estudios de contactos incompletos y/o tardíos, abordar el problema de las reinfecciones por NG tiene una gran importancia para reducir la incidencia de la enfermedad.

Muchos contactos de los pacientes diagnosticados de gonorrea no son tratados³. Se calcula que del 10 al 20% de hombres y mujeres con gonorrea se reinfectan en los siguientes 6 meses tras el diagnóstico inicial⁴. Las tasas de reinfección son muy variables dependiendo de la edad, del sexo, de la procedencia social, el tipo de relaciones, de la localización anatómica de la infección y también de la zona geográfica y de sus sistemas sanitarios.

Causas de las reinfecciones

- *Prácticas sexuales de alto riesgo*: la falsa percepción de que la gonorrea es una ITS fácilmente curable, hace que los pacientes realicen prácticas sexuales sin protección con mayor frecuencia que ante el riesgo otras ITS. El hecho de que la utilización del preservativo en el sexo oral sea poco frecuente, tiene trascendencia relevante en el aumento de la incidencia de las reinfecciones por NG.
- *Mayor frecuencia de fracasos terapéuticos*: el aumento progresivo de las resistencias a los antibióticos y el hecho de que los tratamientos de segunda línea se asocien con una

mayor tasa de fracasos terapéuticos, aumentan el riesgo de reinfección. El hecho de que los tratamientos estrictamente orales como la cefixima en monodosis de 400 mg o de 800 mg (+/- azitromicina) se acompañan de más fracasos terapéuticos¹, dificulta el tratamiento en general y muy en particular el tratamiento "agilizado" (*Expedited Therapy*) de los contactos que había demostrado efectividad para reducir la incidencia en mujeres y en hombres heterosexuales⁵.

- *Dificultad diagnóstica de la reinfección*: la presencia de positividad en la prueba de curación realizada en las semanas siguientes a la finalización del tratamiento mediante prueba de amplificación de ácidos nucleicos puede significar presencia intermitente de material genético no viable o bien reinfección y por otra parte el cultivo tiene menos sensibilidad que las prueba de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico, lo cual supone una importante dificultad para interpretar los resultados. Wind *et al*⁶ publicaron un estudio sobre los resultados del test de curación en formas anogenitales y encontraron que la frecuencia de "blips" (positividades intermitentes en las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en ausencia de reinfección) puede oscilar entre el 10 y el 16% de los casos dependiendo del tipo de la prueba de amplificación de ácidos nucleicos utilizada y por ello concluyen, que de estar indicada la prueba de curación, se recomienda hacerla al menos 7 días después del tratamiento (si es una prueba con RNA) o 14 días después (si fuera de DNA) para minimizar el problema de las "blips".
- *Dificultad de erradicación de las bacterias en determinadas formas anatómicas*: la infección faríngea por NG muestra una mayor dificultad para la erradicación y son más frecuentes los fracasos con el tratamiento estándar. Además en las formas faríngeas, existe un mayor riesgo de adquisición de resistencias debido a la transferencia horizontal de genes por la presencia de otras especies de *Neisseria sp.* no-gonocócicas. Bissessor *et al*⁷ demostraron que hasta un 8% de los hombres con formas faríngeas o anales de gonorrea persistían con prueba de amplificación de ácidos nucleicos positivas 14 días después de finalizar el tratamiento y que este hecho se correlacionaba con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) aumentadas a la ceftriaxona y la azitromicina o con reinfecciones.
- *Estudio de contactos incompletos o tardío*: se han descrito modelos matemáticos en que se calcula la posibilidad de reinfección en ausencia de tratamiento de los contactos es del 19,4% (IQR 9,2-31,6%) y que si todos los contactos son tratados en menos de 3 días, este riesgo se reduce al 4,4% (IQR 2,1-6,9%)⁸.

Posibles estrategias para disminuir las reinfecciones

- *Educación sexual*: el asesoramiento sexual explicando la enfermedad, la dificultad para tratar y curar determinadas localizaciones anatómicas, el problema de las resistencias, la utilización del preservativo, la importancia del diagnóstico precoz y la utilidad del cribaje, deben formar parte de la atención integral del paciente con gonorrea y de sus contactos. Se ha demostrado que el tiempo de duración de estas entrevistas se correlaciona con su efectividad.
- *Mejorar y hacer rápido el estudio de los contactos*: con frecuencia las reinfecciones son fruto de no haber realizado abstinencia sexual durante el periodo de tratamiento y en ocasiones está relacionada con el hecho de que el caso índice y sus contactos no se encuentran en la misma situación evolutiva. No es infrecuente observar reinfecciones dentro de la misma pareja porque en uno de los casos el tratamiento no ha sido eficaz en primera instancia, en ocasiones relacionado con la localización anatómica y en otras con el tipo de tratamiento recibido. No sólo es importante realizar el estudio de contactos lo más extenso posible, sino también hacerlo rápido para poder romper cuanto antes la cadena de transmisión.
- *Individualizar la forma de tratamiento de los contactos*: El tratamiento agilizado de los contactos (*Expedite Partner Therapy*) se ha demostrado eficaz en mujeres y heterosexuales, sin embargo no está indicado ante la sospecha de formas complicadas, en posibles alérgicos, en HSM, en formas faríngeas, ni en las sospecha de abuso⁴. Golden RA, et al.⁵ publicaron en 2005 un ensayo clínico en el que demostraban que este tratamiento “agilizado” de los contactos, sin valoración clínica o diagnóstica presencial, aumentaba el número de contactos tratados y reducían las reinfecciones en las mujeres y en la población heterosexual. El problema de este abordaje hoy en día, es que la utilización de un régimen oral como el que se utilizó en el estudio con cefixima y azitromicina se considera subóptimo y se han demostrado frecuentes fracasos terapéuticos¹. Este mismo grupo más recientemente han publicado otro ensayo⁹, éste de base poblacional, también en población heterosexual, en el que demuestran que utilizando el tratamiento “agilizado” consiguen un incremento del tratamiento de los contactos del 25 al 45% y una reducción anual de la incidencia de gonorrea del 59,6 al 26,4 por 100.000 en mujeres, que tras ser ajustada supone una reducción de la incidencia del 10% de las infecciones por NG y clamidia, que no alcanza la significación, probablemente por falta de potencia estadística del estudio.

Otra estrategia que ha sido utilizada y ha demostrado efectividad es el tratamiento presuntivo en determinadas poblaciones diana, como puede ser los trabajadores del sexo, consiguiendo disminuir la transmisión de NG entre ellos/as y sus clientes.

Por tanto una vez realizado el estudio de contactos lo más extenso y minucioso posible, se debe individualizar la decisión sobre la forma de intervención terapéutica, optando entre las distintas posibles estrategias para conseguir el máximo de efectividad según las características y los posibles deseos de los contactos.

Bibliografía

1. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, Marrazzo JM, Sonder GJB, Schwebke JR, Hoornenborg E, Peeling RW, Philip SS, Low N, Fairley CK. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;c17(8):e235-e279.
2. Edwards JL, Jennings MP, Seib KL. Neisseria gonorrhoeae vaccine development: hope on the horizon? *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(3):246-250
3. Serra-Pladevall J, Barberá-Gracia MJ, Roig-Carbajosa G, Juvé-Saumell R, Gonzalez-Lopez JJ, Bartolomé-Comas R, Andreu-Domingo A. [Neisseria gonorrhoeae: antimicrobial resistance and study of population dynamics. Situation in Barcelona in 2011]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(9):579-83.
4. Stidham RA, Garges EC, Knapp SA. Expedited Partner Therapy to Combat Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in Military Populations: Can We Apply This Best Practice? *Mil Med*. 2015;180(8):876-81.
5. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, Hughes JP, Stamm WE, Hogben M, Clark A, Malinski C, Hammers JR, Thomas KK, Holmes KK. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med*. 2005;352(7):676-85.
6. Wind CM, Schim van der Loeff MF, Unemo M, Schuurman R, van Dam AP, de Vries HJ. Time to clearance of Chlamydia trachomatis RNA and DNA after treatment in patients coinfecting with Neisseria gonorrhoeae - a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016; 11;16(1):554.
7. Bissessor M, Whitley DM, Fairley CK, Bradshaw CS, Lee DM, Snow AS, Lahra MM, Hocking JS, Chen MY. Persistence of Neisseria gonorrhoeae DNA following treatment for pharyngeal and rectal gonorrhea is influenced by antibiotic susceptibility and reinfection. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):557-63.
8. Low N, Heijne JC, Herzog SA, Althaus CL. Reinfection by untreated partners of people treated for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: mathematical modelling study. *Sex Transm Infect*. 2014;90(3):254-6.
9. Golden MR, Kerani RP, Stenger M, Hughes JP, Aubin M, Malinski C, Holmes KK. Uptake and population-level impact of expedited partner therapy (EPT) on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: the Washington State community-level randomized trial of EPT. *PLoS Med*. 2015;12(1):e1001777.

Reinfección por el Virus de la hepatitis C

Montserrat Laguno, Maria Martínez-Rebollar, Josep Mallolas

Servei de Malalties Infeccioses. Hospital de dia de VIH. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:
Montserrat Laguno
E-mail: mlaguno@clinic.cat

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descubierto en el año 1989. Se estima que más de 185 millones de individuos están infectados en todo el mundo, con una prevalencia que varía en función de la región geográfica analizada¹. Según se desprende de un estudio reciente, la tasa de prevalencia en Cataluña es baja: 1,1% de la población tienen ac VHC+ y tan solo el 0,48% es virémica².

La principal vía de contagio del VHC es la parenteral (transfusión con sangre o al compartir material de venopunción en los pacientes que consumen drogas por vía intravenosa). El riesgo de transmisión por vía sexual en parejas heterosexuales es muy bajo³; sin embargo parece que este riesgo es mayor en hombres que tiene sexo con hombres (HSH). En la última década un número creciente de casos de hepatitis aguda por el VHC (HAC) han sido reportados en grandes centros urbanos de Europa, Estados Unidos y Australia afectando a HSH con relaciones sexuales no protegidas y frecuentemente infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁴. El análisis filogenético de las cepas del VHC realizado en varios estudios, demostró además, la aparición de casos agrupados conforme a la transmisión dentro de una red social y sexual de pacientes que se extiende a nivel internacional dentro de determinados círculos sociales-sexuales. El aumento de la incidencia de HAC por vía sexual en el HSH/VIH+ se ha atribuido a la existencia de una mayor carga viral del VHC en sangre y semen en estos pacientes VIH+, ciertas prácticas sexuales en las que hay un mayor riesgo de daño de la mucosa, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) ulcerativas como la sífilis o el linfogranuloma venéreo, un mayor número de parejas sexuales y el uso de drogas recreativas o bien su consumo intencional para potenciar y alargar las relaciones sexuales (fenómeno conocido como Chemsex).

Diferentes trabajos publicados en los últimos años ponen en evidencia la relación directa entre el consumo de estas sustancias (en un porcentaje marginal utilizadas por vía parenteral) con el mayor riesgo de conductas sexuales de riesgo y el incremento de enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la HAC⁵.

Si bien los primeros estudios focalizaban el problema de la transmisión sexual del VHC en la población HSH/VIH+, recientemente se han presentado datos que alertan de un aumento de las HAC transmitidas por vía sexual en el colectivo de HSH/VIH negativos; con similares factores de riesgo asociados a la infección y cepas virales que se solapan a las presentes en los pacientes VIH+ de su entorno; lo cual confirma la transmisión entre ambos grupos⁶.

El diagnóstico de la HAC se basa en la sospecha clínica –elevación de transaminasas, acompañada o no de síntomas– y se confirma mediante seroconversión de anticuerpos anti-VHC y/o detección de ARN-VHC. En el caso de la reinfección el diagnóstico se establece al confirmar un ARN-VHC positivo tras la curación de una hepatitis previa; si la reinfección se produce antes de obtener la respuesta viral sostenida, esto es en el periodo entre el final del tratamiento y los tres meses de seguimiento, además del ARN-VHC positivo se deberá demostrar que la cepa viral es diferente a la recientemente tratada⁷.

El tratamiento de la HAC hasta hace escasamente dos años se basaba en pautas largas de Interferón Pegilado asociado a Ribavirina, con una eficacia limitada. La llegada de los nuevos antivirales de acción directa para el VHC (AAD) ha revolucionado el escenario terapéutico de esta infección. En la actualidad con pautas que combinan dos o tres AAD durante 8 o 12 semanas, obtenemos tasas de curación por encima del 90%⁸.

La infección por el VHC curada no deja inmunidad; por tanto existe un elevado riesgo de reinfección en pacientes HSH que mantienen ciertas conductas sexuales o patrones de consumo. Un amplio estudio colaborativo europeo publicado en el 2017 realizado en 606 HAC en HSH/VIH+ mostró una tasa de reinfección media de del 7,3 casos por 100 pacientes y año de seguimiento (p/a)⁹.

En el Hospital Clínic de Barcelona detectamos el primer brote epidémico de HAC en HSH/VIH+ en España¹⁰. En los últimos 7 años se han diagnosticado 35 casos de reinfección de un total de 265 episodios de HAC en HSH/VIH+ (datos no publicados).

La tasa de reinfección en nuestro medio se eleva a 22 casos por 100p/a, muy superior a la media europea. Este dato nos alerta de la necesidad de implementar campañas de promoción de la salud, evaluar estrategias de cribado en esta población de riesgo, iniciar tratamiento de forma precoz y ofrecer programas de reducción de daños para evitar nuevos contagios.

Puntos clave

- Importante aumento en la incidencia de HAC y reinfección por el VHC por vía sexual en HSH, preferentemente en pacientes VIH+.
- Con frecuencia se presenta con otra ETS de forma concomitante.
- El tratamiento de la HAC debe realizarse con las mismas pautas con AAD que se usan en la hepatitis crónica C.
- El VHC no deja inmunidad tras la curación.
- Es necesario evaluar estrategias de cribado, tratamiento precoz y programas de reducción de daños para evitar nuevos contagios y llegar a la erradicación.

Bibliografía

1. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
2. Rodríguez-Tajes S, Y Dacal, C Collazos, *et al.* Estudio de prevalencia de infección por los virus hepatitis B y C en Cataluña. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40 (Espec Congreso AEEH 2017).
3. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004 ;99(5):855-9.
4. Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C in patients with HIV. *Semin. Liver Dis*. 2012;32(2):130-7.
5. Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, *et al.* Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS*. 2017;28(4):362-6.
6. H Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus among HIV-negative MSM in Amsterdam PrEP Project. CROI 2017. February 13-16, 2017. Seattle, Washington. Abstract 519.
7. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, *et al.* Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat*. 2018;25(3):220-7.
8. The European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe (Version 9.0 - October 2017).
9. Patrick Ingiliz, Martin TC, Rodger A, *et al.* HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *Journal of Hepatology*. 2017; vol. 66 j:282-7 .
10. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Perez I, *et al.* Low Rate of Sustained Virological Response in an Outbreak of Acute Hepatitis C in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(10):1294-300.

Dinámica del Virus de Zika en los fluidos corporales y riesgo de transmisión sexual en una zona no endémica

Adrián Sánchez

PROSICS (Programa de Salud Internacional del ICS). Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Adrian Sánchez

E-mail: adsanchez@vhebron.net

El virus de Zika (ZIKV) fue descubierto por primera vez en 1947 en Uganda. Hasta el reciente brote en América Latina se le había prestado poca atención internacional, exceptuando dos brotes en las isla de Yap y en las islas del pacífico en 2007 y 2013-2014 respectivamente. En el 2015 comenzó el brote más importante hasta la actualidad que azotó al continente americano. Durante el brote en América Latina se observó que la infección por el ZIKV

aumenta el riesgo de complicaciones durante el embarazo y para el feto así como complicaciones neurológicas por mecanismos inflamatorias y/o autoinmunes¹.

El ZIKV se compone de un envoltorio, una cápside y un genoma ARN positivo no segmentado monocatenario. Su genoma codifica una poliproteína que se dará lugar a 3 proteínas estructurales y 7 proteínas no estructurales. Basándonos en la región

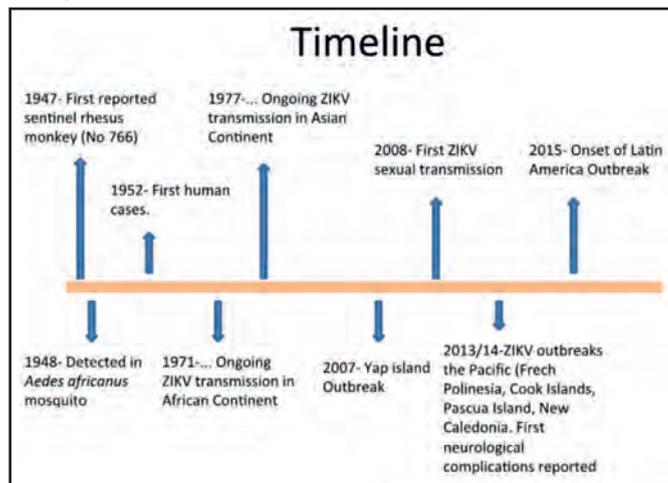
NS5 se pueden diferenciar 2 linajes, el linaje africano (2 cepas) y el linaje asiático.

La infección por ZIKV se adquiere principalmente por la picadura de un mosquito de la especie *Aedes*. Sin embargo, también se han descrito otras vías de transmisión, tales con la transmisión sexual, la transmisión vertical, la transmisión por vía transfusional, y probablemente también se pueda transmitirla por trasplante de órganos o médula ósea, y por la mordedura de un mono infectado².

El ZIKV es el primer arbovirus en el que se ha demostrado la transmisión sexual. Hasta la fecha se ha descrito transmisión de hombre a mujer, de hombre a hombre y de mujer a hombre. También se ha demostrado la transmisión sexual de pacientes sintomáticos y asintomáticos. La vía vaginal, la vía anal han sido implicadas en la transmisión. La transmisión a través de sexo oral con eyaculación también está probablemente implicada. A pesar de que la transmisión sexual contribuye escasamente al total de los casos de infección por ZIKV, tiene una relevancia importante ya que podría aumentar las complicaciones fetales o durante el embarazo, además de aumentar el riesgo de introducción en zonas no endémica con una población de *Aedes* establecidas. Por otro lado, los programas de reproducción han tenido que adaptar sus protocolos a estos nuevos retos³.

El diagnóstico de la infección por ZIKV se basa en la clínica, la epidemiología y los resultados de laboratorio. Los métodos diagnósticos utilizados son las pruebas serológicas (IgM e IgG) y la biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, RT-PCR). Actualmente se recomienda el uso de RT-PCR en suero o sangre total y de orina durante los primeros 14 días desde el inicio de los síntomas. La IgM contra ZIKV se recomienda a partir de los 14 días desde el inicio de los síntomas. Se recomienda una prueba con anticuerpos neutralizantes en los pacientes con un resultado de IgM contra ZIKV no negativo. El papel de la IgG es controvertidos. Sin embargo, nuevos estudios apoyan el uso de RT-PCR en otros fluidos, especialmente secreciones genitales, con un buen rendimiento diagnóstico. La media de tiempo que los pacientes sintomáticos tienen una RT-PCR para ZIKV positiva en semen ronda los 50 días. Se han descrito casos con detección de ZIKV en semen de forma persistente durante más de 6 meses.

Figura 1. Evolución temporal de la distribución de la infección por el virus de Zika.



Por otra parte, también se ha demostrado la positividad de la IgM contra ZIKV antes de los 14 días desde el inicio de los síntomas^{4,5}.

En resumen, el ZIKV es una infección de transmisión vectorial con potencial para ser transmitida de forma sexual, ya que presenta una excreción del virus por fluidos genitales, especialmente semen. Las implicaciones de esto fenómeno son importantes a nivel de salud pública. Por otro, lado los protocolos diagnósticos deberían tener en cuenta este hecho para incorporar los estudios de fluidos genitales dentro del proceso diagnóstico.

Bibliografía

1. Martínez de Salazar P, Suy A, Sánchez-Montalvá A, Rodó C, Salvador F, Molina I. Zika fever. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:247-52.
2. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas—Yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374:601-4.
3. Althaus CL, Low N. How relevant is sexual transmission of Zika Virus? *PLoS Med* 2016;13: e1002157.
4. Rabe I, Staples E, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, et al. Interim Guidance for Interpretation of ZIKV antibody test results. *MMWR*. 2016;65:21
5. Sánchez-Montalvá A, Pou D, Sulleiro E, Salvador F, Bocanegra C, et al. Zika virus dynamics in body fluids and risk of sexual transmission in a non-endemic area. *Trop Med Int Health*. 2018;23(1):92-100.

Ponencia de clausura

Moderador: **Àngels Orcau.** *Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Tuberculosis elimination: lessons learned from yaws

Oriol Mitjà¹, Joan Pau Millet², Joan A. Caylà³

¹*Barcelona Institute for Global Health. Hospital Clinic. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

²*Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

³*Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Correspondencia:

Oriol Mitjà

E-mail: oriolmitja@hotmail.com

Control measures have massively reduced the incidence of many human infectious diseases but disease eradication has been proven a difficult goal, with just one human pathogen – smallpox – globally eradicated and three diseases currently targeted for eradication: polio, guinea worm and yaws. Several criteria are used to assess the eradicability of a disease:

- effective, practical interventions need to exist (such as strongly immunizing vaccines, highly efficacious and easy to administer drugs or simple behavior changes),
- practical diagnostic tools must be in place, with sufficient sensitivity to detect levels of infection that can lead to transmission,
- humans are essential for the life-cycle of the agent, which has no other animal reservoir and does not amplify in the environment.

The yaws eradication efforts provide valuable lessons to consider elimination of other infectious diseases such as Tuberculosis (TB). Yaws is caused by a spirochete, *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*, transmitted by direct contact, while TB is an air-borne pathogen. Modelling for both diseases suggests that, to avert transmission, we need to identify and/or treat infected individuals before they develop the disease. This conference will discuss the challenges to achieve TB elimination in high-burden countries. We will scrutinise recognized control measures for yaws and other communicable diseases that could potentially curb

the TB epidemic, including (i) active case-finding, (ii) interruption of transmission, (iii) containment of the reservoirs, (iv) increase resilience to diseases, and (v) management of resistant cases.

Aggressive strategies to treat all cases of a given disease constitute the first pillar of any elimination program. The yaws eradication programme consists of single-dose oral Mass Drug Administration (MDA) of single dose azithromycin to the entire population, pursuing high coverage of active cases, followed by resurveys to find residual cases. For yaws diagnostic confirmation in remote rural areas we use a point-of-care rapid strip test. An MDA strategy for TB is not feasible because of the need of a daily dose 6-month regimen for active drug-susceptible TB, therefore alternative strategies such as intensified active case detection are required. In addition, TB diagnostic tools, such as microscopy or Xpert MTB/RIF (Cepheid), require laboratory equipment and electricity which commonly do not exist in resource-limited settings.

Provision of treatment to prevent the establishment of a productive infection or progression of infection to disease is the second pillar of an elimination program. Latent yaws infection might last up to several decades; as a result, a large reservoir of infected human beings exists, among whom new cases might arise at any time (though recurrence commonly occurs within the 2 first years after the initial infection). To limit yaws transmission requires finding and offering treatment to a very high proportion of infected people. MDA of the entire population with high coverage

of latent cases is the most efficacious and cost-effective strategy to target latent yaws. In TB the risk of developing the disease is reduced by about 60-90% after receiving latent TB infection (LTBI) therapy, but at the community level the use of contact tracing alone is likely to detect only a small proportion of LTBI in high burden communities. New simplified weekly regimens for LTBI are advantageous and potentially could be used in MDA of the entire population as an alternative.

The absolute containment of any infectious source in the last-stage of an elimination program requires several activities which have been developed for yaws: (i) highly-sensitive and specific method for active detection of cases at very low levels using PCR on lesional swabs, (ii) improved surveillance strategies to reach remaining infections that will naturally tend to be in populations overlooked by interventions, (iii) highly-motivated staff, because the remaining foci of infection are the hardest to reach geographically, medically and socially. Such measures are also critical to stop TB transmission and are currently being used in low-burden countries.

Increased resilience to the disease may result from enhancing the immunity of susceptible individuals or from reducing susceptibility. There is no vaccine for the prevention of yaws or TB. For yaws, susceptibility to the disease can be reduced through supportive measures: health education, improvement in the standard of living and in personal hygiene, and provision of soap, water and clothing to children. Similarly, for TB there are a number of supportive measures that can reduce susceptibility

to the disease: optimum HIV care, improved indoor air pollution, and reduced smoking, diabetes and malnutrition.

A major challenge of elimination programs using antibiotics is the emergence and spread of drug resistance that pose a threat to recent gains. Azithromycin resistance has been described in yaws; the risk of resistant mutant selection being low compared to the risk of transmission. A mitigation strategy to achieve cure and avoid dissemination of resistant strains is now in place consisting of biological surveillance using PCR assays and single dose injectable benzathine benzylpenicillin treatment. One of the most important barriers to TB elimination is the greatly complicated management of multi/extensively drug resistant tuberculosis (M/XDR-TB) alone or in association to HIV coinfection, that reduce treatment efficacy and increase the cost of treatment. As in yaws, a majority of MDR-TB is diagnosed among new cases (i.e. the majority are transmitted, not acquired, and there are well defined clonal MDR-TB outbreaks). Therefore, besides improved adherence to limit generation of newly acquired drug resistance, TB prevention programs should consider MDR prophylactic treatment options that are effective in those harbouring MDR- latent TB strains.

In summary, while yaws seems eradicable even in the short term, the eradication of TB is unlikely in the coming years, mainly because the large reservoir (one fourth of the world's population is infected with TB), the lack of short, cheap and highly effective anti-TB and HIV regimens as well as better diagnostics, the lack of vaccine for prevention, and the insufficient ability to diagnose and treat drug-resistant TB.

Normas de Publicación

Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a 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 Gynecologists, 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.

VIII Jornada de Enfermedades Emergentes

Organizado por



Con la colaboración de



Con el patrocinio de:

