

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 19 NÚMERO 1 / 2020 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

Los próximos meses de la epidemia de COVID-19

Alejandro Almuedo-Riera, José Muñoz

Originales

La erradicación de la poliomielitis en el mundo y la importancia de una vigilancia de calidad de las parálisis flácidas: estudio descriptivo, Cataluña 1999-2018

Nuria Torner, Núria Rabella, Margarita del Cuerpo, Ana Martínez, Mireia Jané

El desafío del diagnóstico de Chagas congénito en zonas sin transmisión vectorial: reporte de primer caso detectado por técnica de microhematocrito en Chubut

Sergio F. Jaime, Glenis E. Arce, Fabián Borquez, Mariana Robelli, Sebastián Fuentealba

Revisión

Arbovirosis emergentes y reemergentes: dengue, chikungunya, Zika y fiebre del Nilo Occidental. Revisión de su distribución geográfica, mecanismos de transmisión y diagnóstico

Izaskun Alejo-Cancho, Miguel J. Martínez Yoldi, María Velasco Arribas y Grupo de Trabajo de Enfermedades Emergentes de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI)

Día Mundial de la Tuberculosis

Resúmenes de ponencias

Normas de publicación

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

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

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECS

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

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *Barcelona*

Luis Anibarro García. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Lucía del Baño. *Barcelona*

Juan B. Bellido-Blasco. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José A. Caminero Luna. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Barcelona*

Jordi Casabona Barbará. *Barcelona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

Bonaventura Clotet. *Barcelona*

Pere Domingo. *Lleida*

Juan E. Echevarría. *Madrid*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Joaquim Gascón. *Barcelona*

Josep M^a Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Barcelona*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna Campos. *Chile*

Constanza Jacques Aviñó. *Barcelona*

Josep M Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

M^a 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

Los próximos meses de la epidemia de COVID-19

The next months of the COVID-19 epidemic

Alejandro Almuedo-Riera, Jose Muñoz.....4

Originales

La erradicación de la poliomielitis en el mundo y la importancia de una vigilancia de calidad de las parálisis flácidas: estudio descriptivo, Cataluña 1999-2018

The eradication of polio in the world and the importance of quality acute flaccid paralysis surveillance: Descriptive study, Catalonia 1999-2018

Nuria Torner, Núria Rabella, Margarita del Cuerpo, Ana Martínez, Mireia Jané.....6

El desafío del diagnóstico de Chagas congénito en zonas sin transmisión vectorial: reporte de primer caso detectado por técnica de microhematocrito en Chubut

The challenge of diagnosing congenital Chagas in areas without vector transmission: report of the first case detected by the hematocrit technique in Chubut

Sergio F. Jaime, Glenis E. Arce, Fabián Borquez, Mariana Robelli, Sebastián Fuentealba..... 14

Revisión

Arbovirosis emergentes y reemergentes: dengue, chikungunya, Zika y fiebre del Nilo Occidental. Revisión de su distribución geográfica, mecanismos de transmisión y diagnóstico

Emergent and re-emergent arboviruses: dengue, chikungunya, zika and West Nile fever. Review of geographical distribution, transmission and diagnosis

Izaskun Alejo-Cancho, Miguel J. Martínez Yoldi, María Velasco Arribas y Grupo de Trabajo de Enfermedades Emergentes de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)..... 19

Día mundial de la tuberculosis en Barcelona / World TB Day in Barcelona

Resúmenes de ponencias. *Abstracts of the presentations* 33

MESA: TESIS SOBRE TUBERCULOSIS PRESENTADAS EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

La Tuberculosis Multirresistente en una área rural de Angola

MDR TB in a rural setting in Angola

M^a Luisa Aznar..... 35

Prevention and Control Interventions for the STIs/HIV/TB Syndemic in Resource-constrained Settings

Intervenciones para la prevención y control de la sindemia ITS/VIH/TB en países de escasos recursos

Juan Ignacio García 36

Factores que modifican el desarrollo y la progresión de la tuberculosis: obesidad, multiinfección y *cording*

Factors that modify the development and progression of tuberculosis: obesity, multiinfection and cording

Lilibeth Arias 37

Hacia un mejor diagnóstico de las infecciones micobacterianas. IGRAs y más allá

Towards a better diagnosis of mycobacterial infections. IGRAs and beyond

Raquel Villar-Hernández..... 38

Multiapproach computational modelling of TB. Understanding its epidemiological dynamics for improving its control in Nigeria

Modelización computacional de la TB con múltiples enfoques: comprendiendo su dinámica epidemiológica para mejorar su control en Nigeria

Nura MR Ahmad, Mustapha Musa, Cristina Montañola-Sales, Clara Prats, Daniel López..... 41

MESA: INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN NIÑOS QUE VISITAN SUS PAÍSES DE ORIGEN O EL DE SUS PADRES

Metodología para evaluar pruebas de diagnóstico de una enfermedad sin *gold standard* a propósito de la TB pediátrica

Methodology for evaluating diagnostic tests when there is no gold standard, regarding pediatric TB

Rosa Abellana 43

Future approaches to the diagnosis of TB in children

Futuros enfoques para el diagnóstico de la tuberculosis en la población infantil

Patricia Comella..... 44

Infecció tuberculosa en nens “Visiting Friends and Relatives” que viatgen a països amb una elevada incidència de TB

Tuberculosis infection in VFR children traveling to high-incidence TB countries

Antoni Soriano-Arandes, Àngels Orcau, Maria Espiau, Antoni Noguera-Julian, Joan Caylà, Tomàs Pérez-Porcuna, en representació del grup de recerca de Tuberculosi Pediàtrica de Catalunya..... 46

CONFERENCIA DE CLAUSURA

IKIGAI: la saviesa dels centenaris japonesos per a una vida llarga i feliç

IKIGAI: The Japanese Secret to a Long and Happy Life

Francesc Miralles 49

Normas de publicació 50

Los próximos meses de la epidemia de COVID-19

The next months of the COVID-19 epidemic

Alejandro Almuedo-Riera, José Muñoz

Servicio de Salud Internacional. Hospital Clinic-Instituto de Salud Global de Barcelona

El día 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud dio el nombre de COVID-19 (acrónimo de Coronavirus Disease 2019) a la enfermedad causada por un nuevo coronavirus descubierto en Wuhan, China: el virus SARS-CoV-2¹.

A 3 de marzo de 2020, menos de 3 meses desde el inicio oficial de la epidemia, casi 90.000 casos del nuevo coronavirus han causado un enorme impacto en China, con más de 3.000 muertes asociadas, y una gran repercusión económica y social². La epidemia, inicialmente limitada al país asiático con algunos casos importados en los países con más tránsito desde China, ha mostrado una enorme capacidad de diseminación muy superior a los otros coronavirus conocidos como SARS o MERS-CoV, y a pesar de los esfuerzos en las estrategias de control, la infección ha iniciado cadenas de transmisión locales en diversos países europeos y en el continente americano².

El inicio abrupto de múltiples focos de transmisión autóctona en Italia ha puesto de manifiesto que la diseminación del nuevo SARS-CoV-2 no quedará limitada en el continente asiático³. Son ya más de 1.800 casos los que han sido identificados durante la última semana de febrero en el norte del país, con aproximadamente un 2,8% de mortalidad y casi un 10% de casos con criterios de gravedad². Todo ello asociado a casos de transmisión local detectadas principalmente en Alemania, Francia y España. En otros continentes ya se han empezado a detectar algunos casos en América Latina y 7 casos en el continente africano hasta el día de hoy.

Existen varios factores que pueden justificar esta rápida diseminación que tiene al planeta en preparación para una eventual

pandemia. Uno de los principales es la creciente evidencia de que enfermos paucisintomáticos y aquellos que aún no presentan clínica al inicio de la infección (presintomáticos) son capaces de transmitir la enfermedad^{4,5}. Este factor es uno de los que más dificulta las estrategias de control, en gran medida centradas en la identificación y aislamiento de casos sintomáticos, ya que la identificación de estos casos es compleja.

Con las evidencias que progresivamente se van generando, quedan bastantes variables y preguntas que pueden condicionar la evolución de la presente crisis en las próximas semanas.

La primera, como ya se ha comentado, será saber la contribución real de los pacientes infectados asintomáticos y paucisintomáticos en la expansión de la epidemia. En estas semanas hemos podido atender pacientes en el hospital que se habían contagiado por contacto casual y breve con personas presintomáticas que iniciaron los síntomas al menos 24 horas después del contacto. Si se confirma que estos casos contribuyen significativamente en la propagación de la enfermedad, en las próximas semanas se podrían dar terceras generaciones de casos contagiados en la comunidad.

Una segunda pregunta será la verificación de si, como muchas otras infecciones respiratorias agudas, SARS-CoV-2 tiene una estacionalidad determinada⁶. Si el calendario epidémico de esta nueva enfermedad estuviera condicionado por las temperaturas frías, las actuales estrategias de control podrían contribuir significativamente a la desaceleración de la enfermedad en las próximas semanas al menos en el hemisferio norte. Este pensamiento resulta esperanzador para todas aquellas personas

volcadas durante estas semanas en la implementación de unas medidas de control y bioseguridad estrictas con los pacientes con posible COVID-19.

Por otro lado, será necesario constatar si, al igual que los pacientes afectados por MERS-CoV, esta enfermedad proporciona inmunidad adquirida a los afectados que han sobrevivido a la misma y si esto puede facilitar la búsqueda de una vacuna⁷.

En el momento actual la enfermedad ya ha sido diagnosticada en el continente africano y en la península arábiga. Es en este contexto, donde muchos países tienen sistemas de salud más vulnerables, es donde más incertidumbre puede existir en el comportamiento de la epidemia y la posibilidad de control de COVID-19. El reto de afrontar este tipo de enfermedades infecciosas emergentes en países de renta baja se ha demostrado, en otro marco como las diferentes epidemias conocidas de Ébola, un desafío global⁸. La particularidad de COVID-19, con todavía preguntas no resueltas sobre la transmisión y control, en un entorno de sistemas sanitarios frágiles se presenta como tarea compleja y no exenta de probables consecuencias personales y económicas en países ya de por sí castigados por otras crisis. La entrada generalizada de la infección en estos países podría tener un impacto sobre la capacidad de controlar la epidemia localmente.

A día de hoy los posibles escenarios son diversos. Los factores mencionados anteriormente condicionarán si en las próximas semanas y meses se consigue controlar la diseminación del nuevo coronavirus, o al menos enlentecer mucho su transmisión comunitaria, o bien la infección consigue abrirse paso entre la población incluso fuera del invierno del hemisferio norte. Las consecuencias de este segundo escenario son difíciles de prever, ya que la mayor contribución a los datos de mortalidad que tenemos provienen de países con sistemas de salud y condicionantes sociales en Asia diferentes a los nuestros⁹: el envejecimiento de la población europea, en el caso que la epidemia se extendiera a diversos países europeos, podría condicionar la mortalidad y gravedad de los casos de COVID-19 en un continente con alta proporción de población geriátrica y donde muchas personas frágiles con condiciones de salud crónicas residen en instituciones socio-sanitarias. Conocer la mortalidad global relacionada con SARS-CoV-2 y los porcentajes de casos graves en diferentes contextos sociales, económicos y sanitarios es otra de las cuestiones que se hacen difícil de predecir, pero en todo caso necesarias de explorar.

En cualquier caso, la esperada “enfermedad X” ya ha llegado y está causando un enorme impacto a nivel mundial. Desde hace tiempo, se ha especulado sobre cuál sería la próxima enfermedad

con posibilidades de causar una pandemia. Teniendo en cuenta la interrelación de factores ambientales, ecológicos, económicos y sociales, era probable que se tratara de una zoonosis, y que tuviera origen en Asia¹⁰. La irrupción del nuevo SARS-CoV-2 y sus consecuencias nos ha recordado a todos los agentes sociales y sanitarios la importancia de la preparación sanitaria (conocido como “preparedness” en lengua inglesa) durante las fases inter-epidémicas. El diseño y protocolización de acciones adecuadas, proporcionadas y coordinadas fuera de los momentos epidémicos son fundamentales para el control de enfermedades de consecuencias globales. Así mismo es crucial el entrenamiento continuo de profesionales relacionados con la salud en el manejo de estas patologías especialmente para respuestas emergentes sobre terreno.

En momentos como el de ahora, durante una fase epidémica, debemos trabajar en la implementación de estas medidas de control, sin olvidarnos de que esta no será, con toda probabilidad, la última vez que nos enfrentamos a una situación epidémica global.

Bibliografía

1. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (acceso 2 marzo 2020)
2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (acceso 2 marzo 2020)
3. Day M. Covid-19: Italy confirms 11 deaths as cases spread from north. *BMJ*. 2020;368:m757.
4. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, *et al*. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(5).
5. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, *et al*. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020.
6. Martinez ME. The calendar of epidemics: Seasonal cycles of infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2018;14(11):e1007327.
7. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. *J Immunol Res*. 2019;2019:6491738.
8. Kanu H, Wilson K, Sesay-Kamara N, Bennett S, Mehtar S, Storr J, *et al*. Creation of a national infection prevention and control programme in Sierra Leone, 2015. *BMJ Glob Health*. 2019;4(3):e001504.
9. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb 25.
10. Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M, Parrish CR, Carroll D, Karesh WB, Zambrana-Torrel C, Lipkin WI, Daszak P. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*. 2012;380(9857):1956-65.

La erradicación de la poliomielitis en el mundo y la importancia de una vigilancia de calidad de las parálisis flácidas: estudio descriptivo, Cataluña 1999-2018

Nuria Torner^{1,2,3}, Núria Rabella⁴, Margarita del Cuerpo⁴, Ana Martínez^{1,2}, Mireia Jané^{1,2}

¹Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona. ²CIBER Epidemiología y Salud Pública CIBERESP. Instituto Carlos III. Madrid. ³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁴Servei de Microbiologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Resumen

Introducción: La erradicación de la poliomielitis está cerca de alcanzar su objetivo. La vigilancia de calidad de las parálisis flácidas agudas (PFA) en niños <15 años es fundamental para detectar reintroducciones de poliovirus de países endémicos.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de 20 años de vigilancia de PFA en Cataluña y la importancia de mantener la concienciación hasta conseguir la erradicación a nivel mundial.

Métodos: Estudio descriptivo de la vigilancia de PFA en <15 años, Cataluña 1999-2018. Fuente de datos: notificación casos PFA, vigilancia mensual de cero casos y el registro de datos de alta hospitalaria (CMBDH). Indicadores de calidad: Sensibilidad (1/100,000h <15), 80% casos estudiados y seguidos dentro de los plazos establecidos.

Resultados: Se registraron un total de 276 casos (tasa de incidencia $1,25 \times 10^{-5}$) (108 casos PFA, 26 cero casos y 142 de CMBDH). Los indicadores de calidad muestran porcentajes inferiores a los requeridos por la OMS, con la excepción del tiempo de recepción de las muestras, el tiempo de rotación de resultados y el seguimiento.

Conclusiones: En la fase final de erradicación de la poliomielitis, es esencial mantener una vigilancia de PFA de calidad mejorando los indicadores que están por debajo de las recomendadas por la OMS y una mayor implicación de los servicios hospitalarios de pediatría para evitar la reintroducción del poliovirus salvaje o derivado de la vacuna.

Palabras clave:

Erradicación. Eliminación.
Parálisis flácidas agudas.
Vigilancia.

The eradication of polio in the world and the importance of quality acute flaccid paralysis surveillance: Descriptive study, Catalonia 1999-2018

Summary

Background: The eradication of polio worldwide challenge set by the World Health Organization is close to reaching its goal. Quality surveillance of acute flaccid paralysis (PFA) in children <15 years is fundamental in order to detect reintroductions of poliovirus from endemic countries.

The objective of this work is to present the results of 20 years PFA surveillance in Catalonia and the importance of maintaining awareness until the eradication of the disease is achieved globally.

Methods: Descriptive study of PFA surveillance in children <15 years in Catalonia during 1999-2018. Data from PFA case notification, monthly zero case surveillance reported to the Public Health Agency of Catalonia and registration of hospital discharge data (BMSD). Quality indicators studied: Sensitivity (1/100,000h <15 years), 80% cases studied and followed within the established deadlines.

Results: A total of 276 cases (incidence rate of 1.25×10^{-5}) (108 cases reported by passive surveillance, 26 zero case notification and 142 cases from BMSD) were recorded. Quality indicators show percentages below those required by WHO, with the exception of the time of reception of the samples, result turnover time and follow up.

Conclusions: At the endgame of polio eradication, it is essential to maintain quality surveillance of PFAs and greater implication of hospital pediatric services to prevent reintroduction of wild or vaccine-derived poliovirus.

Key words:

Disease eradication. Disease elimination. Acute flaccid paralysis. Surveillance.

Correspondencia: Nuria Torner
E-mail: nuriatorner@ub.edu

Introducción

Estimulados por los buenos resultados conseguidos con el plan global para la erradicación de la viruela, la Organización Mundial de la Salud (OMS) el año 1988 puso en marcha el plan global para la erradicación de la poliomielitis estableciendo programas de inmunización masiva complementando la inmunización de rutina y la vigilancia de todos los casos de parálisis flácida aguda (PFA)¹. Los programas de inmunización utilizan dos tipos de vacunas, la vacuna oral con virus atenuados (VPO) y la vacuna intramuscular con virus inactivados.

De los tres poliovirus salvajes (PVs) causantes de poliomielitis, el poliovirus tipo 2 (PV-2) se declaró erradicado en 2015 (no se detecta desde 1999) y el PV tipo 3 (PV-3) se declaró erradicado en 2019 (no se detecta desde 2012). Junto con estos PVs, en el mundo circulan poliovirus derivados de la vacuna (PVDV) que se originan en zonas donde todavía se utiliza la VPO. La VPO consta de los tres poliovirus (PV-1, PV-2 y PV-3) atenuados y la mayoría de las poliomielitis producidas por PVDV están asociadas al PV-2², por lo que eliminar este componente de la VPO y reemplazar la VPO trivalente por una vacuna oral bivalente (sólo PV-1 y PV-3) ha sido objetivo prioritario de la OMS. La sustitución a nivel mundial se hizo en abril 2016. La vacuna oral trivalente ya no se usa ni en vacunación de rutina ni en campañas de vacunación. Se dispone de VPO monovalente de PV-2 para el control de brotes².

Desde que se inició la estrategia global en 1988, los casos de poliomielitis causadas por PV salvaje se han reducido más de 99% y las regiones de las Américas en 1994, Pacífico Occidental en el 2000, Europa en el 2002 y Asia Suroriental en el 2014 han obtenido la certificación de regiones libres de polio. La región africana está próxima a conseguir dicha certificación ya que Nigeria, el único país aún considerado endémico en la región, registró el último caso de PV-1 en agosto del 2016 y hasta la fecha solo se han notificado casos de PVDV-2 (34 en 2018)³.

Actualmente Afganistán y Pakistán, los otros dos países endémicos, presentan un número limitado, aunque aún constante, de casos de poliomielitis (21 y 8 respectivamente en 2018)^{4,5}, y aunque el objetivo de erradicación está cercano, es precisamente ahora cuando los esfuerzos deben ser más intensos para no dejar brechas abiertas a la reintroducción de los PVs en zonas libres de polio, a la vez que se intensifican las actuaciones en los países endémicos⁶. En el año 2006 se había conseguido la eliminación de la poliomielitis en la mayor parte del mundo, pasando de los 350.000 casos registrados el año 1988 en 125 países a 2.000 casos en cuatro países (Afganistán, India, Nigeria y Pakistán). A pesar de eso, el año 2002, se produjo un fenómeno de rechazo a la vacunación por supuestos efectos adversos en Nigeria que tuvo como consecuencia el resurgimiento de la circulación de PV-1 y PV-3 extendiéndose a países vecinos, así como a zonas del Oriente Medio, norte de la India e Indonesia. Durante la segunda

mitad del año 2008, nuevamente, PV-1 originario de Nigeria pasó a 8 países africanos vecinos, 6 de los cuales habían estado libres de polio desde el año 2005⁷.

También cabe destacar la reintroducción en Europa ocurrida en el año 2010 con la aparición de un brote con más de 400 casos de poliomielitis consecuencia de la importación de un PV-1 originario de la India en Tajikistán y que posteriormente originó la aparición de casos relacionados en Rusia y Uzbekistán. Este fue el primer brote de poliomielitis desde que la Región Europea fue declarada libre de poliomielitis el año 2002. De las investigaciones de este brote derivaron importantes conclusiones como la importancia de llevar a cabo estudios sero-epidemiológicos para detectar cohortes con baja cobertura vacunal, incluidos adultos y adolescentes⁸. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias que pueden excretar el PV antes de un tiempo prolongado y aunque la proporción de casos excretores sea muy bajo, mientras no se cese de forma global la administración de vacuna oral^{9,10}, es una situación más que hay que tener en cuenta para mantener el medio ambiente libre de circulación de PVDV. En este sentido el desarrollo y acceso a antivirales eficaces para eliminar el estado de excretor se convierte en un importante objetivo a cumplir^{11,12}.

La era de circulación de poliovirus salvaje está llegando a su fin con una reducción del número de casos de PV-1 a 31 en 2018 y con el último PV-2 detectado en octubre de 1999 y PV-3 en Noviembre 2012^{13,14}. En este contexto las únicas fuentes de infección por poliovirus provendrán de los virus derivados de la VPO. La transición desde la actual situación de pre-erradicación a la de post-utilización VPO a nivel global y más allá requiere toda una serie de esfuerzos por superar unos retos de salud pública sin precedentes. El primer paso es eliminar los últimos reservorios de poliovirus salvaje circulantes. Después se podrán implementar las estrategias finales post-erradicación. Esta fase final es crucial en la erradicación y requiere un análisis detallado de los riesgos que supone la posible circulación de poliovirus (PVDV) en varios contextos, una comprensión clara de las propiedades biológicas de estos virus, el desarrollo de medios eficaces para eliminar las infecciones para PVDV con nuevos tratamientos antivirales, establecer un almacenaje apropiado de VPO de formulación adaptada (eliminación secuencial de las cepas Sabin atenuadas a medida que se erradiquen los correspondientes poliovirus o bien formular la vacuna con nuevas cepas genéticamente atenuadas y más estables), así como completar la contención mundial de poliovirus en los laboratorios.

Con el fin de mantener cualquier región libre de polio y evitar la reintroducción de los PVs hace falta mantener coberturas vacunales elevadas a todos los niveles geográficos, así como mantener un sistema de vigilancia de calidad. En 44 países de la Región Europea, entre ellos España, el sistema de vigilancia se basa en la notificación e investigación de todos los casos sospechosos de PFA en menores de 15 años con el propósito

de detectar y descartar rápidamente y con criterios de calidad, la posible existencia de casos de poliomielitis.

Las nuevas directrices establecidas por la OMS para la estrategia final de la erradicación una vez eliminada la utilización de la VPO se basan no solo en mantener las coberturas con vacuna inyectable con virus inactivados, sino también en la contención de material en laboratorios, el control ambiental de las aguas residuales y la vigilancia de parálisis flácidas y de los enterovirus para evitar una re-emergencia¹⁵.

El cumplimiento de los objetivos de coberturas de vacunación y calidad del sistema de vigilancia se evalúa en cada país por un Comité Nacional para la Certificación de la Erradicación de la Polio y por la OMS. En Cataluña la vigilancia de la PFA en menores de 15 años se inició el año 1998, desde entonces el número de casos notificados se ha ido manteniendo en unos niveles mínimos, similares al resto de España, con la excepción del año 2003, año en que se produjo un incremento en la tasa de incidencia de casos notificados superior a 1/100.000 en menores de 15 años.

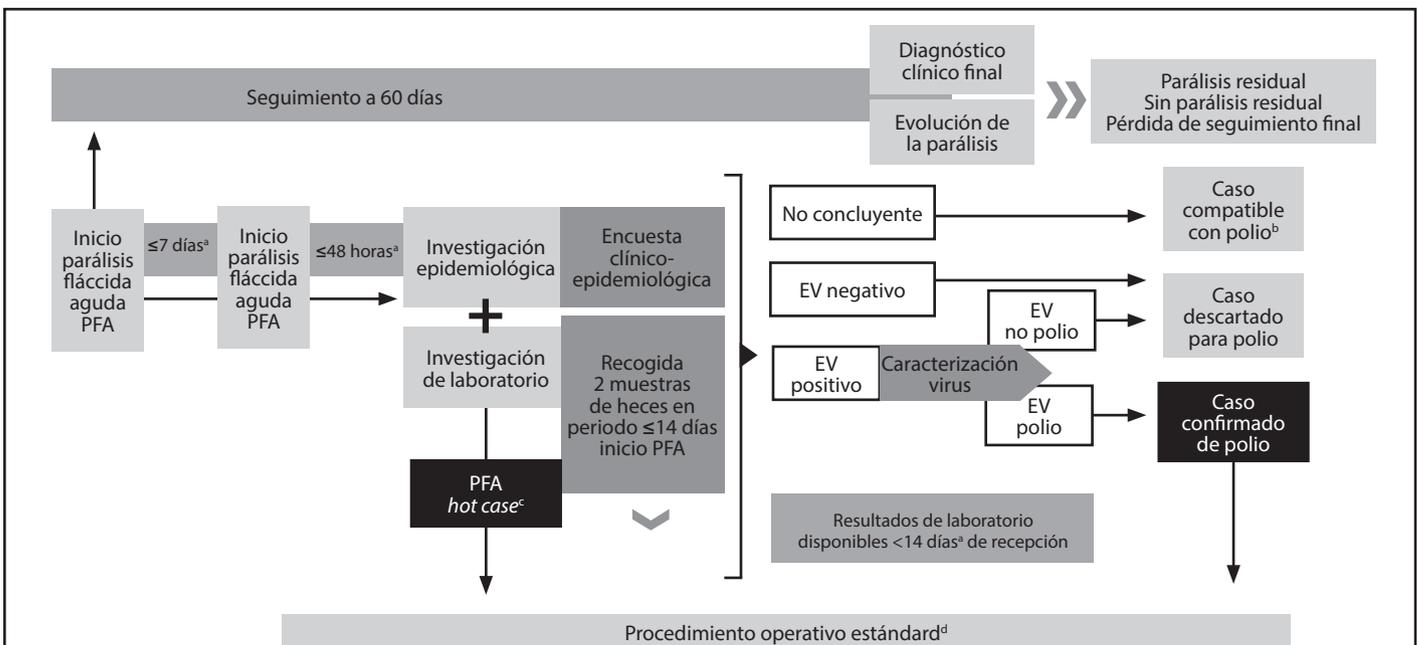
El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de 20 años de vigilancia de PFA en Cataluña y la importancia de mantener la concienciación hasta conseguir la erradicación a nivel mundial.

Material y métodos

Los datos obtenidos provienen de la vigilancia pasiva y activa. La notificación de los casos compatibles con PFA por parte del facultativo hospitalario constituye la vigilancia pasiva (VP) y la vigilancia activa viene dada por la recuperación de casos mediante el registro mensual de cero casos (VAm) en los centros participantes y por la revisión anual del registro de altas hospitalarias compatibles con PFA en menores de 15 años (VAa). El periodo de estudio comprende un periodo de 20 años (1999-2018).

La investigación de los casos notificados por vigilancia pasiva se lleva a cabo según el protocolo establecido siguiendo la normativa del Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis en España^{16,17} que establece el cumplimiento de la encuesta clínica-epidemiológica del caso y la recogida de dos muestras de heces para descartar la presencia de poliovirus obtenidas antes de 7 días después del inicio de la parálisis. El estudio virológico se practica en el laboratorio de microbiología del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona como laboratorio adscrito a la red de laboratorios autorizados por la OMS para el estudio de poliovirus y vigilancia de enterovirus (Figura 1)¹⁸. Como criterios de calidad de la vigilancia se analizan varios indicadores que se muestran en la Tabla 1.

Figura 1. Sistema de vigilancia de las parálisis flácidas en Cataluña según establecido por el Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis en España. (Adaptado de Masa-Calles J, et al. 2018)¹⁸.



PFA: parálisis flácida aguda; EV: enterovirus.

^aRetraso máximo aceptado para indicador de vigilancia de calidad.

^bSeguimiento a los 60 días con revisión clínica en casos compatibles con polio.

^cUn *hot case* es un caso altamente sospechoso de polio y que ha recibido menos de tres dosis de vacuna contra la polio, o ha viajado recientemente a un país endémico hasta 35 días antes del inicio de la parálisis o pertenece a un grupo de alto riesgo

^dProcedimiento estándar que incluye prioridad para la investigación de laboratorio, del caso y contactos, valoración de la inmunidad poblacional y vigilancia reforzada.

Tabla 1. Indicadores de calidad en la vigilancia de las parálisis flácidas en menores de 15 años.

Indicadores de calidad para la vigilancia PFA	Objetivos
Sensibilidad del sistema	Detección al menos 1 caso PFA /100.000 menores de 15 años
Investigación completa del caso	>80% de los casos investigados clínica, epidemiológica y virológicamente en < 48 horas desde su notificación
Seguimiento completo del caso	>80% de los casos PFA investigados son evaluados a los 60-90 días del inicio de la parálisis
Recogida de muestras adecuada	>80% de los casos PFA notificados con muestras adecuadas de heces para estudio de enterovirus (≤ 14 del inicio de la parálisis) *Desde 2015 ≤ 7 días
Envío al laboratorio	>80% de las muestras llegan al laboratorio en <72 horas desde su recogida
Calidad del laboratorio	>80% de los casos PFA notificados dispondrán de resultados de aislamiento y tipificación en <28 días de la llegada de la muestra al laboratorio. *Desde 2015 <14 días >80% de los poliovirus aislados estarán caracterizados, incluida su secuenciación, antes de 60 días del inicio de la parálisis.

Las dos fuentes complementarias de obtención de información que permiten recuperar casos compatibles con PFA retrospectivamente son la declaración mensual de cero casos y la revisión anual de los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBDH). Los códigos CIM-9 y sus equivalentes para CIM -10 en primer diagnóstico de alta hospitalaria revisados fueron los siguientes: 045.00, 045.01; 045.02; 045.03; 357.0; 336.9; 356.9 para CIM-9 y A80.39; G95.9; G61.0 G60.9 para CIM-10 vigente para el año 2018.

A partir de las tres fuentes de información se estimaron las tasas de incidencia y sus intervalos de confianza al 95% para dos periodos: a) todo el periodo y b) periodo del último quinquenio (2014-2018). Se calculó la media anual de casos, rango y desviación estándar. La población de menores de 15 años de Cataluña se estableció según registro anual de población IDESCAT (Institut d'estadística de Catalunya) accesible en <https://www.idescat.cat/tema/xifpo>.

Resultados

Durante el periodo de 20 años de estudio se registraron en Cataluña 296 casos compatibles con PFA. Tras la revisión de las historias clínicas de los registros CMBDH se eliminaron 20 casos por codificación errónea. Los 276 casos finales representan una tasa de incidencia de $1,25 \times 10^{-5}$ (IC 95%: $1,10-1,41$), de estos, 108 (39%) fueron notificados por vigilancia pasiva (TI VP = $0,49 \times 10^{-5}$; IC95%: $0,40-0,59$) y 168 (61%) por vigilancia activa (TI VA = $0,79 \times 10^{-5}$; IC 95%: $0,68-0,92$). De los 168 casos procedentes de VA, 26 casos (9,5%) se recuperaron a través de la declaración de cero casos (VAm) y 142 (51,6%) registros CMBDH (VAa). El número de casos notificados durante el periodo por VP (notificación de casos de

PFA) y vigilancia activa recuperados por rastreo de cero casos (VAm) fue de 134 casos que representa una media anual de 6,7 casos (rango 1-14; DS \pm 0,95) con una tasa de incidencia anual de $0,61/100.000$ en menores 15 años (IC 95%: $0,51-0,72 \times 10^{-5}$). Mediante la búsqueda activa de casos se obtuvieron casos adicionales a la VP (26 por rastreo de cero casos y 142 por revisión CMBDH) que representan una TI promedio de $0,79 \times 10^{-5}$ en comparación con la TI correspondiente a los casos notificados de $0,49 \times 10^{-5}$. Se observó un incremento en las tasas correspondientes a la VP en el último quinquenio (2014-2018) con una TI de $0,73 (0,53-0,98) \times 10^{-5}$ respecto al total, mientras que las tasas correspondientes a la VA permanecieron constantes. La Tabla 2 muestra los resultados de las TI promedio anual según fuente de información y periodo de estudio. La distribución anual de casos de PFA en menores 15 años notificados y totales, así como las correspondientes TI se muestran en la Figura 2.

El valor promedio de casos notificados por VP y VA fue de 13 casos anuales (rango 4-23; DS \pm 5) que representan una tasa de incidencia anual $1,08/100.000$ (IC95%: $0,69-1,7$). El 54,7% de los casos fueron de sexo masculino. La edad promedio de los casos fue de 5,5 años con una mediana de 6,2 años (DS \pm 4,18).

Los indicadores de calidad correspondientes a la sensibilidad del sistema, tiempo de notificación de los casos y la recogida de muestras desde el inicio de la parálisis se encuentra por debajo de los requerimientos, mientras que el tiempo entre recogida de muestras y recepción en el laboratorio y emisión de resultados cumple con los requisitos. Los datos de indicadores de adecuación del proceso de vigilancia durante los últimos cinco años del periodo de estudio se muestran en la Tabla 3.

La distribución de los diagnósticos definitivos fue mayoritariamente Síndrome Guillain-Barré (77,6%) seguido de las mielitis y cerebelitis con un 13,1% y las rombo encefalitis por enterovirus con un 5,6%.

Tabla 2. Tasas de incidencia promedio anual según fuente de información y periodos de estudio (total 1999-2018 y último quinquenio 2014-2018).

Fuente de información	Periodo 1999-2018 Tasa de incidencia x 10 ⁻⁵ < 15 años (IC95%)	Periodo 2014-2018 Tasa de incidencia x 10 ⁻⁵ < 15 años (IC95%)
Vigilancia pasiva (VP)	0,49 (0,40-0,59) x10 ⁻⁵	0,73 (0,53-0,98) x10 ⁻⁵
Vigilancia pasiva y vigilancia activa mensual de cero casos	0,61 (0,51-0,72) x10 ⁻⁵	0,81 (0,59-1,06) x10 ⁻⁵
Vigilancia activa	0,79 (0,68-0,92) x10 ⁻⁵	0,72 (0,52-0,98) x10 ⁻⁵
Vigilancia anual de CMBDH (VAa)	0,67 (0,55-0,76) x10 ⁻⁵	0,64 (0,46-0,88) x10 ⁻⁵
Vigilancia mensual de cero casos (VAm)	0,12 (0,08-1,72) x10 ⁻⁵	0,08 (0,03-0,20) x10 ⁻⁵
Vigilancia pasiva y vigilancia activa	1,25 (1,10-1,41) x10 ⁻⁵	1,47 (1,16-1,81) x10 ⁻⁵

Figura 2. Distribución de las tasas de incidencia anual y número de casos de PFA en <15a. Cataluña 1999-2018.

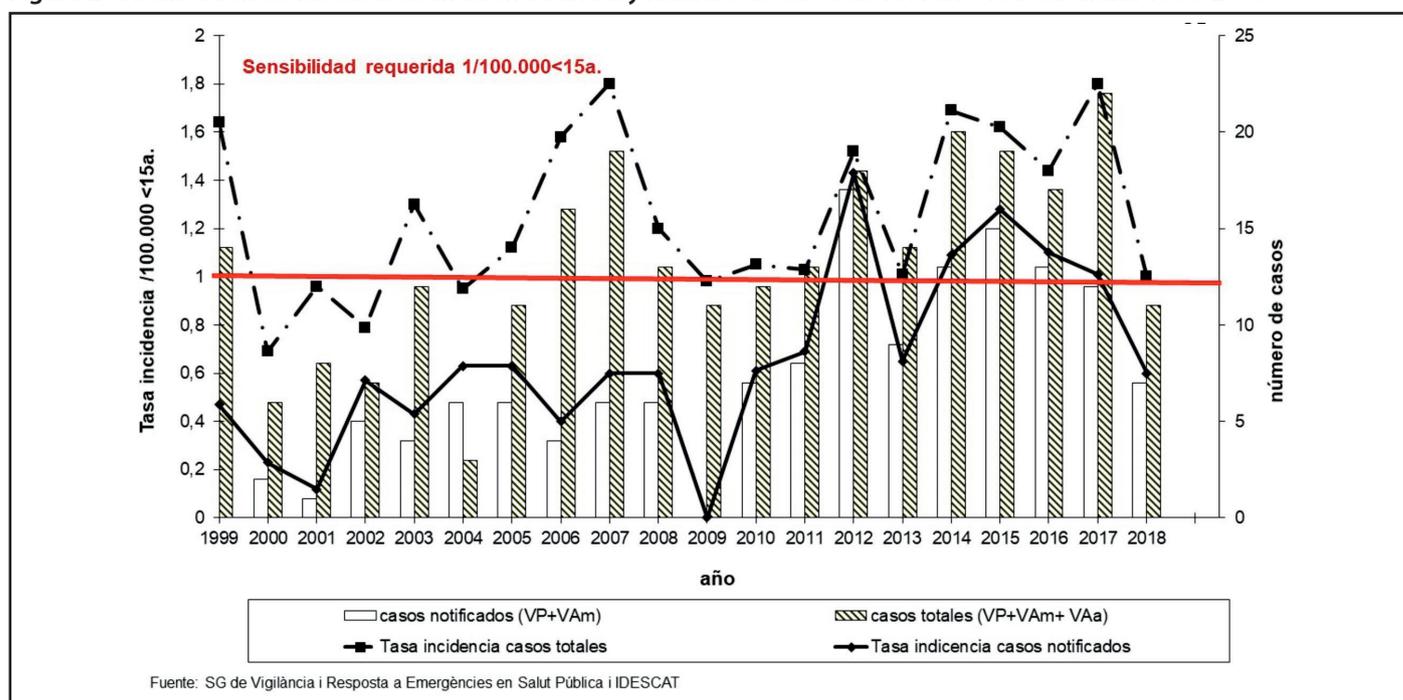
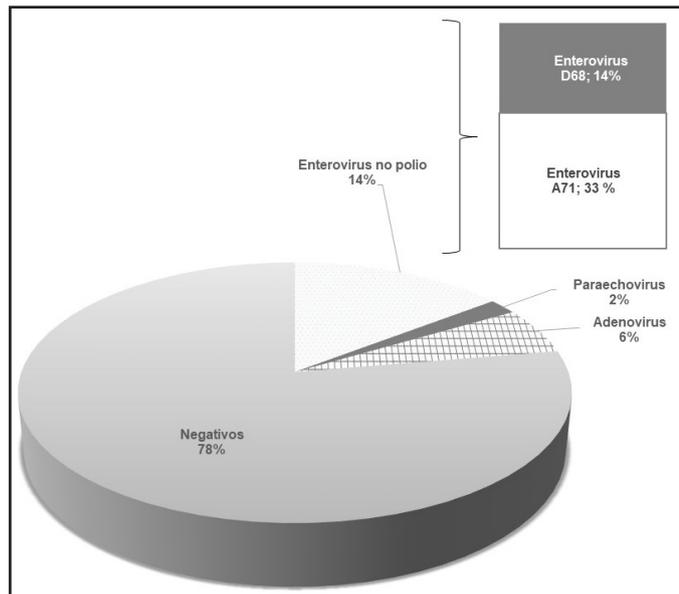


Tabla 3. Indicadores de calidad de la vigilancia de parálisis flácidas en Cataluña, 1999-2018.

Indicador	Valor requerido / Valor observado
Sensibilidad	1/100.000 <15a
Tasa incidencia anual (1999-2018)	0,49 (IC95%: 0,51-0,72)
Investigación completa del caso (encuesta completa en ≤48 h de notificación)	>80%
≤ 48 horas	98%
>48 horas	2%
Recogida de muestras adecuada (tiempo ≤7 días inicio PFA)	>80%
≤7 días	35,1%
≤14 días	82,6%
Envío al laboratorio (tiempo ≤ 48 horas de recogida)	>80%
≤ 48 horas	80 %
Calidad del laboratorio (tiempo ≤14 días de recepción)	>80%
≤ 14 días resultado definitivo	35%
≤ 28 días resultado definitivo	90%
≤ 60 días de inicio parálisis poliovirus caracterizado y secuenciado	93%

Figura 3. Distribución de los resultados de laboratorio de los casos notificados. Cataluña 1999-2018.



Los resultados de laboratorio mostraron un 75% de resultados negativos a enterovirus y un porcentaje mayoritario de enterovirus no-polio entre los positivos (14%). De estos, el 33% se identificaron como EV-A71 i el 14% EV-D68 (Figura 3).

Discusión

En los países que, como España, han implementado la vacunación con la vacuna con virus inactivados en los programas de vacunaciones sistemáticas, el número de excretores de larga duración de PVDV irá disminuyendo y teniendo además en cuenta la cobertura vacunal óptima alcanzada y mantenida, estos no representan un riesgo de transmisión. No obstante, es importante mantener las actuaciones de vigilancia para poder detectar un caso importado, ya que la importación de un caso de infección para PVDV es factible, como ya ocurrió el año 2005 en un bebé inmunodeprimido de nacionalidad marroquí infectado por el virus atenuado que recibió en alguna de las dos dosis de VPO administradas en su país o bien por contacto de alguno de sus familiares excretores de larga duración de PVDV. El hecho de que el bebé no fuera diagnosticado hasta transcurrido un periodo de tiempo pone en evidencia la dificultad que plantea la vigilancia de las PFA¹⁹. Esta dificultad se ha manifestado en las evaluaciones anuales del plan de erradicación de la poliomielitis en España y pone en evidencia el riesgo potencial de reintroducción del poliovirus/PVDV a partir de casos importados. Es imprescindible garantizar una adecuada cobertura vacunal de toda la población residente, en especial la de los grupos de población de riesgo

(población marginal o inmigrante procedente de países endémicos o con programas de vacunación poco consolidados o que todavía vacunan con VPO) y reforzar la capacidad de detección del sistema de vigilancia.

La VPO trivalente utilizada durante más de cuatro décadas con el fin de interrumpir la transmisión de poliovirus y que ha hecho posible proteger gran número de niños, a nivel mundial y muy especialmente en países en vías de desarrollo, es genéticamente inestable. Durante la replicación de los virus de la VPO en el hombre, no es infrecuente que se produzca la pérdida de la atenuación. Esta es la causa de la aparición de casos de poliomielitis parálitica asociada a vacuna. Pero también se han identificado dos efectos adversos más, la excreción durante largos periodos de tiempo de PVDV en personas con una inmunodeficiencias primarias^{20,21} y brotes de poliomielitis asociados a la circulación de PVDV en zonas de baja cobertura con VPO. Por eso es importante aplicar la estrategia post-erradicación que minimice el riesgo de un resurgimiento de los PVDV²².

La calidad óptima del sistema de vigilancia de PFA en menores de 15 años es imprescindible para llegar a la erradicación y también para proteger los esfuerzos humanos y económicos llevados a cabo en las zonas donde se ha conseguido la eliminación. Cada territorio es responsable de mantener los niveles de calidad óptimos en sus sistemas de vigilancia de las parálisis flácidas como puntal indispensable para la cercana erradicación de la poliomielitis a nivel global.

Los resultados de este estudio sobre la vigilancia de las PFA en Cataluña durante 20 años muestran cómo, aun cuando se observa una mejora en los últimos cinco años respecto la VP, todavía cabe mejorar los indicadores de calidad correspondientes a la sensibilidad del sistema, tiempo de notificación de los casos y la recogida de muestras desde el inicio de la parálisis. La sensibilidad global de la VP muestra un incremento (de $0,49 \times 10^{-5}$ a $0,73 \times 10^{-5}$), que puede ser debido a la mayor concienciación en los últimos años por el incremento de casos de PFA por enterovirus^{18,23}. Este hecho se observa también en nuestro ámbito representa un porcentaje (13%) de todas las PFA registradas.

Este estudio presenta ciertas limitaciones consecuencia de la infra-notificación de casos incidentes para poder llevar a cabo el estudio según protocolo, hecho evidente con el mayor caso de casos recuperados por vigilancia activa. Aunque, en el contexto de un sistema sanitario de calidad en el cual todos los casos con clínica de parálisis flácida se estudian y tratan adecuadamente, dicha limitación no resulta en un deterioro de la calidad de la vigilancia. Otra limitación que podría afectar la recuperación de casos mensual podría ser debida a la no inclusión de todos los centros de atención pediátrica hospitalaria en la vigilancia activa

mensual, pero según se observó en el registro de altas hospitalarias la notificación de casos de otros centros a los incluidos en dicho registro es anecdótico.

Teniendo en cuenta los objetivos de calidad en la vigilancia especificados por la OMS, la baja tasa de recogida de muestras para analizar es un factor importante a mejorar para incrementar la sensibilidad de la vigilancia de las PFA en Cataluña. Los datos presentados en este trabajo manifiestan la relevancia de mantener un sistema de vigilancia sensible más allá de la obtención de la certificación de la OMS²⁴, tanto para apoyar el proceso de erradicación global de la poliomielitis en el territorio como para permitir una respuesta efectiva de salud pública en el caso de una importación. Una vez más, hay que coordinar esfuerzos por parte de los médicos para que notifiquen los casos de parálisis flácida con el fin de mejorar el rendimiento del sistema en Cataluña y poder alcanzar anualmente los objetivos marcados por la OMS en relación a la vigilancia de la enfermedad.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los médicos declarantes, servicios de epidemiología de la Sub dirección general de Vigilancia y respuesta a emergencias en Salud Pública, pacientes y al grupo de trabajo para la vigilancia de las parálisis flácidas en Cataluña:

- Rabella N, del Cuerpo M, Marin P, Moliner E (Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona),
- Quiroz A (Fundació Althaia Manresa); de Nacimiento A, Colomer J, Fons C, González-Alvarez V, Juncosa T (Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues); Ballester A (H. Calella); Munell F, Perez-Dueñas B (H.U. Vall d'Hebron, Barcelona); Muñoz F (H. General de Catalunya); Guitet A (H Fundació Granollers); Mendez MJ (H.U. Germans Trias i Pujol, Badalona); Arellano M (H. Mutua de Terrassa); Uriz S (Consorti Sanitari de Terrassa); Pineda V (Consorti Sanitari Parc Taulí, Sabadell) Diez R (H. Mataró); Zambudio S (H. Igualada); Nunes Carrera TF (H.U. Vic); Guarch B, Mayol L (H.U. Josep Trueta, Girona); Sole E y Paredes F (H.U. Arnau de Vilanova, Lleida); Calavia O, Rimblas M (H.U. Joan XXIII, Tarragona).
- Masa J y Lopez-Perea N (Centro Nacional de Epidemiología), Cabrerizo M (Centro Nacional de Microbiología) Instituto Carlos III, Madrid.

Bibliografía

1. Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan. 2013;(April):1–89.
2. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, March 2016—recommendations. *Vaccine* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Nov 28];35(9):1197–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16310647>
3. Polio Eradication Initiative. Where we work/Nigeria [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/08-august-2018-polio-nigeria/en/>
4. Unicef A. Polio snapshot [Internet]. 2018. p. 0–1. Disponible en: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/01/afghanistan-polio-snapshot-december-2018.pdf>
5. Unicef. pakistan-polio-update-20181230.pdf [Internet]. 2018. Disponible en: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/01/pakistan-polio-update-20181230.pdf>
6. World Health Organization PE. Annual report 2017. 2018.
7. Organização Mundial de Saúde. Statement of the Eighteenth IHR Emergency Committee Regarding the International Spread of Poliovirus. 2018;1–10. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/detail/15-08-2018-statement-of-the-eighteenth-ih-er-emergency-committee-regarding-the-international-spread-of-poliovirus>
8. Yakovenko ML, Gmyl AP, Ivanova OE, Ereemeeva TP, Ivanov AP, Prostova MA, et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: Epidemiology and lessons learnt. *Eurosurveillance*. 2014;19(7).
9. Galal NM, Meshaal S, Elhawary R, Nasr E, Bassiouni L, Ashghar H, et al. Poliovirus excretion following vaccination with live poliovirus vaccine in patients with primary immunodeficiency disorders: Clinicians' perspectives in the endgame plan for polio eradication. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018;11(1):4–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3822-7>
10. Duintjer Tebbens RJ, Thompson KM. Comprehensive screening for immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus: An essential oral poliovirus vaccine cessation risk management strategy. *Epidemiol Infect*. 2017;145(2):217–26.
11. Collett MS, Hincks JR, Benschop K, Duizer E, Van Der Avoort H, Rhoden E, et al. Antiviral activity of pocapavir in a randomized, blinded, placebo-controlled human oral poliovirus vaccine challenge model. *J Infect Dis*. 2017;215(3):335–43.
12. Albulescu L, Bigay J, Biswas B, Weber-Boyvat M, Dorobantu CM, Delang L, et al. Uncovering oxysterol-binding protein (OSBP) as a target of the anti-enteroviral compound TTP-8307. *Antiviral Res*. 2017;140:37–44.
13. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. VACCINE-DERIVED POLIOVIRUSES AND THE ENDGAME STRATEGY FOR GLOBAL POLIO ERADICATION. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2018 Jun 22];59(1):587–635. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.58.030603.123625>
14. Kew, Olen M. Cochi, Stephen L. Jafari, Hamid S. Wassilak, Steven G.F. Mast, Eric E. Diop, Ousmane M. Tangermann, Rudolf H. Armstrong GL. Possible Eradication of Wild Poliovirus Type 3 — *Worldwide*, 2012. 2014;63(45):1031–3.
15. Assembly SWH, Board E. Polio transition and post - certification [Internet]. 2019. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_9-en.pdf
16. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de Vigilància de les Paràlisis Flàccides a Catalunya en menors de 15

- anys [Internet]. Barcelona; 2018. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/ciudadania/la_salut_de_la_a_a_la_z/p/poliomielitis/enllacos/parflacag.pdf
17. Centro Nacional de Epidemiología. Plan de Acción para mantener un estado libre de polio en España, tras obtener el certificado de la interrupción de la transmisión de poliovirus salvaje en la Región Europea. [Internet]. Madrid; 2007. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/%0Afd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fdenfermedades/%0Afd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/%0APLANESTADOLIBREPOLIO032007.pdf>
 18. Masa-Calles J, Torner N, López-Perea N, Torres de Mier M de V, Fernández-Martínez B, Cabrerizo M, *et al.* Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance: challenges and opportunities from 18 years' experience, Spain, 1998 to 2015. *Eurosurveillance*. 2018;23(47).
 19. Avellón A, Cabrerizo M, de Miguel T, Pérez- Breña P, Tenorio A, Pérez JL, Martínez de Aragón MV, *et al.* Paralysis Case and Contact Spread of Recombinant Vaccine – derived. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1807–9.
 20. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, Wassilak SG, Pallansch MA, Kluglein S, *et al.* Patients with primary immunodeficiencies are a reservoir of poliovirus and a risk to polio eradication. *Front Immunol*. 2017;8(JUN).
 21. Shaghghi M, Parvaneh N, Ostad-Rahimi P, Fathi SM, Shahmahmoodi S, Abolhassani H, *et al.* Combined immunodeficiency presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report and narrative review of literature. *Immunol Invest* [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2018 Jun 22];43(3):292–8. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08820139.2013.859156>
 22. World Health Organization. Overview of the Polio Endgame Strategy 2019-2023 [Internet]. 2019. Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/03/GPEI_Strategy_2019_2023_Main_Elements.pdf
 23. Dyda A, Stelzer-Braid S, Adam D, Chughtai AA, MacIntyre CR. The association between acute flaccid myelitis (AFM) and Enterovirus D68 (EV-D68) – what is the evidence for causation? *Eurosurveillance* [Internet]. 2018 Jan 18 [cited 2018 Nov 23];23(3):17–00310. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00310>
 24. Celentano LP, Carrillo-Santistevé P, O'Connor P, Danielsson N, Huseynov S, Derrough T, *et al.* Global polio eradication: Where are we in Europe and what next? *Vaccine* [Internet]. 2018;36(36):5449–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.038>

El desafío del diagnóstico de Chagas congénito en zonas sin transmisión vectorial: reporte de primer caso detectado por técnica de microhematocrito en Chubut

Sergio F. Jaime¹, Glenis E. Arce², Fabián Borquez², Mariana Robelli², Sebastián Fuentealba²

¹Médico Sanitarista. Especialista en Medicina Familiar y General. Profesor adjunto Salud Pública y Promoción de la Salud Universidad Nacional de la Patagonia. Laboratorio de Investigaciones Comunitarias (Trelew-Provincia del Chubut). ²Bioquímico. Laboratorio Hospital Materno Infantil Trelew.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Chagas es una de las enfermedades emergentes de mayor impacto a nivel mundial, cuya transmisión en zonas sin transmisión vectorial recibió un interés especial en los últimos años. El presente es el reporte del primer caso de Chagas congénito (ChC) detectado en la provincia de Chubut (Argentina), una región declarada libre de transmisión vectorial.

Material y métodos: El presente es un reporte de caso donde se describen las peculiaridades organizacionales y dificultades en la detección de ChC, así como las modificaciones que sucedieron en el sistema de vigilancia.

Resultados: La paciente D, con diagnóstico de enfermedad de Chagas en sus controles prenatales, dio a luz un recién nacido de término, con un peso adecuado a la edad gestacional. En el cribado de enfermedades neonatológicas se diagnosticó ChC por técnica de microhematocrito, convirtiéndose en el primer caso registrado mediante este método.

Conclusiones: El ChC constituye uno de los principales desafíos en el abordaje de enfermedades congénitas en zonas libres de transmisión vertical. Deben de promoverse diversos cambios que permitan optimizar los sistemas de vigilancia y producir una disminución en el impacto de esta enfermedad.

Palabras clave:

Enfermedad de Chagas congénito.
Sistemas de vigilancia.
Diagnóstico de laboratorio.

The challenge of diagnosing congenital Chagas in areas without vector transmission: report of the first case detected by the hematocrit technique in Chubut

Summary

Introduction: Chagas disease is one of the emerging diseases of greatest impact worldwide, whose transmission in areas without vector transmission received special interest in recent years. This is the case report of the first case of Congenital Chagas disease (CChD) detected in the province of Chubut (Argentina), a region declared free of vector transmission.

Material and methods: This is a case report describing the organizational peculiarities and difficulties in the detection of CChD, such as the modifications that happened in the surveillance system.

Results: Patient D, with a diagnosis of Chagas disease in her prenatal controls, gave birth to a term newborn, with a weight appropriate to gestational age. In the screening of neonatological diseases, congenital Chagas was diagnosed by microhematocrit technique, becoming the first case recorded by this method in Chubut.

Conclusions: CChD constitutes one of the main challenges in the approach of congenital diseases in free zones of vertical transmission. Various changes must be promoted to optimize surveillance systems and produce a decrease in the impact of this disease.

Key words:

Congenital Chagas disease.
Surveillance Systems.
Laboratory diagnosis.

Correspondencia: Sergio Fernando Jaime
E-mail: saludpublicapatagonia@gmail.com

Introducción

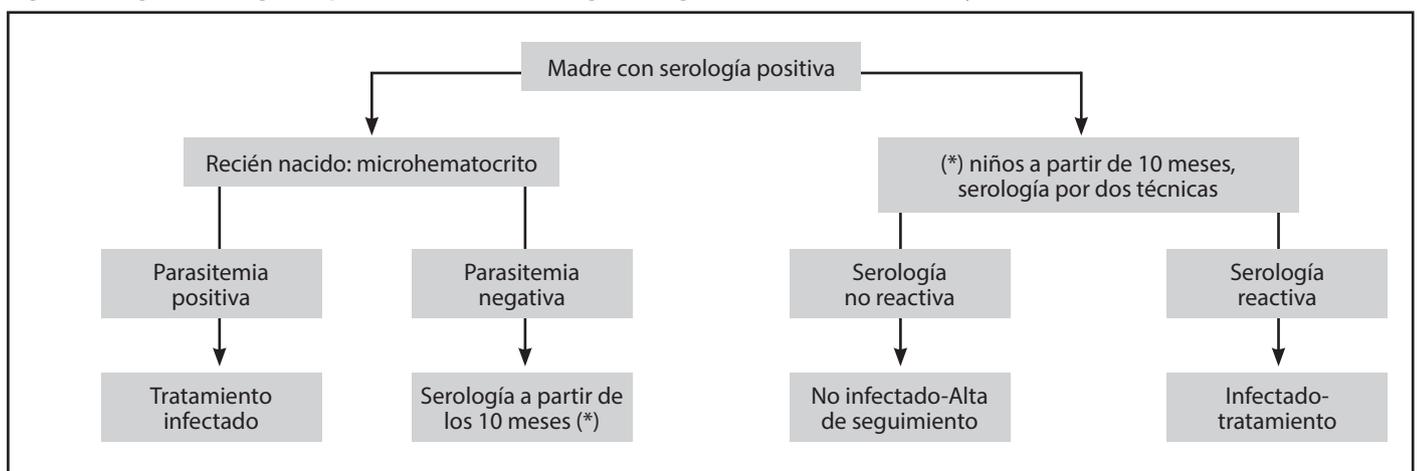
La Enfermedad de Chagas (ECh) es una zoonosis parasitaria endémica en Latinoamérica cuya relevancia social se incrementa debido a su impacto económico y sanitario (fundamentalmente en sus formas viscerales -miocardiopatía chagásica y megacolon-); formas de transmisión de trascendencia creciente (ingestión oral del parásito y transmisión congénita); y el acelerado aumento de casos en zonas no endémicas sin transmisión vectorial¹. La determinación social de la enfermedad es particularmente compleja y diversos procesos migratorios en un contexto de globalización cambiaron la dinámica de la enfermedad, con un aumento del riesgo de transmisión fuera de las áreas endémica en formas que no requieren transmisión vectorial, como es el caso del ChC; en ese sentido, Argentina es considerado como un país de alta grado de prevalencia, junto con Bolivia y Paraguay, y por lo tanto catalogado de riesgo en países con alta receptividad de población migrante latinoamericana^{2,3}.

Argentina presenta a su vez algunas características complejas en su perfil epidemiológico. Su amplio territorio es heterogéneo en términos de prevalencia y modos de transmisión: presenta zonas de alta prevalencia de enfermedad de Chagas, con avances bastante consolidados en la eliminación de la transmisión vectorial y donde históricamente se concentraron la mayoría de los esfuerzos de los programas de erradicación de la enfermedad; y zonas de baja prevalencia, donde no se desarrolla el vector (debido a condiciones medioambientales) por lo que los programas de control no fueron implementados con la misma intensidad. Por otro lado, la República Argentina es receptora de población migrante de zonas hiperendémicas, además de

que en su mismo territorio existe alta movilidad de personas de regiones con alta prevalencia y riesgo de transmisión vectorial a zonas de baja prevalencia y sin riesgo de transmisión vectorial^{4,5}. La Patagonia Argentina es parte de esos nuevos escenarios, una región con una bajísima densidad demográfica, con limitaciones ambientales para el desarrollo del parásito (toda la región es considerada como libre de transmisión vectorial) y con asentamientos de sujetos migrantes de zonas endémicas, por lo que los casos de transmisión sin mediación de vector, como es el caso de ChC, deberían ocupar un lugar en la agenda sanitaria⁶. Sumado a los cambios del perfil epidemiológico originados en estos movimientos migratorios, estudios realizados con técnicas alternativas de detección refieren que, en regiones sin transmisión vectorial, el comportamiento de la parasitemia es diferente en los sujetos infectados y aumentan las probabilidades de algunas formas, entre ellas el ChC. Como consecuencia de ello se modificó la percepción sobre el riesgo de la enfermedad y su impacto en la región durante mucho tiempo considerada como libre de casos autóctonos⁷⁻⁹.

Independientemente de su lugar de nacimiento, existe una ley de alcance a todo el territorio nacional para la vigilancia de la ECh que hace obligatorio la evaluación sistemática de la enfermedad (Ley 26.281, prevención y control de todas las formas de transmisión de la enfermedad de Chagas). Esta ley hace obligatoria la búsqueda sistemática de ECh en controles prenatales de mujeres gestantes y recién nacidos de madres con diagnóstico positivo de la enfermedad hasta el año de vida ya desde el año 1983. Para ello la Secretaria de Salud de la Nación (antes Ministerio) distribuyó un protocolo a todo el territorio nacional que promueve al microhematocrito como técnica de tamizaje en todos los recién nacidos hasta los 10 meses (Figura 1)¹⁰.

Figura 1. Algoritmo vigente para el estudio de Chagas Congénito en recién nacidos y menores de 1 año.



Fuente: en base a Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.

Este trabajo tiene como objetivo describir el primer caso de ChC diagnosticado en la provincia de Chubut por técnica de microhematocrito, así como transmitir lo aprendido en las dificultades y modificaciones técnicas-organizacionales que permitieron el escenario para dicho diagnóstico.

Material y métodos

El presente reporte de caso siguió la metodología sugerida por la guía para la escritura de reporte de casos del *Journal of Medical Case Report*¹¹ con algunas modificaciones para adaptarse a los requerimientos editoriales. Como fuentes de información se utilizaron los registros de la historia clínica y laboratorio del Centro Materno Infantil del Hospital Zonal Trelew y una copia de la historia clínica del hospital rural de origen (Hospital Rural de Gaiman). Para algunos antecedentes personales y familiares que no tenían registro se envió un cuestionario a la médica de cabecera del hospital de origen. El seguimiento clínico se realizó en conjunto entre el servicio de patologías prevalentes del Hospital Zonal de Trelew y el hospital de origen.

El laboratorio del Centro Materno Infantil de la Ciudad de Trelew fue incorporando progresivamente nuevas técnicas, antes realizadas por un laboratorio provincial de referencia. Con el objetivo de posicionarse como centro de referencia y optimizar la técnica y el diagnóstico precoz se renovó el protocolo de detección precoz de ChC vigente hasta ese momento. Los cambios consistieron en: a) la toma de muestras de sangre de venosa y transporte en frascos Eppendorf con EDTA (antes heparina) en recién nacidos de madres con serología positiva para Chagas, b) la realización del microhematocrito por el servicio de guardia antes de los 45 minutos (antes de la derivación al laboratorio de enfermedades prevalentes y evitando una demora mayor); c) la información personal al equipo de neonatología y Obstetricia del resultado en tiempo real. A partir de febrero del 2017 esta se convirtió en la norma en el lugar de estudio.

Resultados

El 8 de abril del año 2017 ingresa al Centro Materno Infantil de Trelew la paciente D. de 25 años, nacida en Bolivia y nacionalizada Argentina derivada del Hospital Rural Gaiman con un embarazo de 39 semanas en trabajo de parto. Como antecedentes obstétricos relevantes presentaba 2 gestas previas: una del año 2013 (cesárea de parto de feto muerto a los 6 meses de gestación, se desconoce la causa), y otra del año 2014 (recién nacido de término, peso adecuado para la edad gestacional, evolución ulterior normal). De su primer embarazo y previo a este no se tienen

registros y del segundo ya se constata reactividad a Chagas y toxoplasmosis (no aguda); el niño producto del segundo embarazo fue negativo para Chagas al nacimiento y en su seguimiento ulterior. La madre no presenta patología chagásica demostrada en su registro clínico (ECG normal, sin signos de visceromegalias). La madre no recibió seguimiento ulterior a su periodo de lactancia, ni tampoco recibió tratamiento, situación que es frecuente ya que las guías de seguimiento y control catalogan a las mujeres en edad fértil con Chagas crónico y sin enfermedad conocida como probablemente tratar.

En la provincia de Chubut, siguiendo el protocolo nacional de maternidades seguras, se realizan los controles prenatales en el primer nivel de atención (en este caso Hospital Rural de Gaiman) que incluyen de manera obligatoria la detección una serie de enfermedades, entre ellas ECh y se deriva al momento del parto a la maternidad de referencia. En este caso, ya era conocida su situación serológica debido su embarazo previo, y no se encontró patología demostrable, por lo cual se cataloga a la misma como ECh crónica (las guías catalogan a las mujeres con enfermedad de Chagas crónicos embarazadas y en periodo de lactancia como no tratar). El embarazo motivo del presente estudio siguió sus controles según norma.

Ya en la maternidad de referencia dio a luz por parto normal un niño de término (3.350 gr, 39,2 semanas de edad gestacional, sin complicaciones durante el parto ni puerperio inmediato). En el momento del parto la madre tenía una titulación de Chagas por Elisa de 1/512. El protocolo vigente en la actualidad en la República Argentina para recién nacidos de madres con ECh incluye la búsqueda por métodos directos (microhematocrito) preferentemente antes del alta.

Se realizó el cribado de enfermedades neonatológicas según norma (las cuales se realizan en la maternidad de referencia) y se detectó Chagas positivo por técnica de microhematocrito, por lo que se implementa protocolo para Chagas congénito con benznidazol a 5 mg/kg/día durante 30 días. El segundo control por microhematocrito a los 14 días dio negativo y durante el tratamiento presentó una hiperbilirrubinemia con aumento de transaminasas (atribuidas al tratamiento con benznidazol). A los 30 días se indicó alta con controles según norma por la división de enfermedades prevalentes del Hospital Zonal Trelew. Los controles a los 10 meses con técnica de ELISA y hemaglutinación indirecta (HAI) fueron negativos. Este fue el primer caso detectado y registrado por vigilancia mediante microhematocrito de recién nacidos de madre con ECh en la provincia de Chubut y no se encontraron en las bases de datos o sistemas de notificación casos previos detectados por este método. Posteriormente a este evento (durante el ejercicio 2018), se notificaron en otras

áreas sanitarias de la provincia 2 casos confirmados en el control serológico posterior a los 10 meses.

Discusión

La ECh, en particular su forma congénita, es una de las enfermedades emergentes que más interés y preocupación ha generado en la última década¹². La preocupación en países no endémicos y regiones donde no existe transmisión vectorial tiene múltiples explicaciones: una dinámica migratoria diferente, la poca expresividad clínica, cambios en las condiciones ambientales y geográficas con modificaciones de la ecología de transmisión, nuevas alternativas terapéuticas y su clara asociación con un gradiente socioeconómico negativo¹³. Dentro de estos diferentes aspectos, la conformación de comunidades procedentes de zonas hiperendémicas (como Bolivia) y un flujo constante de individuos desde esas comunidades a su lugar de origen, impresionan constituyen un elemento relevante en la aparición de la enfermedad en la Provincia de Chubut, donde se asienta el 1.94% de la población nacida en Bolivia que reside en Argentina (que constituye el 1,31% de la población total de la provincia), concentrada particularmente en 3 sectores -Puerto Madryn, Comodoro Rivadavia y Valle Inferior del Río Chubut-¹⁴.

Existen trabajos realizados en otras provincias de la región patagónica sin transmisión vectorial donde evidencian que un 4,5% de madres infectadas resultan en una infección congénita, una proporción similar a la de zonas altamente endémicas, por lo que llama la atención que este sea el primer caso detectado^{15,16}. Sumado a esto, la rapidez con la cual se diagnosticó el primer caso luego del cambio en la metodología, los problemas de sensibilidad del microhematocrito como método a partir del tercer mes de vida y algunos estudios que indican mejores resultados en la detección precoz utilizando otros métodos abrieron interrogantes sobre el uso del microhematocrito como único método en la detección precoz del ChC en esta región en particular^{17,18}. En ese sentido se lleva a cabo un proyecto piloto por el cual se derivan muestras de sangre de recién nacidos de madres con ECh con microhematocrito negativo para ChC para realizar técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa al Instituto Nacional de Parasitología, con el objeto de indagar la posibilidad de falsos negativos en etapas precoces¹⁹. Asimismo, a partir de este caso, se creó un sistema de citas programadas de control de laboratorio, y se realizan llamados telefónicos o visitas por trabajadores comunitarios en el caso de que no concurren a las mismas, con la idea de que el seguimiento activo podría mejorar la eficacia en la vigilancia de casos, tanto en la madre como en el recién nacido, una situación que impresionan ser relevante en la cobertura de la problemática, en especial en una región como la nuestra con poca experiencia en el manejo de estos casos^{20,21}.

Diferente evidencia muestra beneficios en el tratamiento de mujeres en edad fértil con Chagas crónico y sin enfermedad evidente, fundamentalmente en el hecho de prevenir la transmisión congénita del tripanosoma, lo cual puede detener el ciclo vital del parásito del cual ya se han descritos casos de ChC de segunda generación en regiones sin transmisión vectorial en Sudamérica²²⁻²⁶. Probablemente esto deba traducirse en protocolos más estrictos que los actuales en el seguimiento y tratamiento de este grupo poblacional, teniendo en cuenta que las guías vigentes en la República Argentina catalogan a las mujeres entre 19 a 50 años en fase crónica sin patología demostrada como un grupo donde "probablemente se deba hacer tratamiento", lo cual puede interpretarse por los efectores (más aun aquellos con pocos casos) con cierta laxitud o disminuir los esfuerzos en el control de las mujeres afectadas.

Por ello, el desafío de la vigilancia de ChC alcanza dimensiones mucho más amplias como lo readaptación y reorganización de los servicios dedicados a la vigilancia de enfermedades congénitas y contemplar el hecho que estos nuevos escenarios se producen en sistemas de salud con poca experiencia en la detección, evaluación y seguimientos de casos de ChC. Regiones como la del presente estudio deberán tener un mayor control sobre sus poblaciones de riesgo, lo cual debería incluir un abordaje en terreno de estas poblaciones, diseñar estrategias de vigilancia y seguimiento adaptadas al perfil epidemiológico de la población, un sistema de comunicación en la red asistencial más eficiente y estar atentos a cambios en los protocolos que puedan sucederse para poder afrontar exitosamente el desafío de un abordaje eficiente del ChC²⁷.

Conclusiones

El Chagas congénito constituye uno de los principales desafíos en el abordaje de enfermedades congénitas en zonas libres de transmisión vectorial y su prioridad en políticas públicas va en aumento. Un cambio cultural en los equipos de salud- aceptando esta nueva realidad- así como cambios organizacionales, en los métodos y técnicas empleados parecen avizorarse en el futuro inmediato. En ese contexto cada caso de riesgo debe ser evaluado y seguido a conciencia y ser una experiencia de aprendizaje que permitan un escalón más en el manejo sistemático de esta enfermedad.

Agradecimientos

Al Dr. Caryn Bern de la UCSF por su apoyo bibliográfico y respuesta a interrogantes clínicos. A la Dra. Valeria Abbate del Hospital Rural y Sra. Rosa Acuña (trabajadora comunitaria en te-

rreno) por la ayuda en la búsqueda de información y seguimiento. A los técnicos de laboratorio Mariel Hughes, Romina Currumil y Ernestina Calbucura quienes participaron en el seguimiento y procesamiento de las muestras de los casos estudiados.

Conflicto de intereses

Los autores realizaron el formulario de potenciales conflictos de intereses del ICMJ. Ninguno declaró conflictos de intereses en este trabajo.

El comité de ética del Hospital Zonal de Trelew evaluó y aprobó el presente trabajo el 30 de mayo del año 2018.

Bibliografía

- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *The Lancet*. 2018;391(10115):82-94.
- Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(2):e0003540.
- Pinto Dias JC. Human chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *Journal of tropical medicine*. 2013;2013: ID 789758.
- Rubishtein A. Definición de prioridades para la implementación de intervenciones sanitarias: enfermedades transmisibles (última entrega). *Evid. actual práct. Ambul*. 2007;10(6):162-5.
- Pinto Dias JC. Tendencias sociales de la enfermedad de Chagas para las próximas décadas. *Salud Colectiva*. 2012;8(Supl 1):S39-S48.
- Sassone SM. Diversidad, migración e interculturalidad en la Patagonia: Escalas y políticas de la administración territorial. *Párrafos geográficos*. 2014;13(2):8-46.
- Kaplinski M, Jois M, Galdos-Cardenas G, Rendell VR, Shah V, Do RQ, et al. Sustained domestic vector exposure is associated with increased Chagas cardiomyopathy risk but decreased parasitemia and congenital transmission risk among young women in Bolivia. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(6):918-26.
- de Meis J, Morrot A, Farias-de-Oliveira DA, Villa-Verde DM, Savino W. Differential regional immune response in Chagas disease. *PLoS neglected tropical diseases*. 2009;3(7):e417.
- Mallimaci MC, Sijvarger C, Dates A, Álvarez M, Sosa-Estani S. Sero-prevalencia de la enfermedad de Chagas en Ushuaia, Argentina, una zona sin triatominos. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2001;9:169-71.
- Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.
- Rison RA. A guide to writing case reports for the Journal of Medical Case Reports and BioMed Central Research Notes. *Journal of Medical Case Reports*. 2013;7:239. doi:10.1186/1752-1947-7-239
- Dumonteil E, Herrera C. Ten years of Chagas disease research: Looking back to achievements, looking ahead to challenges. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(4):e0005422.
- Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014;8(7):e3010.
- Dirección General de estadísticas y Censos- Gobierno del Chubut. Migraciones. Rawson, Chubut: Estadistica.chubut.gov.ar. Recuperado de: https://www.estadistica.chubut.gov.ar/home/index.php?option=com_content&view=article&id=476&Itemid=493
- Mallimaci MC, Sosa-Estani S, Russomando G, Sanchez Z, Sijvarger C, Alvarez IM, et al. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection, using shed acute phase antigens, in Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;82(1):55-9.
- Bern C, Verastegui M, Gilman RH, LaFuente C, Galdos-Cardenas G, Calderon M, et al. Congenital *trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(11):1667-74.
- Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, Galdos-Cardenas G, Sanchez G, Valencia E, et al. Toward improving early diagnosis of congenital Chagas disease in an endemic setting. *Clinical infectious diseases*. 2017;65(2):268-75.
- Picado A, Cruz I, Redard-Jacot M, Schijman AG, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ global health*. 2018;3(5): e001069.
- Martínez Ortiz A, Herranz Aguirre M, Guilbert Valencia J, Ezpeleta Baquedano C. Enfermedad de Chagas neonatal de transmisión vertical en países no endémicos: El uso de la PCR en el diagnóstico: ventajas sobre técnicas convencionales. En: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud; 2013;36(1):115-8.
- Danesi E, Olenka Codebó M, Sosa-Estani S. Transmisión Congénita de *Trypanosoma Cruzi*. Argentina 2002-2014. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(2).
- Batista C, Forsyth CJ, Herazo R, Certo MP, Marchiol A. A four-step process for building sustainable access to diagnosis and treatment of Chagas disease. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2019;43.
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011;5(10):e1250.
- Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS neglected tropical diseases* 2014;8(11), e3312.
- Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(9):1452-8.
- Amorín B, Pérez L. Chagas congénito de segunda generación en Uruguay: Primer caso sintomático descrito en el país. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2016;87(3):245-52.
- Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura EL. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42(5):484-7.
- Lee BY, Bacon KM, Connor DL, Willig AM, Bailey RR. The potential economic value of a *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease) vaccine in Latin America. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(12):e916.

Arbovirosis emergentes y reemergentes: dengue, chikungunya, Zika y fiebre del Nilo Occidental. Revisión de su distribución geográfica, mecanismos de transmisión y diagnóstico

Izaskun Alejo-Cancho¹, Miguel J. Martínez Yoldi¹, María Velasco Arribas² y Grupo de Trabajo de Enfermedades Emergentes de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)³

¹Departamento de Microbiología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Instituto de Salud Global de Barcelona. Universidad de Barcelona. ²Sección de Infecciosas y Medicina Tropical. M.Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. ³Miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Emergentes de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI).

Miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Emergentes de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI):

Jesús Roche. Escuela Nacional de Sanidad, Madrid.

Basilio Valladares. Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias (Universidad de La Laguna).

Cesar Velasco. ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB). Hospital Clínic - Universitat de Barcelona. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Diana Pou. Unidad de Medicina Tropical Drassanes/Vall d'Hebron. Programa de Salud Internacional del ICS (Prosics). Barcelona.

Jesús García Calleja. WHO.

Milagros García Hortelano. Unidad de Adopción Internacional y Consulta del Niño Viajero. Servicio de Pediatría hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario Infantil La Paz-Carlos III. Madrid.

María Paz Sánchez-Seco y Anabel Negrodo Antón. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

Miguel Mínguez. Asesor AMSE (Asociación de Médicos de Sanidad Exterior).

José Muñoz. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Instituto de Salud Global de Barcelona.

Francisco Giménez. Instituto Balmis de Vacunas. Instituto Hispalense de Pediatría.

Marta Arsuaga. Unidad de Medicina Tropical y del Viajero del Hospital La Paz-Carlos III.

Fernando de la Calle-Prieto. Unidad de Medicina Tropical y del Viajero del Hospital La Paz-Carlos III.

Resumen

Los arbovirus no son un grupo filogenético, sino un conjunto de virus pertenecientes a distintas familias que comparten la vía de transmisión a través de artrópodos. Hoy día suponen una amenaza para la salud global. Suelen ser virus ARN lo que les permite una mayor adaptación a los huéspedes susceptibles y a cambios en el ambiente. Muchos arbovirus causan zoonosis con complejos ciclos de transmisión en los que participan huéspedes vertebrados y artrópodos vectores. Los ciclos pueden ser enzoótico o selvático, doméstico y urbano. Los principales vectores de estos arbovirus son mosquitos de los géneros *Aedes* (virus dengue, chikungunya y Zika) y *Culex* (virus del Nilo Occidental), aunque para los diferentes virus también se han descrito otros medios de transmisión como trasplantes, transfusiones y accidentes de laboratorio. En el caso del virus Zika también existe la transmisión sexual y vertical. Los virus analizados en esta revisión comparten en gran medida distribución geográfica (América Latina, África subsahariana, subcontinente indio y sudeste asiático) con excepción del virus del Nilo Occidental, que presenta mayor diseminación en el planeta. Este último virus es el único arbovirus de los 4 que es autóctono en España. En los últimos 20 años se han producido grandes epidemias de estos arbovirus debido a la expansión de vectores competentes y a la introducción de virus en regiones donde no se habían descrito (virus Zika). El diagnóstico de estos virus puede realizarse por técnicas directas como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en distintas muestras clínicas (sangre, orina, saliva, líquido cefalorraquídeo, etc.), con ventanas de detección diferentes en cada caso o mediante serología. El inconveniente del diagnóstico serológico es la tasa de reacciones cruzadas que requieren la realización de pruebas de neutralización, mucho más complejas, para conseguir un diagnóstico más específico. Es necesario conocer la clínica, distribución y métodos diagnósticos de estas arbovirosis para poder realizar un correcto diagnóstico y tratamiento de las mismas en zonas no endémicas.

Palabras clave:

Arbovirus.
Distribución geográfica.
Mecanismos de transmisión.
Prevención.

Emergent and re-emergent arbovirolosis: dengue, chikungunya, Zika and West Nile fever. Review of geographical distribution, transmission and diagnosis

Summary

Arboviruses are not a phylogenetic group, but a group of viruses belonging to different families that share the route of transmission through arthropods. Today they pose a threat to global health. They are usually RNA viruses, which allows them greater adaptation to susceptible hosts and environmental change. Many arboviruses are zoonoses with complex transmission cycles involving vertebrate hosts and arthropod vectors. The cycles can be enzootic or wild, domestic and urban. The main vectors are mosquitoes of the genera *Aedes* (dengue, chikungunya and Zika virus) and *Culex* (West Nile virus). However, alternative transmission mechanisms have been described, such as transplantation, blood transfusion and laboratory exposure. Zika virus can also be transmitted sexually. The viruses analyzed in this review largely share geographical distribution (Latin America, sub-Saharan Africa, Indian subcontinent and Southeast Asia) with the exception of West Nile virus, which is the most widespread on the planet and is the only autochthonous arbovirus in Spain among the viruses reviewed in this paper. Large epidemics of these arboviruses have occurred in the last 20 years due to the expansion of competent vectors and the introduction of viruses in regions where they had not been described (Zika virus). The diagnosis of these viruses can be made by direct techniques such as polymerase chain reaction with RT-PCR reverse transcriptase in different clinical samples (blood, urine, saliva, cerebrospinal fluid, etc.), with different detection windows in each case or by serology. The drawback of the serological diagnosis is the rate of cross reactions that require neutralization tests, much more complex, to achieve a more specific diagnosis. It is necessary to know the clinical, distribution and diagnostic methods of these arbovirolosis to be able to make a correct diagnosis and treatment of them in non-endemic areas.

Key words:

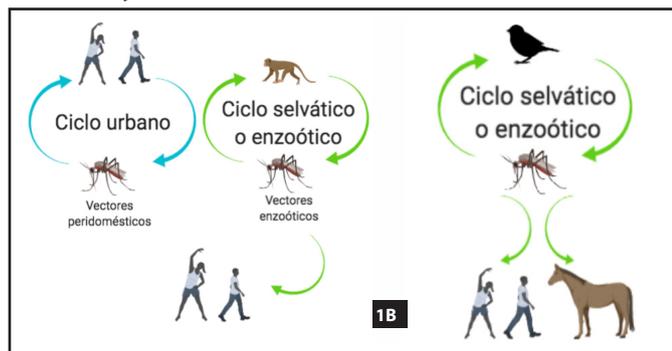
Arbovirus.
Geographical distribution.
Transmission. Diagnosis.
Prevention.

Introducción

El término arbovirus (*arthropod-borne virus*) hace referencia a un grupo heterogéneo de virus que se caracteriza por ser transmitidos por vectores artrópodos (fundamentalmente mosquitos, garrapatas y moscas de la arena). Los arbovirus no son un grupo filogenético, sino un grupo de virus pertenecientes a distintas familias que comparten la vía de transmisión¹. La mayoría de ellos son virus ARN (con la única excepción del género *Asfavirus*), lo que les permite adaptarse fácilmente a nuevos huéspedes y a cambios en el ambiente.

Muchos de los arbovirus causan zoonosis que se mantienen mediante unos complejos ciclos de transmisión en los que participan huéspedes vertebrados y artrópodos vectores (Figura 1). A grandes rasgos, los arbovirus presentan un ciclo enzoótico o selvático en el cuál la transmisión se da entre los vectores artrópodos y el principal huésped vertebrado. En este ciclo el animal salvaje no suele presentar clínica debida a la infección, o si la presenta es muy leve. El ciclo epizootico o rural es aquel que tiene lugar entre el vector principal u otros vectores y animales domésticos o peridomésticos. Esto puede dar lugar a epidemias en animales que habitualmente no están expuestos al patógeno, causando una gran morbimortalidad. Finalmente, en el ciclo urbano, la transmisión ocurre principalmente entre humanos y vectores. Este ciclo se desarrolla tras la entrada en contacto del ser humano con alguno de los ciclos previos (el selvático o el rural). En algunos casos (virus dengue, virus chikungunya) el ciclo urbano es suficiente para mantener la transmisión entre humanos, sin requerir los otros ciclos para la persistencia de la enfermedad

Figura 1. 1A. Ciclo de transmisión de los virus dengue, Zika y chikungunya. Los principales hospedadores vertebrados son representados arriba del ciclo y los vectores artrópodos abajo: *Aedes aegypti*/*Ae. albopictus* para el ciclo urbano y otras especies de *Aedes* para el ciclo selvático. 1B. Ciclo de transmisión del virus del Nilo Occidental. El ser humano y caballos son huéspedes terminales y los vectores artrópodos son *Culex* y *Aedes*.

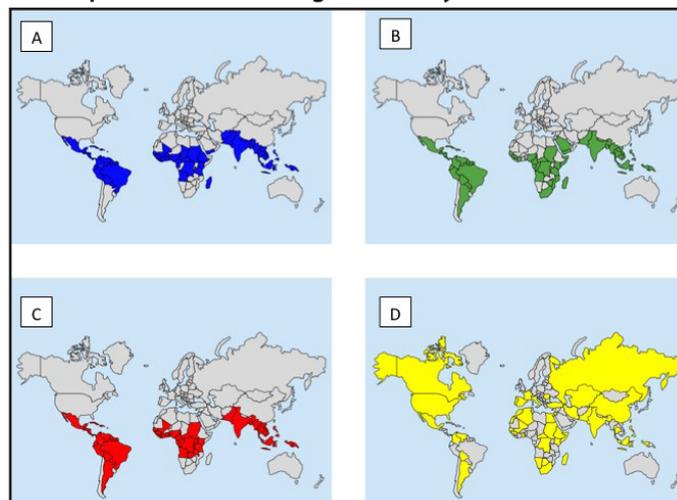


en una región. Sin embargo, en otros casos como el del virus del Nilo Occidental, los humanos no son buenos amplificadores del virus, por lo que se convierten en huéspedes terminales que no pueden volver a infectar al vector y por lo tanto no permiten que se complete el ciclo. En estos casos los ciclos selvático y rural son los que tienen un papel importante en el mantenimiento de la enfermedad, mediante la presencia de huéspedes vertebrados que son buenos amplificadores del virus².

Los arbovirus son una importante causa de enfermedad a nivel mundial³. Un gran número de los arbovirus conocidos circulan en regiones tropicales y subtropicales, donde hay gran abundancia de vectores competentes. El virus dengue (DENV) y el virus del Nilo Occidental (VNO) son dos ejemplos de arbovirus con una amplia distribución mundial (Figura 2)^{4,5}. Otros arbovirus tienen una distribución geográfica más limitada, siendo endémicos de regiones donde se encuentran los vectores y las condiciones óptimas para su transmisión. No obstante, la expansión de vectores competentes y la introducción de virus en regiones donde previamente no se habían descrito ha dado lugar en los últimos años a grandes epidemias de diferentes arbovirus, como la de VNO en Nueva York en 1999⁶, las de chikungunya en la isla La Reunión en 2005 y en las Américas en 2013⁷ y la más reciente epidemia de Zika que comenzó en Brasil en 2015⁸.

La emergencia de los arbovirus no puede explicarse por un único factor⁹⁻¹¹. La globalización, con viajes internacionales cada vez más frecuentes y rápidos; la expansión de vectores competentes; el establecimiento del ser humano en regiones previamente no urbanizadas, la posibilidad de mutaciones virales o el comportamiento humano son algunos de los factores que

Figura 2. Mapas de áreas con transmisión autóctona sostenida de dengue (A), chikungunya (B), Zika (C) y virus del Nilo Occidental (D). La falta de datos en algunas regiones puede hacer que las áreas de riesgo sean mayores.



juegan un papel importante en la emergencia y re-emergencia de estos patógenos.

Debido a su amplia distribución y a las recientes epidemias, es de vital importancia la sospecha clínica ante los casos sugestivos de arbovirosis. Se requieren también herramientas adecuadas para realizar un diagnóstico etiológico rápido y certero de estos cuadros, que permita implementar las medidas de control y terapéuticas adecuadas frente a cada patógeno. El diagnóstico de laboratorio de las arbovirosis se basa en técnicas de detección directa y en técnicas serológicas o indirectas^{12,13}. Las técnicas directas incluyen el aislamiento del virus, la detección del genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*), y la detección de antígenos virales. Estas técnicas pueden llevarse a cabo durante la fase aguda, cuando el virus o sus compuestos se encuentran en el organismo. Aportan un diagnóstico de confirmación, pero la ventana de tiempo en la que pueden realizarse es por lo general limitada (según el periodo de viremia o de excreción de cada patógeno).

Las técnicas indirectas o serológicas se basan en la detección de anticuerpos producidos frente al patógeno. Estas permiten ampliar la ventana diagnóstica, pero requieren muestras pareadas para confirmar el diagnóstico mediante seroconversión o aumento de título. Además hoy en día, con múltiples arbovirus de la misma familia circulando en las mismas regiones, las pruebas serológicas muestran graves problemas de reacciones cruzadas que limitan su utilidad diagnóstica¹⁴. En la medida de lo posible, se debe combinar el uso de técnicas directas e indirectas a fin de incrementar las posibilidades de un diagnóstico de confirmación.

Los arbovirus representan hoy en día una importante amenaza para la salud global^{9,15}. La sospecha clínica y unas herramientas diagnósticas adecuadas son indispensables para hacer frente a este problema y tratar de evitar la expansión de estas enfermedades. El objetivo de este trabajo es revisar la distribución geográfica, transmisión y diagnóstico de cuatro de los arbovirus con mayor importancia actual: DENV, CHIKV, ZIKV y VNO.

Dengue

Aunque no se sabe con seguridad, se cree que el término dengue deriva de la frase en swahili "*ki-dinga pepo*", que quiere decir calambre causado por un mal espíritu. El DENV es un arbovirus del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, del que se han descrito cuatro serotipos diferentes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Se considera la enfermedad viral transmitida por mosquitos más prevalente a nivel mundial, con una estimación de 390 millones de infecciones por DENV al año, 96 millones de las

cuales producen enfermedad clínica⁴. En 2013 se sugirió la existencia de un quinto serotipo (DENV-5) en muestras de suero de una epidemia de malaria ocurrida en 2007¹⁶, si bien este hallazgo no ha sido suficientemente confirmado.

Distribución geográfica

Se cree que DENV se originó en el continente africano y durante los siglos XVIII y XIX se expandió por todas las regiones tropicales, acompañando la expansión de su principal vector *Aedes aegypti*¹⁷. En siglos posteriores la introducción de diferentes serotipos y nuevas cepas en dichas regiones derivó en la situación actual, en la que la mayoría de regiones tropicales son hiperendémicas, es decir, múltiples serotipos circulan en ellas de forma simultánea.

En la actualidad, el DENV se encuentra en regiones tropicales y subtropicales, afectando aproximadamente a 125 países y poniendo en riesgo a 2.500 millones de personas, casi la mitad de la población mundial⁴. Su distribución abarca países del Sudeste Asiático, Centro y Sudamérica, Pacífico occidental y África, afectando así a 5 de las 6 regiones definidas por la OMS (todas excepto la europea; <https://www.who.int/about/regions/es/>).

Algunos factores como la expansión de los vectores y la rapidez de los viajes internacionales hacen que el riesgo de introducir DENV en nuevas zonas sea alto, dando lugar a epidemias por nuevos serotipos en zonas endémicas o brotes en lugares previamente no endémicos¹⁵. Así, se han descrito casos autóctonos aislados o pequeños brotes en algunos países europeos, como Francia y Croacia¹⁸⁻²⁰ e incluso grandes epidemias, como la descrita en la isla portuguesa de Madeira en 2012²¹. Recientemente se han descrito también 6 casos autóctonos de dengue en España²².

Transmisión

La principal vía de transmisión del DENV es la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes*. En el caso del DENV el ciclo urbano es el que mantiene la presencia de la enfermedad en zonas endémicas, teniendo el ciclo selvático en el que toman parte primates no-humanos un papel de dudosa importancia desde el punto de vista de salud pública.

Aedes aegypti es el vector principal y el que se encuentra más ampliamente distribuido en las zonas endémicas. El mosquito *Aedes albopictus*, también conocido como mosquito tigre, es igualmente capaz de transmitir la enfermedad, aunque su capacidad como vector es inferior a la de *Aedes aegypti*. No obstante, el mosquito tigre es de gran importancia por su capacidad para expandirse y colonizar nuevas áreas, como ha ocurrido en la región Europea²³.

Tanto *Ae. aegypti* como *Ae. albopictus* son mosquitos de actividad diurna, por lo que las mosquiteras impregnadas con insecticida que se emplean para controlar otras enfermedades transmitidas por mosquitos nocturnos son menos eficientes en este caso. *Aedes aegypti* habita principalmente en ambientes peridomésticos de regiones tropicales y subtropicales y es principalmente antropófilo, alimentándose tanto en ambientes exteriores como interiores²⁴. Es frecuente su patrón de alimentaciones parciales, picando varios individuos durante la ingesta. Esta especie de mosquito cría en pequeños reservorios de agua como floreros o pequeños recipientes de agua y existe transmisión vertical del virus desde la hembra del mosquito a los huevos que deposita. Los hábitats de ambas especies son similares, necesitando únicamente pequeños depósitos de agua para criar²³. En general, *Ae. albopictus* es abundante en zonas rurales y periurbanas, puede sobrevivir en zonas más templadas (al contrario que *Ae. aegypti*) y se alimenta de diferentes especies de animales, aunque en ambientes urbanos tiene un comportamiento principalmente antropofílico²⁵. El rango medio de temperatura en el que ocurre la transmisión oscila entre 18-34 °C, siendo máxima entre 26 y 29 °C²⁶.

Los mosquitos se infectan al alimentarse de la sangre de una persona en fase virémica (fase aguda de la enfermedad en la que el virus circula en la sangre del paciente). En ese momento comienza el periodo de incubación extrínseco, que es el que transcurre entre la ingesta de la sangre hasta que el virus alcanza las glándulas salivares del mosquito, momento en el cual se vuelve infeccioso. El periodo de incubación extrínseco puede durar unos 8-12 días, pero se ve afectado por factores como la temperatura, siendo más breve en ambientes más cálidos. El periodo de incubación intrínseco es el que va desde la infección (tras la picadura del mosquito) hasta la aparición de los síntomas en el ser humano (3-14 días)²⁷.

Además de la transmisión vectorial se han descrito otras vías de transmisión menos frecuentes, como la transmisión a partir de transfusiones sanguíneas o trasplantes de órganos, accidentes de laboratorio o transmisión vertical durante el embarazo^{28,29}.

Diagnóstico

La infección por DENV puede ser asintomática o provocar desde un cuadro leve hasta un cuadro grave con síntomas hemorrágicos³⁰. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran cefalea, fiebre, rash, malestar general, mialgias, etc. Los síntomas son muy inespecíficos, por lo que se requieren pruebas específicas para realizar un diagnóstico etiológico que permita diferenciarlo de otras enfermedades tropicales.

La detección del genoma viral mediante RT-PCR puede llevarse a cabo durante el periodo virémico, desde 24-48 horas

antes del inicio de los síntomas hasta 5-6 días después del inicio, detectándose en casos aislados hasta 8 días después del inicio de los síntomas. Otro método de diagnóstico directo de gran utilidad en el caso de la infección por DENV es la detección de antígeno NS1 circulante. Esta también se detecta durante el periodo virémico y puede prolongar un poco más la ventana de diagnóstico. La detección de antígeno puede llevarse a cabo mediante técnicas rápidas como las basadas en inmunocromatografía, que permiten la obtención de resultados en escasos minutos, pero presentan una sensibilidad limitada. Otro método para la detección de antígeno NS1 es el ELISA, el cual tiene un mayor rendimiento diagnóstico pero es una técnica más lenta y laboriosa²⁷.

La RT-PCR puede emplearse también en muestras de orina y saliva. La orina puede dar resultados positivos entre los días 6 y 16 tras el inicio de los síntomas, lo que permitiría ampliar la ventana diagnóstica³¹.

Los anticuerpos IgM, una de las pruebas más empleadas a nivel global para el diagnóstico, pueden detectarse a partir de 3-5 días tras el inicio de los síntomas y pueden persistir positivos unos meses³². Los anticuerpos IgG positivizan unos 7-10 días tras el inicio del cuadro y se mantienen positivos durante toda la vida³¹.

El DENV presenta una peculiaridad que no se da en otros *arbovirus*, y es que una persona a lo largo de la vida puede padecer la infección hasta 4 veces, una por cada uno de los serotipos. La primera infección por dengue, sea cual sea el serotipo, se conoce como dengue primario. A partir de esta infección, todas las posteriores se conocen como dengue secundario. La infección por un segundo serotipo de dengue puede dar un cuadro clínico más grave que el del dengue primario. Uno de los mecanismos más aceptados que explican este fenómeno es la potenciación inmunitaria o ADE (*Antibody Dependent Enhancement*). Brevemente, los anticuerpos presentes frente al serotipo previo se unen al virus pero no son capaces de neutralizarlo y acaban favoreciendo su multiplicación en células como los macrófagos causando una infección más grave³³. Sin embargo, también son posibles casos de dengue severo e incluso hemorrágico en infecciones primarias y otros mecanismos fisiopatogénicos además del ADE pueden jugar un papel en el desarrollo de cuadros severos por dengue.

El diagnóstico del dengue secundario tiene unas características que difieren del diagnóstico del dengue primario. En el dengue secundario al inicio de la infección pueden detectarse anticuerpos IgG frente al dengue previo, y la respuesta IgM frente al episodio actual puede ser baja o nula. Estos anticuerpos circulantes pueden ligarse al antígeno NS1 formando inmunocomplejos que dificultan su detección, por lo que la sensibilidad de la detección de antígenos disminuye en las infecciones secundarias. Por todo ello, el diagnóstico de dengue secundario puede alcanzarse mediante detección del genoma por RT-PCR en presencia de una IgG positiva³¹.

Tabla 1. Criterios de laboratorio para el diagnóstico de virus dengue.

Dengue probable	Dengue confirmado
Una de las siguientes: - IgM positiva aislada	Una de las siguientes: - RT-PCR positiva - Cultivo viral positivo - Detección de antígeno NS1 - Detección de IgM específica y confirmación con neutralización - Seroconversión o aumento de cuatro veces el título en muestras pareadas

Se obtiene el diagnóstico de confirmación para DENV (Tabla 1) mediante las técnicas directas o con la observación de seroconversión o de un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos en dos muestras pareadas. Una IgM aislada sólo permitirá etiquetar el caso como probable³⁴.

El diagnóstico de DENV se ha visto dificultado por la circulación de diferentes *flavivirus* en la misma región. Los resultados obtenidos por serología han de ser tomados con cautela, ya que se ha observado un alto grado de reactividad cruzada entre DENV y ZIKV. Las técnicas de neutralización son las más específicas, pero su realización es costosa, compleja y laboriosa, y para ser correctamente interpretadas deben realizarse frente a todos los *flavivirus* circulantes en la región y en muestras pareadas, por lo que no se emplean para el diagnóstico de rutina. Actualmente, se recomienda realizar algoritmos diagnósticos que permitan un diagnóstico simultáneo de DENV, CHIKV y ZIKV³⁵.

Chikungunya

El virus chikungunya es un virus del género *Alphavirus*, familia *Togaviridae*. Se han descrito tres genotipos principales (Asiático, ECSA (Este/Centro/Sur Africano) y genotipo del África del oeste)³⁶; el linaje del océano Índico (IOL) deriva del ECSA. El chikungunya está relacionado con otros *alphavirus* que también causan cuadros clínicos de fiebre y artralgias (O'nyong-nyong, Barmah, Ross River, Semliki, Mayaro y Sindbis). El nombre chikungunya en el dialecto Makonde de Tanzania quiere decir "enfermedad que dobla las articulaciones", nombre que hace referencia a las incapacitantes artralgias e incluso artritis que provoca la infección³⁷.

Distribución geográfica

El CHIKV se describió por primera vez durante un brote en Tanzania en 1952³⁷, pero se cree que probablemente llevaba siglos circulando en África y que ya se importó a Asia y América durante los siglos XVIII y XIX mediante el comercio de esclavos,

en barcos gracias a los cuales también se expandió el vector *Aedes aegypti*²⁴. De hecho, se cree que algunos de los brotes de dichas épocas clasificados como dengue, pudieron deberse en realidad al virus chikungunya según las descripciones clínicas de los mismos³⁸.

No obstante, no fue hasta 1952 cuando se describió formalmente su presencia en Tanzania, y posteriormente en Uganda y en otros países sub-saharianos. La primera descripción del virus fuera de África se hizo en 1958, en un brote en Tailandia³⁶.

En 2004 se describió la aparición de una nueva cepa derivada del genotipo ECSA originada en Kenia, la cepa del África del oeste, que causó grandes brotes en islas del Océano Índico, entre los que cabe destacar el brote de la isla La Reunión³⁹.

Como consecuencia de esta expansión epidémica, numerosos países comenzaron a detectar infecciones por chikungunya en sus viajeros. Uno de ellos proveniente de la India dio lugar a una epidemia de la enfermedad en Italia en 2007⁴⁰, donde se detectaron más de 200 casos y el vector responsable de la transmisión fue *Aedes albopictus*. Este evento alertó sobre el riesgo de introducción de CHIKV en zonas hasta ahora libres de enfermedad y posteriormente, en los años 2010 y 2014 se notificaron algunos casos autóctonos en Francia^{41,42}. En 2017 se reportaron nuevamente casos en Francia y un brote epidémico en Italia^{43,44}.

En 2013 el CHIKV se introdujo en el continente Americano, detectándose su transmisión rápidamente en más de 45 países y causando más de 1,7 millones de casos. Se ha establecido de forma endémica en el continente Americano, si bien tras la explosiva epidemia inicial ahora circula a un nivel notablemente más bajo.

Transmisión

La transmisión de CHIKV depende de los mosquitos del género *Aedes*. En África predominan los ciclos enzoóticos que afectan a primates no-humanos, en los cuales diferentes especies de *Aedes* han sido descritas como posibles transmisores (*Ae. africanus*, *Ae. furcifer*, *Ae. Taylori*, etc...) mientras que en Asia predominan los ciclos de transmisión urbana en los que *Ae. aegypti* es el principal vector, seguido de *Ae. Albopictus*⁴⁵. Debido a su hábitat natural *Ae. albopictus* suele ser vector en ciclos rurales o epizooticos, no obstante, en las zonas donde no se ha detectado presencia de *Ae. aegypti* se ha constatado que *Ae. albopictus* ha tenido el papel de principal vector en ciclos urbanos.

En el brote descrito en la isla La Reunión en 2005 se detectó que las cepas presentaban una mutación de la glicoproteína E1 en la posición 226 (mutación A226V9). Esta mutación aumentaba la eficiencia como vector de *Ae. albopictus*⁴⁶, pudiendo detectar el virus en las glándulas salivares del mosquito a partir del día 2 post-infección (suponiendo una reducción del periodo de incu-

bación extrínseco). Esta mutación aumenta la capacidad vectorial de *Ae. albopictus*, que cuenta con una distribución geográfica más amplia, lo que podría haber contribuido a la expansión de CHIKV en los últimos años.

Además de la transmisión vectorial, se han descrito casos de transmisión vertical de CHIKV, con una mayor tasa de transmisión cuando más cerca esté el momento del parto. La morbimortalidad de estos casos es elevada⁴⁷. No hay evidencia de transmisión sexual, a pesar de haberse encontrado el virus en semen⁴⁸, ni tampoco transmisión durante la lactancia.

Otra vía de transmisión sería la exposición laboral a sangre de pacientes infectados y las transfusiones sanguíneas o los trasplantes de órganos en los que el donante estuviese infectado⁴⁹.

Diagnóstico

El cuadro clínico de la infección por CHIKV cursa con fiebre, rash y unas artralgias muy incapacitantes que se pueden acabar cronificando. No todos los pacientes muestran todos los síntomas ni con la misma intensidad, por lo que la clínica no permite diferenciar bien el cuadro de otras arbovirosis.

El diagnóstico de laboratorio puede alcanzarse mediante técnicas de RT-PCR en el periodo virémico, hasta 8 días tras el inicio de los síntomas, o mediante aislamiento del virus⁵⁰. Actualmente, aunque existen algunos ensayos, no existen técnicas de detección de antígeno ampliamente utilizadas para el diagnóstico de CHIKV de la forma que ocurre para DENV.

El diagnóstico serológico se basa en la detección de anticuerpos IgM e IgG. La IgM aparece aproximadamente a los 5 días tras el inicio de los síntomas, pudiendo persistir durante semanas o meses. La conversión de IgG puede observarse a partir de las dos semanas desde la infección y puede mantenerse positiva de por vida.

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico de casos de infección por CHIKV son los descritos en la Tabla 2³⁴.

Tabla 2. Criterios de laboratorio para el diagnóstico de virus chikungunya y Zika.

Chikungunya y Zika probables	Chikungunya y Zika confirmados
Una de las siguientes: - IgM positiva aislada	Una de las siguientes: - RT-PCR positiva - Cultivo viral positivo - Seroconversión o aumento de cuatro veces el título en muestras pareadas - Detección de IgM específica y confirmación por neutralización

Zika

El virus Zika (ZIKV) es un virus del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se conocen dos linajes del mismo, uno africano y otro asiático, siendo este último el predominante y el causante de las últimas epidemias^{51,52}. Algunos estudios sugieren la existencia de un tercer linaje (África 2) que representaría una etapa intermedia entre las cepas africanas y las cepas asiáticas⁵³. Se consideraba un arbovirus de escaso potencial patógeno⁵⁴ hasta que las últimas epidemias han mostrado su relación con la microcefalia en hijos de mujeres infectadas durante el embarazo, y con el síndrome de Guillain Barre.

Distribución geográfica

ZIKV fue descrito por primera vez en 1947 en el bosque Zika en Uganda, donde se llevaban a cabo estudios sobre el ciclo enzoótico de la fiebre amarilla subvencionados por la Fundación Rockefeller⁵⁵. El virus se aisló por primera vez en un primate no humano, y no fue hasta 1954 cuando se describieron los primeros casos en humanos en Nigeria. En los años posteriores se diagnosticaron casos esporádicos en África. La primera detección del virus en Asia ocurrió en Malasia en 1966. Los estudios de seroprevalencia parecían mostrar una amplia distribución del virus en África y Asia⁵⁶, si bien el número de casos de enfermedad en humanos descrito era muy bajo^{57,58}.

En 2007 tuvo lugar el que fue el primer brote importante de la enfermedad, en la isla de Yap (Micronesia)⁵⁹. Estudios de seroprevalencia mostraron que cerca del 75% de la población se vio afectada por el mismo.

A partir del año 2013 se detectó la presencia de Zika en la Polinesia Francesa, tras una introducción probablemente desde el sudeste asiático⁶⁰. A finales de 2014 aparecieron los primeros casos de ZIKV en el nordeste de Brasil y el virus continuo su expansión dando lugar a una epidemia de grandes dimensiones⁶¹. Además, la asociación de la infección por ZIKV con los casos de microcefalia provocaron la declaración de una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2016.

En los últimos años también se han detectado brotes de ZIKV en África (Cabo Verde) y Singapur^{62,63}.

Transmisión

Al igual que DENV y CHIKV, ZIKV se transmite por la picadura de la hembra de mosquito *Aedes* infectada. Se han descrito múltiples especies dentro del género *Aedes* como vectores potenciales de este virus, pero se considera que el principal vector es

Ae. aegypti. El mosquito *Ae. albopictus* también parece ser capaz de transmitir la enfermedad y *Aedes hensilii* se postula como el vector principal en el brote de Yap⁶⁴, donde era la especie de mosquito más abundante. En el brote de la Polinesia Francesa además de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* también pudo actuar como vector. Se han realizado múltiples estudios sobre mosquitos naturalmente infectados y sobre la capacidad de diferentes especies para transmitir el virus, sin embargo, aún está por determinar la capacidad de algunas especies del género *Aedes* y de otros géneros vectoriales como transmisores de ZIKV⁶⁵. Los estudios con mosquitos del género *Culex*, aunque algunos presentan resultados contradictorios, no parecen indicar que el virus pueda transmitirse por estos vectores.

Hasta las más recientes epidemias, se creía que ZIKV se mantenía en ciclos selváticos en primates, siendo los humanos huéspedes terminales. No obstante, la ausencia de primates en el brote de Yap y la rápida expansión observada en los recientes brotes hacen pensar que se ha desarrollado un ciclo urbano de transmisión⁶⁶.

La irrupción de ZIKV a nivel global ha supuesto un cambio de paradigma, ya que se trata del primer arbovirus que además de por vía vectorial, ha demostrado consistentemente transmitirse también por vía sexual. Esta transmisión se ha descrito principalmente de hombres a mujeres⁶⁶, pero también de mujeres a hombres⁶⁷ y entre hombres⁶⁸. Una revisión sistemática de los casos descritos prueba que es una vía de transmisión válida y que la transmisión puede darse a partir de pacientes asintomáticos y largo tiempo después de haber estado expuesto al virus⁶⁹.

Inicialmente la OMS y los *Centers for Disease Control* (CDC) recomendaban un periodo de ocho semanas de relaciones protegidas para evitar la transmisión por vía sexual, que posteriormente y tras analizar los datos que se iban obteniendo, se aumentó a seis meses tras la presentación de los síntomas o desde el momento en el que acabó la posible exposición al virus⁷⁰. Recientemente CDC ha publicado sus nuevas recomendaciones, en donde rebajan a tres meses el periodo a esperar antes de tener relaciones sexuales desprotegidas⁷¹. En el caso de embarazo, se recomienda abstinencia o relaciones protegidas durante todo el embarazo por el riesgo de afectación fetal en caso de infección.

En los casos de ZIKV puede observarse transmisión vertical durante el embarazo. La transmisión intrauterina de la infección puede dar lugar a malformaciones fetales, siendo la microcefalia una de las manifestaciones más características. En estos casos, el ZIKV se ha podido aislar en líquido amniótico, placenta y tejidos fetales⁷². El efecto de haber padecido infecciones seriadas por *flavivirus* es difícil de determinar y no está claro en la actualidad, aunque algunos estudios sugieren que infecciones previas por dengue podrían aumentar la posibilidad de efectos adversos

por Zika⁷³. También se ha descrito la presencia de partículas virales en la leche materna, si bien no se ha podido establecer su potencial infectivo⁷⁴. La transmisión intrauterina se ha descrito también para otros *arbovirus*, incluyendo los analizados en esta revisión. No obstante, aunque se han descrito casos puntuales de pérdidas fetales y algún caso de afectación del recién nacido tras la infección, ninguno de ellos se ha asociado a malformaciones del mismo modo que ZIKV⁷⁵.

Finalmente, al igual que en otros *arbovirus*, la transmisión puede deberse a la exposición laboral a muestras infectivas, por transfusiones sanguíneas o por trasplantes de órganos⁷⁶.

Diagnóstico

La infección por ZIKV se caracteriza por fiebre, rash, artralgias y conjuntivitis no purulenta, si bien las infecciones asintomáticas se consideran muy frecuentes y podrían ser mayoritarias. La clínica puede ser similar a la de otras arbovirosis, por lo que es necesario realizar un diagnóstico etiológico mediante técnicas de laboratorio.

Al igual que el resto de arbovirosis tratadas en esta revisión, el diagnóstico de ZIKV puede alcanzarse mediante técnicas directas, dentro de las cuales destaca la RT-PCR que puede ser positiva en sangre durante una semana y en orina hasta 10-20 días después del inicio de los síntomas. ECDC emitió unas recomendaciones iniciales sobre el tipo de muestra a analizar en función del tiempo desde el inicio de los síntomas⁷⁷. No obstante, nuevos estudios muestran una ventana de detección más amplia de la recomendada al comienzo de la epidemia^{78,79}. Un reciente estudio muestra que la RT-PCR puede persistir positiva en suero hasta 2 semanas después del inicio de los síntomas, siendo mucho más amplio en mujeres embarazadas⁸⁰; y hasta una semana en orina, por lo que las recomendaciones actuales de los CDC se han adaptado a estos datos y recomiendan testar suero y orina hasta 14 días después del inicio de los síntomas⁸¹. El empleo de sangre total en lugar de suero también parece aumentar la sensibilidad y la ventana de detección⁸². En el caso de las embarazadas, se recomienda la realización de RT-PCR hasta 12 semanas después de los síntomas o de la exposición en los casos asintomáticos, debido a las viremias prolongadas que se han descrito en este grupo de pacientes.

Además de en suero y orina, se ha detectado la presencia de RNA de ZIKV en otras muestras biológicas como saliva y líquido cefalorraquídeo^{80,83}. Se ha puesto especial énfasis en la detección del virus en muestras genitales, debido a su potencial transmisión por vía sexual. Las muestras de exudado vaginal no parecen ser positivas durante un largo periodo de tiempo⁸⁰, mientras que el virus se ha encontrado en semen en periodos superiores a los

6 meses⁸⁴. La detección de RNA no es sinónimo de virus viable e infectivo, y el periodo máximo de detección de virus viable es de 69 días^{85,86}, aunque la mayoría de estudios no muestran infectividad más allá de los 30 días⁸⁷.

El diagnóstico serológico se basa en la detección de anticuerpos IgM e IgG frente al virus. La IgM aparece a partir del 5º día y en caso de ser positiva se recomienda una nueva toma 2-3 semanas después para evaluar la seroconversión. La IgM podría mantenerse negativa en caso de haber padecido una infección por DENV previamente⁸⁸. Algunos estudios han descrito la posibilidad de que en algunos casos no se observe seroconversión, lo cual podría implicar que no se pueda llegar al diagnóstico del cuadro en algunos casos⁸⁹. La alta tasa de reacciones cruzadas con anticuerpos frente a DENV hace que el diagnóstico serológico sea difícil y requiere el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico serológico que minimicen las reacciones cruzadas. Se recomienda la realización de pruebas de neutralización para alcanzar un diagnóstico más certero, pero son técnicas laboriosas, complejas y limitadas a laboratorios de referencia, por lo que no son de utilidad para el diagnóstico rutinario. Además, estas técnicas requieren la realización en paralelo de dos muestras, una aguda y otra convaleciente, y el estudio en paralelo de la reacción frente a todos los *flavivirus* circulantes en la zona, por lo que la interpretación de las mismas resulta compleja.

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico de infecciones por ZIKV se muestran en la Tabla 2³⁴.

Virus del Nilo Occidental

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un *arbovirus* del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se han descrito diversos linajes, de los cuales los linajes 1 y 2 son los principales causantes de brotes en humanos. El linaje 1 se divide a su vez en tres sublinajes: 1a, localizado en África, Oriente Medio, Europa y América; 1b, llamado también virus Kunjin, que circula en ciclos enzoóticos en Australia, y el 1c localizado en India. El linaje 2 circula en ciclos enzoóticos en África y se ha descrito en los últimos años en Europa Central⁹⁰ y recientemente en aves en Cataluña⁹¹. Los linajes 3 y 4 se han descrito en Europa pero su importancia médica está por determinar y el linaje 5 parece estar presente únicamente en India⁹.

Distribución geográfica

El VNO se aisló por primera vez en Uganda en 1937 y fue causante de brotes esporádicos en África, Asia y Australia. Posteriormente se detectó su circulación en el sur de Europa. En 1999 se detectó su presencia en Nueva York por primera vez y en los años posteriores se expandió rápidamente por todos los Estados

Unidos, América Central, Sudamérica y Canadá, dando lugar a una epidemia con miles de personas afectadas⁶.

Así, hoy en día, el VNO presenta una extensa distribución a nivel mundial, estando presente en el sur de Europa, América, África, Oriente Medio, Rusia occidental, sudeste asiático y Australia, debido probablemente a la capacidad del virus de infectar numerosas especies de mosquitos y aves⁹². La introducción, epidemia y posterior establecimiento endémico del VNO en Estados Unidos es un claro ejemplo del potencial emergente de un arbovirus. Se han producido varios brotes de VNO durante las últimas décadas. Por ejemplo, se diagnosticaron casos autóctonos de fiebre humana del Nilo Occidental en 2010-2015 en Grecia e Italia, 624 y 148 casos respectivamente⁹³. Durante el año 2018, se produjo un número récord de casos con más de 1500 infecciones humanas por VNO y un total de 180 muertes en Europa⁹⁴ siete veces más que el número de infecciones reportadas en el año anterior.

En España se tiene constancia de la circulación de al menos tres linajes: 1, 2 y 4^{95,91,96}. El primer caso humano se describió en 2004, y el primer brote en humanos y caballos en 2010. En 2016 se dio otro brote en Andalucía⁹⁷ y recientemente se ha diagnosticado un caso importado de Rumanía de VNO linaje 2 (datos sin publicar), probablemente relacionado con el mayor número de casos detectados en Europa durante 2018^{97,98}. Además de los casos en humanos, se han ido produciendo brotes anuales en caballos desde 2016 y hay datos serológicos que sustentan la presencia del virus en aves en Andalucía. Todos los casos observados en humanos y animales, así como las evidencias obtenidas en estudios de seroprevalencia indican que el VNO circula en nuestro medio, si bien parece que a un nivel bajo⁹⁹.

Transmisión

El VNO se mantiene en la naturaleza en un ciclo enzoótico entre aves y mosquitos, y puede infectar a un amplio rango de animales vertebrados. El ser humano y animales como los caballos se consideran huéspedes terminales, es decir, pueden infectarse y sufrir la enfermedad pero no participan en el mantenimiento natural del virus, ya que la viremia es insuficiente para contagiar a nuevos mosquitos. Los huéspedes que sí desarrollan altos niveles de viremia y que permiten el mantenimiento del ciclo son las aves.

El VNO se ha detectado en diferentes géneros de mosquitos, como *Culex* y *Aedes*⁹². Todos ellos pueden ser vectores competentes, pero se ha demostrado que los principales vectores de la enfermedad y quienes permiten el mantenimiento del ciclo enzoótico son los mosquitos del género *Culex*¹⁰⁰. Estos vectores presentan una distribución cosmopolita. En regiones tropicales la transmisión se da durante todo el año, mientras que en regiones

templadas los casos tienen lugar durante el pico de actividad de los mosquitos *Culex*, normalmente entre agosto y septiembre¹⁰¹.

Otras vías de transmisión menos frecuentes que la vectorial son la transmisión por accidentes de laboratorio, transfusión de sangre o trasplante de órganos^{102,103}. Si bien estas formas de transmisión son minoritarias y no producen un riesgo de expansión del virus, tienen importancia a nivel de salud pública, ya que en zonas donde circule el virus podría ser necesario el cribado de donantes. En el caso de mujeres embarazadas, se ha descrito la transmisión intrauterina y por lactancia materna¹⁰⁴.

Diagnóstico

La infección por VNO es asintomática hasta en el 80% de los casos. Aproximadamente un 20% de las infecciones cursan con un síndrome febril similar al de otras arbovirosis y menos del 1% de los casos desarrolla una enfermedad neuroinvasiva potencialmente mortal.

Durante la fase febril se puede detectar el VNO por RT-PCR en suero, aproximadamente durante una semana tras el inicio de los síntomas, aunque en algunos casos se ha descrito una viremia de hasta 13 días. No obstante, la viremia es de baja intensidad y aclara rápidamente por lo que el cultivo viral pocas veces obtiene un resultado positivo¹⁰⁵. Algunos estudios sugieren que el uso de sangre total en vez de suero podría aumentar la sensibilidad y la detección de VNO en orina mediante RT-PCR también podría ser un método para alargar el periodo de detección^{106,107}.

Debido a esta corta duración y baja intensidad de la viremia, en el caso de VNO la mayoría de diagnósticos se realizan mediante pruebas serológicas. La mediana de tiempo desde la detección de ARN a las seroconversiones de IgM e IgG es de 4 y 8 días respectivamente¹⁰⁵. La detección de IgM en un contexto de cuadro clínico compatible se considera indicativo de infección reciente, aunque pueden persistir positivas hasta un año después de la infección. Las pruebas serológicas muestran una gran reactividad cruzada con los anticuerpos dirigidos frente a otros *flavivirus* (virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de Sant Louis, virus Usutu), por lo que normalmente deben confirmarse mediante ensayos de neutralización. En general, dada la reactividad cruzada en las pruebas serológicas, se recomiendan intentar la detección por RT-PCR en suero, sangre total y orina, a fin de obtener un diagnóstico de confirmación.

Los criterios diagnósticos de laboratorio para las infecciones por VNO se muestran en la Tabla 3³⁴.

En las infecciones con afectación del sistema nervioso central, la fase de viremia precede al inicio de los síntomas neurológicos, por lo que una vez establecidos éstos la RT-PCR en suero es de escaso valor diagnóstico. No obstante, podría detectarse el virus en líquido cefalorraquídeo, así como IgM. La detección de IgM en

Tabla 3. Criterios de laboratorio para el diagnóstico de virus del Nilo Occidental.

Virus del Nilo Occidental probable	Virus del Nilo Occidental confirmado
Una de las siguientes: - Respuesta serológica frente a VNO en suero	Una de las siguientes: - RT-PCR positiva - Cultivo viral positivo - Detección de IgM específica en líquido cefalorraquídeo - Detección de IgM específica a título alto y detección de IgG con confirmación por neutralización

líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis en los que se han excluido otras causas es altamente predictiva de encefalitis por VNO, especialmente si se demuestra la integridad de la barrera hematoencefálica (síntesis intratecal de IgM).

Conclusiones

Los virus tratados en esta revisión han sufrido una gran expansión en los últimos años, causando brotes epidémicos en lugares libres de los mismos hasta el momento⁶⁻⁸. Ser conscientes del riesgo de introducción de estos virus y conocer sus presentaciones clínicas es de vital importancia para reconocer cuadros clínicos sugestivos en zonas no endémicas y poder realizar un correcto diagnóstico y manejo de los mismos.

Actualmente en España se ha detectado VNO de linaje 1, dando casos esporádicos o brotes en caballos y seres humanos^{97,108}, VNO linaje 4⁹⁶ y recientemente se ha detectado también la presencia de VNO de linaje 2 en un ave en Cataluña⁹¹. En 2018 se han registrado los primeros casos por transmisión autóctona de dengue²². En el caso de chikungunya y Zika no se han descrito aún casos autóctonos por transmisión vectorial (sí se ha descrito transmisión de Zika por vía sexual), pero se han detectado numerosos casos importados sobre todo en los años de mayor actividad epidémica¹⁰⁹⁻¹¹¹, lo cual unido a la expansión de un vector potencial de estas infecciones como es *Ae. albopictus* hace que el riesgo de transmisión local de estos virus en nuestro medio no sea nada despreciable¹¹², tal y como ha ocurrido en otros países de nuestro entorno.

Los arbovirus son un problema de salud pública a nivel mundial y la aparición de nuevas epidemias y nuevos virus es difícil de predecir. No obstante, no hay que bajar el nivel de alerta, ya que una rápida identificación y un correcto diagnóstico de los casos es primordial para poder llevar a cabo campañas de control que limiten los posibles brotes epidémicos.

Bibliografía

1. Scherer WF. International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates. *Am J Trop Med Hyg.* 1976;25(1):204–5.
2. Go YY, Balasuriya UBR, Lee C. Zoonotic encephalitis caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3(1):58.
3. Sukhralia S, Verma M, Gopirajan S, Dhanaraj PS, Lal R, Mehla N, et al. From dengue to Zika: the wide spread of mosquito-borne arboviruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):3–14.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504–7.
5. Kramer LD, Styer LM, Ebel GD. A Global Perspective on the Epidemiology of West Nile Virus. *Annu Rev Entomol.* 2008;53(1):61–81.
6. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 2001;344(24):1807–14.
7. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(4):e107–17.
8. Chang C, Ortiz K, Ansari A, Gershwin ME. The Zika outbreak of the 21st century. *J Autoimmun.* 2016;68:1–13.
9. Weaver SC, Reisen WK. Present and Future Arboviral Threats. *Antiviral Research.* 2010;85:1–36.
10. Marm Kilpatrick A, Randolph SE, Kilpatrick M, Randolph SE. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. 2013;380(9857):1946–55.
11. Liang G, Gao X, Gould EA. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg Microbes Infect.* 2015;4(3):1–5.
12. Lambert AJ, Lanciotti RS. Laboratory Diagnosis of Arboviruses. In: *Arboviruses: Molecular Biology, Evolution and Control.* Caister Academic Press; 2016. p. 271–80.
13. Negrodo Antón AI, De Ory Manchón F, Sánchez-Seco Fariñas MP, Franco Narváez L, Gegúndez Cámara MI, Navarro JM, et al. Diagnóstico microbiológico de arbovirosis y robovirosis emergentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(3):197–205.
14. Charrel RN. Diagnosis of arboviral infections e A quagmire of cross reactions and complexities. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(1):11–12.
15. Barzon L. Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe. *J Clin Virol.* 2018;107:38–47.
16. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med journal, Armed Forces India.* 2015;71(1):67–70.
17. Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. *World Health Stat Q.* 1992;45(2–3):292–8.
18. Succo T, Leparç-Goffart I, Ferré J, Roiz D, Broche B, Maquart M, et al. Autochthonous dengue outbreak in Nîmes. *Euro Surveill.* 21(21):30240.
19. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobučar A, Pem-Novosel I, et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August–September 2010. *Eurosurveillance.* 2011;16(9):1–4.
20. Tomasello D, Schlegelhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5):274–84.
21. Sousa CA, Clairouin M, Seixas G, Viveiros B, Novo MT, Silva AC, et al. Ongoing outbreak of dengue type 1 in the Autonomous Region of Madeira, Portugal: Preliminary report. *Eurosurveillance.* 2012;17(49):8–11.
22. European centre for disease prevention and control. Local transmission of dengue fever in France and Spain - 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
23. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife.* 2015;4.
24. Gould E, Pettersson J, Higgs S, Charrel R, de Lamballerie X. Emerging arboviruses: Why today? *One Heal.* 2017;4:1–13.
25. European centre for disease prevention and control. *Aedes albopictus* - Factsheets for experts [Internet]. Factsheets for experts. 2016 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus>
26. Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;13(3):1–20.
27. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:1–26.
28. Pedrosa PB, Cardoso TA. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. *Int J Infect Dis.* 2011;15(6):e366–76.
29. Wiwanitkit V. Unusual mode of transmission of dengue. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(01):051–4.
30. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. *Spec Program Res Train Trop Dis.* 2009;147.
31. Tang KF, Ooi EE. Diagnosis of dengue: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(8):895–907.
32. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(12supp):S30–7.
33. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: An historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol.* 2013;158(7):1445–59.
34. Commission implementing decision (EU) 2018/945. On the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions En <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=10>. Acceso 17, octubre, 2019.
35. Pan American Health Organization, World Health Organization. Zika virus (ZIKV) Surveillance in the Americas: Laboratory detection and diagnosis. Algorithm for detecting Zika virus (ZIKV) [Internet].

- En <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2015-cha-algorithm-detecting-zikv.pdf>. Acceso 17, octubre, 2019.
36. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res.* 2015;120:32–9.
 37. Ross RW. The Newala Epidemic. *J Hyg.* 1956;54(2):177–91.
 38. Halstead SB. Reappearance of chikungunya, formerly called Dengue, in the Americas. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(4):557–61.
 39. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Moullec NL, Becquart JP, et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1401–7.
 40. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet.* 2007;370(9602):1840–6.
 41. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souarès Y, Failloux AB, et al. Chikungunya virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):910–3.
 42. Delisle E, Rousseau C, Broche B, Leparç-Goffart I, Lambert G, Cochet A, et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. *Eurosurveillance.* 2015;20(17):21108.
 43. Lindh E, Argentini C, Remoli ME, Fortuna C, Faggioni G, Benedetti E, et al. The Italian 2017 outbreak chikungunya virus belongs to an emerging aedes albopictus-adapted virus cluster introduced from the Indian subcontinent. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(1).
 44. Calba C, Guerbois-Galla M, Franke F, Jeannin C, Auzet-Caillaud M, Grard G, et al. Preliminary report of an autochthonous chikungunya outbreak in France. *Euro Surveill.* 2017;22(39).
 45. Higgs S, Vanlandingham D. Chikungunya Virus and Its Mosquito Vectors. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(4):231–40.
 46. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007;3(12):1895–906.
 47. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):811–5.
 48. Carlos A, Soares G, França V, Rocha D, Solano B, Souza DF, et al. IDCases Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine : A new perspective for diagnosis and implications for transmission. *ID Cases.* 2016;6:100–3.
 49. Shah K V, Baron S. Laboratory infection with chikungunya virus: a case report. *Indian J Med Res.* 1965;53(7):610–3.
 50. Johnson BW, Russell BJ, Goodman CH. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays. *J Infect Dis.* 2016;214(suppl 5):S471–4.
 51. Beaver JT, Lelutiu N, Habib R, Skountzou I. Evolution of two major Zika virus lineages: Implications for pathology, immune response, and vaccine development. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:1640.
 52. Wang L, Valderramos SG, Wu A, Ouyang S, Li C, Brasil P, et al. From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. Vol. 19, *Cell Host and Microbe.* 2016;19: 561–5.
 53. Gubler DJ, Vasilakis N, Musso D. History and Emergence of Zika Virus. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 10):S860–7.
 54. Simpson DIH. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964;58(4):335–8.
 55. Dick GW, Kitchen S., Haddow A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509–20.
 56. Wikan N, Smith DR. Review Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e119–26.
 57. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. Vol. 83, *J Hyg Camb.* 1979.
 58. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981; 75(3):389–93.
 59. Duffy M, Chen T, Hancock T, Powers A, Kool J, Lanciotti R, Pretrick M. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536–43.
 60. Musso D, Bossin H, Mallet HP, Besnard M, Broult J, Baudouin L, et al. Review Zika virus in French Polynesia 2013–14: anatomy of a completed outbreak. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e172–82.
 61. Pan American Health Organization. Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015–2018 En [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=casos-acumulados-pdf-8866&alias=43298-casos-acumulados-zika-4-enero-2018-298&Itemid=270&lang=es]. Acceso 17, octubre, 2019
 62. Monteiro Rodrigues J, Lourenço J, Rodrigues Faria N, Tomás T, Monteiro M, Pybus O. Epidemiology of the Zika Virus Outbreak in the Cabo Verde Islands, West Africa. *PLoS Curr.* 2018;1–7.
 63. Ho ZJM, Hapuarachchi HC, Barkham T, Chow A, Ng LC, Lee JMV, et al. Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):813–21.
 64. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M. Aedes hensilli as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):3188.
 65. Epelboin Y, Talaga S, Epelboin L, Dusfour I. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. Vol. 11, *PLoS Neglected Tropical Diseases.* *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(11): e0005933.
 66. Russell K, Hills SL, Oster AM, Porse CC, Danyluk G, Cone M, et al. Male-to-female sexual transmission of zika virus-United States, January-April 2016. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):211–3.
 67. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected female-to-male sexual transmission of zika virus — New York city, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(28):716–7.
 68. Trew Deckard D, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-male sexual transmission of Zika virus — Texas, January 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):372–4.
 69. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(5):296–305.
 70. World Health Organization. Prevention of sexual transmission of Zika virus Interim guidance update. En http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2015_terminology_guidel. Acceso 17, octubre, 2019.

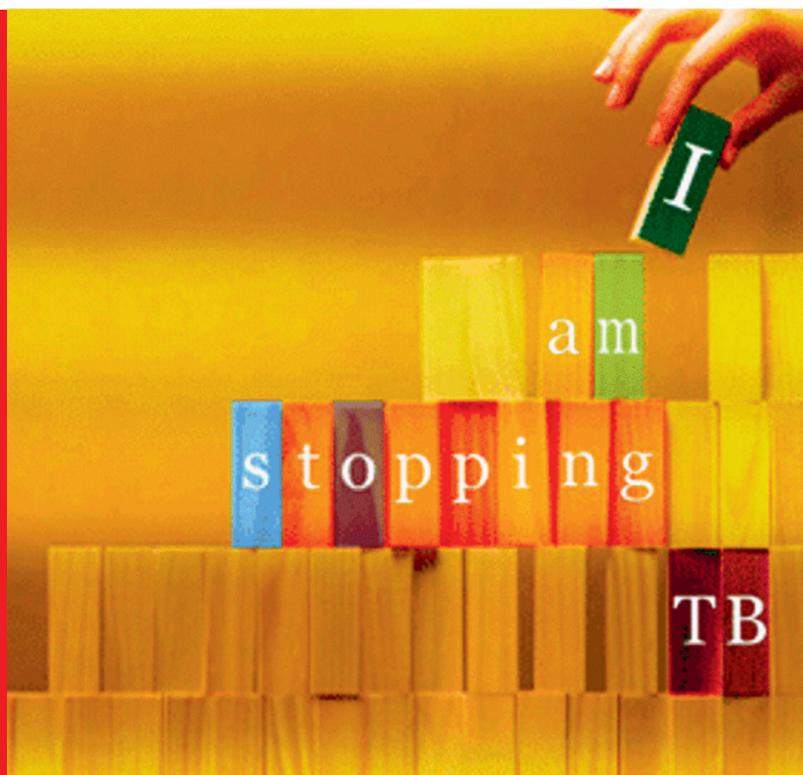
71. Polen KD, Gilboa SM, Hills S, Oduyebo T, Kohl KS, Brooks JT, *et al.* Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure — United States, August 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(31).
72. Doenças E, Agudas F, Calvet G, De Flavivírus L, Cruz O, Bsc A, *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:653–60.
73. Hermanns K, Göhner C, Kopp A, Schmidt A, Waltraut M, Markert UR, *et al.* Zika virus infection in human placental tissue explants is enhanced in the presence of dengue virus antibodies in-vitro. Zika virus infection in human placental tissue explants is enhanced in the presence of dengue virus antibodies in-vitro. *Emerg Microbes Infect.* 2019;17:51.
74. Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Weise Prinzo ZC, *et al.* Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(4).
75. Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2017;1(2):134–46.
76. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, *et al.* Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance.* 2014;19(14):20761.
77. European centre for disease prevention and control. Interim guidance for healthcare providers and Zika virus laboratory diagnosis En <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/zika-virus-guidance-healthcare-providers-and-laboratory-diagnosis.pdf>. Acceso el 17, octubre, 2019.
78. Sánchez-Montalvá A, Pou D, Sulleiro E, Salvador F, Bocanegra C, Treviño B, *et al.* Zika virus dynamics in body fluids and risk of sexual transmission in a non-endemic area. *Trop Med Int Heal.* 2018;23(1):92–100.
79. Alejo-Cancho I, Torner N, Oliveira I, Martínez A, Muñoz J, Jane M, *et al.* Twenty-four cases of imported Zika virus infections diagnosed by molecular methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;86(2):160–2.
80. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, *et al.* Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report. *N Engl J Med.* 2018;379(13):1234–43.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Testing Guidance. Zika Virus. 2017.
82. Mansuy JM, Mengelle C, Pasquier C, Chapuy-Regaud S, Delobel P, Martin-Blondel G, *et al.* Zika virus infection and prolonged viremia in whole-blood specimens. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(5):863–5.
83. Rozé B, Najjioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, *et al.* Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Eurosurveillance.* 2016;21(16):pii=30205.
84. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Lavezzo E, Trevisan M, Sgarabotto D, *et al.* Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. *Eurosurveillance.* 2016;21(32):30316.
85. García-Bujalance S, Gutiérrez-Arroyo A, De la Calle F, Díaz-Menéndez M, Arribas JR, García-Rodríguez J, *et al.* Persistence and infectivity of Zika virus in semen after returning from endemic areas: Report of 5 cases. *J Clin Virol.* 2017;96:110–5.
86. Arsuaga M, García Bujalance S, Díaz-Menéndez M, Vázquez A, Arribas JR. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1107.
87. Joguet G, Mansuy J-M, Matusali G, Hamdi S, Walschaerts M, Pavili L, *et al.* Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1200–08
88. Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F, Zavattoni M, Del Bravo P, *et al.* Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1173–80.
89. Lustig Y, Cotar AI, Ceianu CS, Castilletti C, Zelena H, Burdino E, *et al.* Lack of Zika virus antibody response in confirmed patients in non-endemic countries. *J Clin Virol.* 2018;99–100:31–4.
90. Cotar AI, Elena F, Dinu S, Necula A, Birliu V, Ceianu CS, *et al.* West Nile virus lineage 2 in Romania , 2015 – 2016: co-circulation and strain replacement. 2018;1–5.
91. Busquets N, Laranjo-González M, Soler M, Nicolás O, Rivas R, Talavera S, *et al.* Detection of West Nile virus lineage 2 in North-Eastern Spain (Catalonia). *Transbound Emerg Dis.* 2019;66(2):617–21.
92. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: Review of the literature. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(3):308–15.
93. Gossner CM, Marrama L, Carson M, Allerberger F, Calistri P, Dilaveris D, *et al.* West Nile virus surveillance in Europe: Moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Eurosurveillance.* 2017;22(18):1–10.
94. Zannoli, Sambri. West Nile Virus and Usutu Virus Co-Circulation in Europe: Epidemiology and Implications. *Microorganisms.* 2019;7(7):184.
95. García-Bocanegra I, Jaén-Téllez JA, Napp S, Arenas-Montes A, Fernández-Morente M, Fernández-Molera V, *et al.* West Nile fever outbreak in horses and humans, Spain, 2010. *Emerging Infectious Diseases.* 2011(17):2397–9.
96. Vázquez A, Sánchez-Seco MP, Ruiz S, Molero F, Hernández L, Moreno J, *et al.* Putative new lineage of West Nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):549–52.
97. López-Ruiz N, Montaño-Remacha M del C, Durán-Pla E, Pérez-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Salamanca-Rivera C, *et al.* West Nile virus outbreak in humans and epidemiological surveillance, west Andalusia, Spain, 2016. *Eurosurveillance.* 2018;23(14):17–00261.
98. European centre for disease prevention and control. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018 En: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>. Acceso el 17, octubre, 2019.
99. Figuerola J, Soriguer R, Rojo G, Tejedor CG, Jimenez-Clavero MA. Seroconversion in wild birds and local circulation of West Nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1915–7.
100. Ciota AT. West Nile virus and its vectors. *Curr Opin Insect Sci.* 2017;22:28–36.

101. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis*. 2012;2(9):519–29.
102. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile Virus through Blood Transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1236–45.
103. Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orłowski JP, Fischer M, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(3):268–77.
104. Paisley JE, Hansman C, Boyd E, Hinckley AF, Rasmussen SA, Pape WJ, et al. West Nile Virus Infection Among Pregnant Women in a Northern Colorado Community, 2003 to 2004. *Pediatrics*. 2006;117(3):814–20.
105. Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, Kamel HT, Norris PJ, Walsh I, et al. Virus and Antibody Dynamics in Acute West Nile Virus Infection. *J Infect Dis*. 2008;198(7):984–93.
106. Nagy A, Bán E, Nagy O, Ferenczi E, Farkas Á, Bányai K, et al. Detection and sequencing of West Nile virus RNA from human urine and serum samples during the 2014 seasonal period. *Arch Virol*. 2016;161(7):1797–806.
107. Lustig Y, Mannasse B, Koren R, Katz-likvornik S, Hindiyeh M, Mandelboim M, et al. Superiority of West Nile Virus RNA Detection in Whole Blood for. 2016;54(9):2294–7.
108. García-Bocanegra I, Belkhiria J, Napp S, Cano-Terriza D, Jiménez-Ruiz S, Martínez-López B. Epidemiology and spatio-temporal analysis of West Nile virus in horses in Spain between 2010 and 2016. *Transbound Emerg Dis*. 2018;65(2):567–77.
109. Fernandez-Garcia MD, Bangert M, de Ory F, Potente A, Hernandez L, Lasala F, et al. Chikungunya virus infections among travellers returning to Spain, 2008 to 2014. *Eurosurveillance*. 2016;21(36):30336.
110. Díaz-Menéndez M, de la Calle-Prieto F, Montero D, Antolín E, Vazquez A, Arsuaga M, et al. Initial experience with imported Zika virus infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(1):4–8.
111. Toro C, Trevisi P, López-Quintana B, Amor A, Iglesias N, Subirats M, et al. Imported Dengue Infection in a Spanish Hospital with a High Proportion of Travelers from Africa: A 9-Year Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(3):701–7.
112. Collantes F, Delacour S, Alarcón-Elbal PM, Ruiz-Arrondo I, Delgado JA, Torrell-Sorio A, et al. Review of ten-years presence of *Aedes albopictus* in Spain 2004–2014: known distribution and public health concerns. *Parasit Vectors*. 2015;8(1):655.

Dia Mundial de la Tuberculosis

UNITE TO → END TB

Barcelona, 18 de març de 2020



Programa

10,15-12,00 h

Moderadores:

MESA: TESIS SOBRE TUBERCULOSIS PRESENTADAS EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

Josep M. Miró. *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

Fernando Alcaide. *Servei de Microbiologia. Hospital de Bellvitge-IDIBELL. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

Presentaciones:

La Tuberculosis Multirresistente en una área rural de Angola

M^a Luisa Aznar. *Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional Vall d'Hebron- Drassanes. Barcelona.*

Prevention and Control Interventions for the STIs/HIV/TB Syndemic in Resource-constrained Settings

Juan Ignacio García. *Population Health Program, Tuberculosis Group. Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, TX. USA*

Factores que modifican el desarrollo y la progresión de la tuberculosis: obesidad, multiinfección y *coording*

Lilibeth Arias. *Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Hacia un mejor diagnóstico de las infecciones micobacterianas. IGRAs y más allá

Raquel Villar-Hernández. *Grupo de Innovación en infecciones respiratorias y diagnóstico de la tuberculosis del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTPI). Badalona.*

Multiapproach computational modelling of TB. Understanding its epidemiological dynamics for improving its control in Nigeria

Nura MR Ahmad. *Physics Department, Universitat Politècnica de Catalunya – BarcelonaTech, Barcelona, Spain*

12,00-12,30 h

Coffe-break

12,30-14,15 h

MESA: INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN NIÑOS QUE VISITAN SUS PAÍSES DE ORIGEN O EL DE SUS PADRES

Moderadores:

Antoni Noguera. *Unitat de TB Infantil Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.*

Tomás M. Pérez. *Unitat de Tuberculosi. Servei de Pediatria. Atenció primària i Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.*

Presentaciones:

Metodología para evaluar pruebas de diagnóstico de una enfermedad sin *gold standard* a propósito de la TB pediátrica

Rosa Abellana. *Unitat de Bioestadística. Departament de Fonaments Clínics. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

Future approaches to the diagnosis of TB in children

Patricia Comella. *Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona.*

Infecció tuberculosa en nens “*Visiting Friends and Relatives*” que viatgen a països amb una elevada incidència de TB

Antoni Soriano-Arandes. *Centre de Salut Internacional i Malalties Transmissibles Drassanes-Vall d'Hebron, Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

14,15-14,45 h

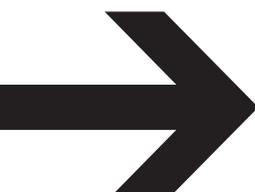
Presentación:

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Joan. A. Caylà. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.*

IKIGAI: la saviesa dels centenaris japonesos per a una vida llarga i feliç

Francesc Miralles. *Periodista de El País*



Por indicación de las autoridades sanitarias, en relación a la crisis del coronavirus, muy probablemente esta Jornada deberá realizarse por *streaming* y a puerta cerrada.

Ver información en **uitb.cat**

MESA I. TESIS SOBRE TUBERCULOSIS PRESENTADAS EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES

Moderadores: **Josep M. Miró.** *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.*
Fernando Alcaide. *Servei de Microbiologia. Hospital de Bellvitge-IDIBELL. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

La Tuberculosis Multirresistente en una área rural de Angola

M^a Luisa Aznar

Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.

Correspondencia:

M^a Luisa Aznar

E-mail: maznarru@gmail.com

La Tuberculosis Multirresistente (TB MDR) es una enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistente a la rifampicina (RIF) e isoniazida (INH). En 2017 se notificaron a nivel mundial más de 160.000 casos de TB MDR, de los cuales sólo un 25% inició tratamiento con fármacos de segunda línea. Sin embargo, las estimaciones sugieren que unos 558.000 casos desarrollaron TB resistente a RIF, y que de estos un 82% tenían TB MDR¹. Existen numerosas barreras que justifican las diferencias entre los casos notificados y los casos estimados, como son la dificultad de acceso a los sistemas de salud, la falta de medios diagnósticos y la falta de notificación de casos. En Angola, se desconocía la prevalencia de TB MDR debido a la falta de métodos apropiados para su diagnóstico. La realización de los proyectos relacionados con la presente tesis puso de manifiesto los primeros casos del país.

Los trabajos que componen esta tesis se realizaron a raíz de un primer estudio realizado por nuestro grupo en el que se observó una alta proporción de fracaso entre los pacientes diagnosticados de TB que iniciaban tratamiento con fármacos de primera línea². Estos datos hicieron sospechar la posibilidad de que una de las causas del alto porcentaje de fracasos fuera la existencia de TB MDR. Para corroborar esta hipótesis, se instaló el primer equipo de diagnóstico molecular rápido de detección de MTB y resistencia a RIF (Xpert MTB/RIF) en el país, lo que permitió conocer la prevalencia de esta enfermedad, así como poder iniciar el tratamiento adecuado con fármacos de segunda línea

en los pacientes infectados por cepas de TB MDR³. El primero de los trabajos que componen esta tesis describe la prevalencia de TB MDR encontrada en Cubal, con cifras mucho más altas a las estimadas por la OMS para Angola (8% en pacientes no tratados previamente para TB y 71,1% en los pacientes que habían recibido tratamiento para TB previamente), así como los factores relacionados con el desarrollo de TB MDR⁴. En el segundo trabajo se describen las características clínicas y la evolución de los pacientes diagnosticados de TB MDR que fueron tratados con un régimen estandarizado de segunda línea, observándose que más del 80% de los pacientes presentaron efectos adversos relacionados con los fármacos de segunda línea y que sólo un 54% de los casos completaron el tratamiento y se curaron⁵.

Las conclusiones de esta tesis han sido enormemente valiosas para conocer que la TB MDR es un problema importantísimo en el país. A raíz de los hallazgos observados en los artículos descritos en esta tesis el programa nacional de Angola de lucha contra la TB (PNLT) ha instalado nuevos aparatos Xpert MTB/RIF en el país y las guías de tratamiento se han modificado, contemplando el régimen de segunda línea e iniciándose los trámites para la realización de un estudio epidemiológico para conocer la prevalencia de TB MDR a nivel nacional.

Bibliografía

1.WHO. Global tuberculosis report 2018.

2. López T, Moreno M, Salvador F, *et al.* Tuberculosis diagnosed in a rural setting in Angola. Accuracy of follow-up sputum smears to predict outcome. *Pathog Glob Health.* 2013;107:5-10.
3. Rando-Segura A, Aznar ML, Moreno MM, *et al.* Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a rural setting, Angola. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:569-72.
4. Aznar ML, Rando-Segura A, Moreno MM, *et al.* Prevalence and risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in Cubal, Angola: a prospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(1):67-72.
5. Aznar ML, Rando-Segura A, Moreno MM, *et al.* Tuberculosis Regimen in a Rural Setting in Angola. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 101(3):502-9.

Prevention and Control Interventions for the STIs/HIV/TB Syndemic in Resource-constrained Settings

Juan Ignacio García

Population Health Program, Tuberculosis Group. Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, TX. USA

Correspondencia:

Juan I. García

E-mail: areoso14@yahoo.es

This thesis research is about the burden of co-occurring epidemics affecting resource-constrained settings and the forces driving them into and excess burden of disease morbidity and mortality. The theory of syndemics is the conceptual framework of this thesis research emphasizing the structural determinants of disease shared by sexually transmitted infections (STIs), human immunodeficiency virus (HIV) infection and tuberculosis (TB)¹. Different aspects of the biological synergies and epidemiologic overlaps of the STIs/HIV and the HIV/TB syndemics are presented; in addition, this thesis presents and discusses models to effectively deliver integrated STIs/HIV and TB/HIV health care services according to the needs of the populations studied and the availability of resources.

This thesis is organized as a compendium of 4 published papers and 2 manuscripts submitted for publication related to STIs and HIV and to HIV and TB. There are 2 different parts: the STIs/HIV part and the HIV/TB part with HIV infection as a connection for both parts. The 2 publications for the STIs/HIV part arise from field work studies in Guatemala in 2012; the 2 publications and 2 submitted manuscripts for the HIV/TB part arise from data from Malawi, and the field work performed in Guatemala during 2013-2015 and Mozambique during 2017-2019.

The first part of the thesis analyses STIs/HIV care in Guatemala during 2005-2012 and the effectiveness of integrated, community-based STIs/HIV joint interventions to decrease prevalence trends in STIs/HIV in key populations such as females sex workers (FSWs) and men who have sex with men (MSM). Results from the first published paper shows the HIV cascade of care in Guatemala

for 2012, using population-based surveillance data gathered through an electronic medical record (EMR) implemented during the antiretroviral (ART) decentralization process for the period 2003-2012². Briefly, 75% of PLWH enrolled in the National HIV cohort had data on eligibility for ART initiation at that time (CD4 cell counts <350 cells/mm³ or WHO clinical stage 3 or 4). In addition, 74.1% of patients with data on eligibility for ART initiation, had signs of advanced HIV infection or disease at baseline, and only 67.1% of eligible PLWH for ART initiation started ART. Overall, for the period 2001-2011, the average retention in care proportion was of 73.8% and 61.5% at 12 and 24 months, respectively.

The objective of the second published paper is to describe and compare trends in prevalence, sexual behaviour and HIV transmission knowledge data related to STIs and HIV in patients attending three STI clinics in Escuintla, Guatemala³. This paper is the result of the implementation of the UALE project, originally designed as a multilevel, community-based intervention for prevention and control of STIs/HIV in FSWs. Results show decreasing prevalence trends in HIV [Adjusted Prevalence Ratio (APR) of 0.78 with 95% CI (0.71 – 0.86) and p value < 0.001], and Syphilis [APR of 0.81 with 95% CI (0.75 – 0.87) p value < 0.001] for FSWs during the period 2005-2012. However, overall gonorrhoea prevalence was of 9.28% in FSWs, 22.76% in MSM, and 14.91% in high risk heterosexuals (HRH) and results did not show a gonorrhoea decreasing prevalence trend in any of the transmission groups studied. This manuscript also discusses the importance of integrated STIs/HIV biological and behavioural surveillance for clinical management and programmatic health care performance, emphasizing the

need of accurate data to inform and guide public health policies and interventions to effectively allocate resources for prevention and control strategies.

The second part of this thesis research evaluates recommended TB/HIV collaborative activities and interventions. One line of research is the assessment of current models of TB/HIV services integration in PLWH and its effectiveness in TB prevention and control in Guatemala and Mozambique (two submitted manuscripts for publication). Using a longitudinal study design, TB incidence and mortality rates were estimated in PLWH within established "One Stop" TB/HIV services delivery models. Strikingly, high TB incidence and mortality rates were observed in Guatemala and Mozambique settings, rising concerns of current TB prevention and control strategies despite of integrated TB/HIV services. A probable explanation is that still today, known structural determinants of TB and HIV/AIDS disease such as poverty, stigma, poor health care seeking behaviours, TB misdiagnosis, and high migration patterns may hinder TB and HIV treatment outcomes despite of optimization of integrated TB/HIV health care models.

The other line of research is one of the 3 "I's" of the World Health Organization's (WHO)³ "I's" strategy, that is, intensified TB case finding; two diagnostic tests for TB screening in PLWH are presented as well as discussion about their risks and benefits to be implemented as point-of-care (POC) tests in health care centres in resource-constrained settings. The first of this POC tests is the Alere DetermineR lipoarabinomannan (LAM) antigen diagnostic test which has been recently endorsed by the WHO to assist in the diagnosis of TB in PLWH. In the third published paper of this thesis research, an enzymatic treatment of the urine using α -mannosidase increases LAM test sensitivity 10-fold when compared to the LAM test without α -mannosidase treatment in

the laboratory setting⁴. The working hypothesis is that removing of the mannose-caps from LAM increases sensitivity by improving antibody recognition of LAM epitopes. The LAM test with the α -mannosidase treatment of the urine was further evaluated in a cohort of PLWH with TB symptoms in Guatemala to determine if α -mannosidase treatment could improve LAM test sensitivity in clinical settings (submitted manuscript).

A second POC test for TB diagnosis is evaluated in Malawi in the fourth published paper presented⁵. In this case, an agar-based colour plate culture method for *Mycobacterium tuberculosis* is compared with current gold standard techniques in a Hospital in rural Malawi. Results obtained show that these colour plates could decrease turnaround time for TB diagnosis and could also potentially be used to monitor TB treatment in PLWH.

References

1. Mendenhall E. Syndemics: a new path for global health research. *Lancet*. 2017;389(10072):889-91.
2. García JI, Samayoa B, Sabidó M, Prieto LA, Nikiforov M, Pinzón R, et al. The MANGUA Project: A Population-Based HIV Cohort in Guatemala. *AIDS Res Treat*. 2015;2015:372816.
3. García JI, Sabidó M, Nikiforov M, Smith A, Hernández G, Ortiz R, et al. The UALE project: a cross-sectional approach for trends in HIV/STI prevalence among key populations attending STI clinics in Guatemala. *BMJ Open*. 2018 Sep 19;8(9):e022632.
4. García JI, Kelley H V., Meléndez J, de León RAA, Castillo A, Sidiki S, et al. Improved Alere Determine Lipoarabinomannan Antigen Detection Test for the Diagnosis of Human and Bovine Tuberculosis by Manipulating Urine and Milk. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):18012.
5. Chemey EK, Pan XJ. Low-cost diagnostic test for susceptible and drug-resistant tuberculosis in rural Malawi. 2018;1-6.

Factores que modifican el desarrollo y la progresión de la tuberculosis: obesidad, multiinfección y *cording*

Lilibeth Arias

Unitat de Tuberculosis Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:

Lilibeth Arias

E-mail: lilibethariasacruz@gmail.com

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Esta enfermedad

se encuentra entre las 10 mayores causas de muerte y se estima que un cuarto de la población mundial se encuentra infectada

por *Mtb*. No todos los individuos infectados por el bacilo desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida, pero esta probabilidad incrementa en presencia de factores relacionados con el huésped, ambientales y del patógeno. Entre los factores relacionados con el huésped, se encuentran las comorbilidades: la diabetes y otras patologías relacionadas, como la obesidad y el síndrome metabólico. La única vacuna disponible contra la TB es la *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), la cual presenta una efectividad variable contra las formas adultas de TB pulmonar. En la actualidad, un importante campo de estudio es la búsqueda de modelos animales que mimeticen las situaciones en las que se da la TB en humanos, en los que testar nuevos candidatos a vacuna, y que ayuden a prevenir futuros fracasos en la fase clínica del desarrollo de los mismos. Con esta finalidad, en el presente proyecto hemos desarrollado un modelo de comorbilidad de obesidad-TB en la cepa de ratón C3HeB/FeJ, en el que se ha observado una protección variable de la BCG con una incapacidad en la reducción de la supervivencia y de la carga bacilar pulmonar en condiciones de obesidad. Además, en los animales bajo esta condición se ha observado una reducción de la diversidad de la microbiota intestinal y un aumento del patrón proinflamatorio del sistema inmune. Estos

resultados podrían explicar la variabilidad de protección que presenta la BCG¹. Además, también se ha estudiado el *cording* como factor de riesgo relacionado con el patógeno, observando que éste influye en la capacidad infectiva de la bacteria y la progresión de la TB². Con este estudio se abren nuevos caminos en el ámbito del desarrollo y evaluación de nuevos candidatos a vacuna en estado preclínico, y se ha demostrado que existen diversos factores a tener en cuenta a la hora de desarrollar un modelo real y fiable para el estudio de la TB.

Bibliografía

1. Arias L, Goig GA, Cardona P, Torres-Puente M, Díaz J, Rosales Y, García E, Tapia G, Comas I, Vilaplana C, *et al*. Influence of Gut Microbiota on Progression to Tuberculosis Generated by High Fat Diet-Induced Obesity in C3HeB/FeJ Mice. *Front Immunol*. 2019;10: doi:10.3389/fimmu.2019.02464
2. Arias L, Cardona P, Català M, Vilaplana C, Julián E, Cardona P-J. *Cording Mycobacterium tuberculosis* Bacilli Have a Key Role in the Progression towards Active Tuberculosis, Which is Stopped by Previous Immune Response. 2020;1–15. doi:10.3390/microorganisms8020228

Hacia un mejor diagnóstico de las infecciones micobacterianas. IGRAs y más allá

Raquel Villar Hernández

Grupo de Innovación en infecciones respiratorias y diagnóstico de la tuberculosis del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona.

Correspondencia:

Raquel Villar-Hernández

E-mail: raquel.villarhernandez@gmail.com

El género *Mycobacterium* incluye más de 200 especies, la mayoría presentes en el medio ambiente. *Mycobacterium tuberculosis*, perteneciente al complejo *M. tuberculosis*, es el agente etiológico de tuberculosis (TB) en humanos. TB es la primera causa mundial de muerte por un único agente infeccioso estimándose que 23% de la población mundial está infectada. Identificar estos casos es clave para controlar la TB. Sin embargo, el diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL) tiene limitaciones y las pruebas existentes no diferencian ITBL de TB, las distintas fases del espectro de TB, ni indican progresión a enfermedad.

Diagnosticar infección tuberculosa en pacientes con alto riesgo de desarrollar TB es crucial. El artículo 1¹ de esta tesis,

evalúa la detección de IFN- γ (IGRAs) en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas mostrando los IGRAs como adecuados y no afectados por el tratamiento. El artículo 2² evalúa la detección de IFN- γ e IP-10 en pacientes con artritis reumatoide. IP-10 e IFN- γ resultaron comparables y su uso combinado considerado beneficioso. En el artículo 3, se revisa el impacto en infecciones respiratorias de modificadores de la respuesta biológica en estos pacientes. En el artículo 4³, se discute el uso seriado del QuantiFERON-TB *Gold In-Tube* (QFN-G-IT), concluyendo que se debe evaluar, pues conversiones con altos niveles de IFN- γ podrían indicar progresión a enfermedad en niños.

Figura 1.

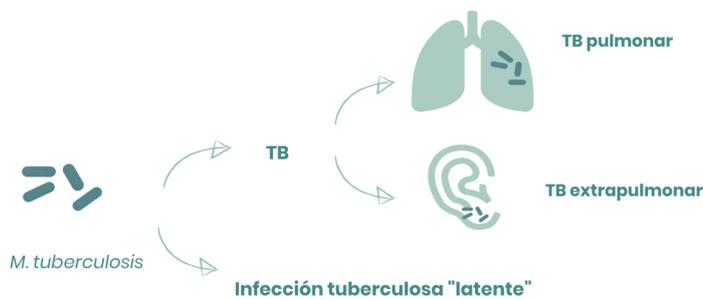
HACIA UN MEJOR DIAGNOSTICO DE LAS INFECCIONES MICOBACTERIANAS

IGRAs y más allá

Tesis doctoral

Raquel Villar Hernández

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por bacilos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*



Las bacterias de este complejo, normalmente afectan a los pulmones, causando TB pulmonar, pero también pueden causar TB extrapulmonar

En la mayoría de casos (90%) la infección tuberculosa no progresará a TB activa

Para mejorar el control de la TB, el diagnóstico de la infección tuberculosa es clave

Sin embargo, los métodos disponibles tienen limitaciones

1 PT
Prueba de la tuberculina

Medición de induración tras estimulación intradérmica con un derivado proteico purificado de tuberculina

Reacción cruzada con



Micobacterias no tuberculosas (MNT)

Uso limitado en



Pacientes con **enfermedades inflamatorias crónicas en tratamiento con inmunosupresores** así como pacientes con otras **enfermedades inmunosupresoras**

Efecto booster, interpretación subjetiva, necesaria segunda visita

No hay método diagnóstico disponible para detectar infección por MNT

2 IGRAs

Técnicas basadas en la liberación de interferón (IFN)- γ



Pero...

No informan sobre el grado o estado de la infección, no permiten identificar aquellos casos con mayor riesgo de progresar a TB activa, ni diferencian entre TB activa e infección

(sigue)

Los estudios llevados a cabo en la tesis se centran en:

Diferentes cohortes de pacientes



Detección combinada de otras citoquinas y marcadores celulares

Evaluación de antígenos específicos alternativos con los que estimular las muestras



La TB aún afecta a millones de personas cada año, con una estimación de 10 millones de nuevos casos en 2018. El diagnóstico de la infección tuberculosa y el manejo adecuado de los casos nuevos y los ya existentes son clave para disminuir la tasa de TB. Focalizar en población de alto riesgo de desarrollar la enfermedad y llegar a lugares donde el diagnóstico es complicado, es de gran importancia

Esta tesis tiene como objetivo ayudar a mejorar el diagnóstico de las infecciones producidas por TB y MNT

Para mejorar el inmunodiagnóstico de TB hay varias aproximaciones: usar otros antígenos específicos de TB, detectar otras citoquinas (solas o combinadas) (como IP-10, artículos 2 y 7), y caracterizar poblaciones celulares. El artículo 5, evalúa la adición de EspC, EspF y Rv2348-B a los antígenos del QFN-G-IT (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). A pesar de un ligero aumento en la sensibilidad, dicha adición no mejoró el rendimiento. Sin embargo, en ausencia de ESAT-6 se observaron resultados comparables a la combinación del QFN-G-IT, ofreciendo una alternativa al desarrollarse una vacuna o prueba de la tuberculina (PT) basadas en ESAT-6. Usando citometría, el artículo 6⁴, analiza los marcadores CD27 y CCR4 en células T CD4⁺ específicas de *M. tuberculosis* (IFN- γ + y/o TNF- α +) que, coincidiendo con estudios previos, resultaron potenciales biomarcadores de TB distinguiendo entre TB activa e ITBL. El artículo 7⁵ se centra en disminuir el infradiagnóstico. Para ello, se evaluó en contactos la detección de IP-10 en gotas secas de plasma considerándose un buen método para el cribado de ITBL en lugares donde no es posible almacenar ni transportar correctamente las muestras.

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) están aumentando. Sin embargo, determinar la relevancia clínica de MNT aisladas en muestras respiratorias no es posible actualmente. Las MNT, además, pueden complicar la interpretación de las pruebas de infección tuberculosa causando resultados discordantes (IGRA negativo, PT positiva a pesar de no estar BCG-vacunado). El artículo 8 evalúa el uso de glicopeptidolípidos (GPLs, antígenos específicos de MNT) como prueba diagnóstica de infección por MNT. Tras estimular con GPLs los niveles de IFN- γ fueron mayores en casos con linfadenopatías por MNT, sospecha de infecciones

MNT y MNT diseminada, comparados con TB activa, ITBL y controles sanos. En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas (EPC) con aislamiento de MNT, aquellos considerados como MNT- colonizados y aquellos con enfermedad por MNT previa, tuvieron menor producción de IFN- γ que aquellos clasificados como enfermos por MNT. El IGRA-MNT basado en la estimulación con GPLs sería útil para el manejo de pacientes con EPC con MNT de relevancia clínica incierta y casos con pruebas de infección tuberculosa discordantes.

Esta tesis se centra en evaluar y desarrollar diferentes métodos más allá de los IGRAs para un mejor diagnóstico de infección tuberculosa y MNT, mejorando el manejo de pacientes, su bienestar y, contribuyendo a disminuir su incidencia.

Bibliografía

1. Latorre I, *et al.* Immune-mediated inflammatory diseases differently affect IGRAs' accuracy for latent tuberculosis infection diagnosis in clinical practice. *PLoS One* 2017;12.
2. Villar-Hernández R, *et al.* Use of IFN- γ and IP-10 detection in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J. Infect.* 2017;75.
3. Villar-Hernández R, Latorre I, Altet N, Domínguez J. Could IFN- γ levels in serial QuantiFERON predict tuberculosis development in young children? *J. Lab. Precis. Med.* 2017.
4. Latorre I, *et al.* Study of CD27 and CCR4 Markers on Specific CD4⁺ T-Cells as Immune Tools for Active and Latent Tuberculosis Management. *Front. Immunol.* 2018;9:3094.
5. Villar-Hernández R, *et al.* Use of IP-10 detection in dried plasma spots for latent tuberculosis infection diagnosis in contacts via mail. *Sci. Rep.* 2019;9:1-11.

Multiapproach computational modelling of TB. Understanding its epidemiological dynamics for improving its control in Nigeria

Nura MR Ahmad¹, Mustapha Musa², Cristina Montañola-Sales³, Clara Prats^{1*}, Daniel López¹

¹Physics Department, Universitat Politècnica de Catalunya – BarcelonaTech, Barcelona, Spain. ²Gombe State Primary Health Care Development Agency, Gombe, Nigeria. ³IQS School of Management, Universidad Ramon Llull, Barcelona, Spain

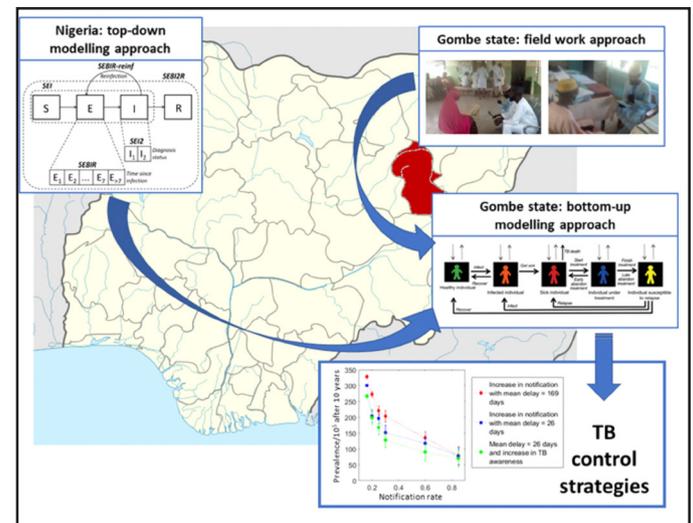
Correspondencia:
Nura Ahmad
E-mail: nuramrahmad@gmail.com

Introduction

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that is considered to be the biggest killer of mankind in history of infectious diseases. It is responsible for more than 1 billion deaths in the last 200 years. Nowadays, there are still more than 10 million of new TB cases each year and it causes more than 1.5 million deaths annually, according to World Health Organization estimates. Nigeria, with a persistent incidence of about 219 cases / 10⁵ inhabitants for the last years (429,000 new cases in 2018), is among the 8 countries that accounted for two thirds of the new TB cases in 2018¹. The control of the disease in this country is coordinated by the National Tuberculosis and Leprosy Control Program (NTBLCP). Despite the efforts, mainly focused in the provision of free DOTS (Directly Observed Treatment, short-course), the estimated prevalence is around 330/10⁵ population, which is approximately the same as the estimated TB prevalence in 1990 (323/10⁵).

Epidemiological models can be used for a more precise understanding of TB situation in a certain territory, as well as to help on the design and evaluation of control actions. In this project, two modelling approaches have been used to these ends (Figure 1). On the one side, a top-down approach at the country level (Nigeria) by means of the design, testing and fitting of several SEIR-type models, aimed to provide a global picture of the situation and to quantify some of the most relevant parameters. On the other side, a bottom-up approach to a smaller area (Gombe state, in the north-east of the country) by means of the design, testing and fitting of an agent-based model, aimed to unravel a particular context and to help on the design and quantification of control actions. In-between, a field work was carried out in order to¹ look for the particular socio-economic factors that are responsible for the epidemiological situation detected by the top-down approach, and² carefully characterize the context and particular parameters to be used in the bottom-up approach. This

Figure 1. Outline of the project: a top-down approach of TB in Nigeria at the country level provided the initial picture and analysis of the global situation; a statistical analysis of data obtained in field work provided the clues for the low notification rate at the Gombe state; both approaches nourished a bottom-up computational model that was used for testing control strategies.



is the third approach of the project, including a detailed statistical analysis of the data obtained.

Multiapproach computational modelling of TB

Several SEIR-type models were built in an attempt to progressively characterize the epidemiological situation in Nigeria. The splitting of infectious (sick) population in two subpopulations, those that are diagnosed (and treated) and those that are not, confirmed a dramatic low notification rate that varies from 16 to

20 % during the analyzed years (2000-2010)¹. This factor revealed to be the bottleneck for the control of the disease in this country. Model's predictions showed no relevant effects of control actions without a previous increase in the notification rate.

Field work was designed in coordination with NTBLCP local authorities with the aim of analyzing socio-economic factors that condition such low notification rate in Gombe state. It consisted of an initial gathering of data from NTBLCP Gombe state branch, Gombe State Hospitals Management Board and various hospitals in Gombe state, followed by a set of 52 in-depth interviews to TB patients from different health centers. Obtained data and interviews' outcomes were statistically analyzed using inferential statistics and Anova analysis of mean, with the help of machine learning techniques. Results were devastating: none of the patients interviewed had any knowledge on TB symptoms and 90% had no knowledge on TB transmission mechanisms after talking to the health workers³. Mean patients' delay was 9.6 weeks with a standard deviation of 4.8 weeks; only 10% of interviewed patients went to the doctor within the first month of feeling sick, 30% within 1-2 months, 20% within 2-3 months and 40% after feeling sick for more than 3 months.

The epidemiological information obtained from the top-down approach and the results derived from the field work were used for adapting an agent-based model (ABM) of TB spreading in the context of Gombe state⁴. The resulting ABM was successfully fitted to the evolution of estimated prevalence and diagnosed

cases from 2007 to 2016. Then, it was used to test different interventions aimed to increase the notification rate, decrease the diagnosis delay and increase population's awareness regarding TB transmissibility.

Conclusions

The multiapproach methodology used in this project revealed to be a robust way of tackling a real problem. It was capable of¹ providing a global and detailed picture of TB situation in a certain area², relating model's parameters and outcomes with a real socioeconomic context, and³ generating a useful tool for helping on the design and evaluatino of TB control actions.

References

1. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. ISBN 978-92-4-156571-4.
2. Ahmad, N., Montañola-Sales, C., *et al.* (2018). Analyzing policymaking for tuberculosis control in Nigeria. Complexity, ID 9253846.
3. Ahmad N, Musa M, *et al.* Analyzing policymaking for TB control in Gombe (Nigeria). *Enfermedades Emergentes*. 2019;18:164-6.
4. Prats C, Montañola-Sales C, *et al.* Individual-based modeling of tuberculosis in a user-friendly interface: understanding the epidemiological role of population heterogeneity in a city. *Frontiers in Microbiology*. 2016;6:1564.

MESA II. INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN NIÑOS QUE VISITAN SUS PAÍSES DE ORIGEN O EL DE SUS PADRES

Moderadores: **Antoni Noguera.** *Unitat de TB infantil. Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues de Llobregat.*

Tomás M. Pérez. *Unitat de Tuberculosi. Servei de Pediatria. Atenció primària i Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.*

Metodología para evaluar pruebas de diagnóstico de una enfermedad sin *gold standard* a propósito de la TB pediátrica

Rosa Abellana

Unitat de Bioestadística. Departament de Fonaments Clínics. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Rosa Abellana

E-mail: rabellana@ub.edu

La prueba o test diagnóstico es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica porque es una herramienta para tomar una decisión médica sobre el estado de salud de un paciente. El conocimiento del funcionamiento o la calidad de los test de diagnóstico es de vital importancia. Esta calidad se evalúa mediante los parámetros de validez y de seguridad. La validez del test de diagnóstico es el grado en que un test detecta la enfermedad y se mide mediante los parámetros de sensibilidad y especificidad. Y la seguridad es la certeza que un test prediga la presencia o ausencia de la enfermedad en un paciente.

En el paradigma clásico la evaluación de la validez y seguridad de un test se realiza comparando los resultados del test de diagnóstico con un test de referencia considerado *gold standard* (test con sensibilidad y especificidad del 100%). Pero hay enfermedades en las que no hay un test de referencia perfecto o la verificación mediante el test de referencia es impracticable debido a los costes, accesibilidad o riesgo de la prueba. En estas situaciones cuando el test de referencia no refleja la verdad de manera adecuada, es decir, es un test imperfecto, la validez y la seguridad del test están sujetos a errores.

En la última década, en el campo de la medicina y veterinaria se ha aplicado el análisis de clase latente (ACL) para estimar la sensibilidad y especificidad de un test o varios test en ausencia de *gold standard*. En estos análisis el estado real de salud del paciente es un dato latente (Formann and Kolmann, 1996). Y particularmente, ACL modelan la condición no observable como

una variable latente categórica. La problemática de los ACL es que tenemos más parámetros a estimar que los grados de libertad de los datos necesarios para poder estimar estos parámetros. Desde el punto de vista de máxima verosimilitud se debe imponer restricciones a los parámetros para poder ser estimados, como, por ejemplo, asumir que la sensibilidad o la especificidad de uno de los dos test es conocida, o que las especificidades son conocidas. Las estimaciones del resto de parámetros se calculan condicionadas a estos valores y no se podrá ni estimar ni conocer la incertidumbre de los parámetros que hayan sido fijados. Dado que usualmente todos los parámetros son desconocidos las restricciones impuestas serán a menudo arbitrarias. Una posible solución para evitar la imposición de restricciones de los parámetros es utilizar aproximaciones bayesianas y concretamente asignar una distribución de probabilidad a los parámetros a estimar, conocidas como distribuciones *a priori*. La información de los datos, a través de la función de verosimilitud y la combinación de la distribución *a priori* se obtiene la distribución posterior de los parámetros, que nos va permitir obtener la estimación puntual y por intervalo de la prevalencia y la sensibilidad y especificidad de los test (Joseph *et al.*, 1995).

Caso ejemplo

Se realizó un estudio transversal para calcular la prevalencia de la infección tuberculosa latente y determinar la exactitud y la

validez del test *Tuberculin Skin Test* (TST) y *Quantiferon-TB Gold In-Tube Assay* (QFT) (Perez-Porcuna *et al.*, 2016). El estudio incluye una muestra de 29 niños menores de 6 años sin ningún contacto reciente conocido con TB y otro grupo de 92 niños con contacto a un caso índice en los 12 últimos meses. Fueron excluidos del análisis 16 niños porque presentaron un resultado indeterminado con QFT. El reclutamiento de los datos se realizó en la Policlínica Cardoso Fontes y en la Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dorado, Manaus (Brasil) entre marzo del 2009 a febrero del 2010. Todos los casos índices adultos tenían esputo y cultivo positivo. Los individuos que recibieron tratamiento o profilaxis de TB fueron excluidos.

Para estimar la prevalencia y la sensibilidad y especificidad de ambos test se asumió para la prevalencia una distribución priori no informativa y basándonos en la literatura de LTBI, se consideró que la sensibilidad y la especificidad de los dos test se encuentran dentro del rango 50%–100%.

Treinta y cuatro niños (32,7%) mostraron resultado positivo con el QFT y treinta y tres (31,4%) con el TST, pero sólo 19 niños (23,9%) dieron positivos para ambos test. Los dos test mostraron una baja concordancia de 0,364 ($p < 0,001$). La prevalencia de la infección en el grupo de niños sin contacto con un caso índice fue de 0,04 (95% ICr [0,00; 0,20], siendo de 0,50 en niños con contacto con un caso índice (95% ICr [0,28; 0,81]). La sensibilidad del QFT fue de 0,58 (95% ICr [0,41; 0,78]) y 0,75 (95% ICr [0,49; 0,94]) para el TST. La especificidad del QFT fue de 0,79 (95% ICr [0,67; 0,91]) y 0,92 (95% ICr [0,78; 0,98]) para el TST. En el grupo de niños con el contacto con un caso índice, la probabilidad de que un niño

diagnosticado como positivo realmente este infectado fue de 0,74 (95% ICr [0,47; 0,95]) para QFT y 0,91 (95% CrI [0,61; 0,99]) para TST. Por otra parte, la probabilidad de que un niño diagnosticado como negativo realmente no este infectado fue de 0,65 (95% CrI [0,27; 0,88]) para QFT y 0,79 (95% CrI [0,31; 0,96]) para TST.

Conclusión

La estimación de la prevalencia de una enfermedad y los parámetros (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los test utilizados para estudiar la presencia de una enfermedad en ausencia de *gold standard* es un importante avance para la evaluación de test de diagnóstico. Esto es de especial relevancia en el actual contexto epidemiológico y diagnóstico del estudio de la infección por *Mycobacterium Tuberculosis* en la que es imposible determinar si un individuo está realmente infectado o si esta persona presenta respuesta inmune a una infección previa.

Bibliografía recomendada

- Formann AK, Kohlmann T. Latent class analysis in medical research. *Statistical Methods in Medical Research*. 1996;5(2):179-211.
- Joseph L, Gyorkos TW, Coupal L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology*. 1995;141(3):263-72.
- Perez-Porcuna TM, Doyle Pereira-da-Silva H, Ascaso C, Malheiro A, Bühner S, Martinez-Espinosa F, Abellana R. Prevalence and Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Young Children in the Absence of a Gold Standard. *PLoS One*. 2016;11(10) p. e0164181.

Future approaches to the diagnosis of TB in children

Patricia Comella

Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona.

Correspondencia:

Patricia Comella

E-mail: patricia.comella@gmail.com

It is estimated that there are more children with tuberculosis (TB) than those diagnosed. This is mostly because currently available methods are based on sputum samples. However, young children have a low number of bacilli in their sputum or are unable to expectorate. Therefore, despite advances in rapid molecular

TB diagnostics, methods based on respiratory specimens have a low diagnostic sensitivity in the paediatric population. As for the immunodiagnostic assays, both tuberculin-skin-test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRAs)—that measure cell-mediated immune responses following *Mycobacterium tubercu-*

losis infection—provide information about likely *M. tuberculosis* infection but are unable to distinguish between latent infection and active TB disease. As a result, there is currently no *gold standard* for the diagnosis of childhood TB. Therefore, most children are diagnosed through radiological and clinical scoring systems limited by the clinical presentation of the disease hampering their diagnosis and delaying therapeutic strategies for TB control. Moreover, its diversity of clinical manifestations often overlaps with other common childhood conditions as pneumonia, HIV-associated lung disease, and malnutrition.

In order to close the gap in detecting cases of childhood TB, the search for new biomarkers should be focused on developing a rapid, child-friendly and non-sputum-based test able for diagnosing the early stages of paediatric TB. This would improve the detection of the source of TB infection in the community and prevent progression to severe forms of the disease, such as disseminated TB and TB meningitis.

Recently promising biomarkers for paediatric TB diagnosis in non-sputum-based specimens have been reported. According to the WHO-endorsed minimal targets product profiles (TPPs) for new TB diagnostic test in children, the minimal targets of diagnostic performance recommended should meet sensitivity and specificity of $\geq 66\%$ and $\geq 98\%$, respectively¹.

Blood-based tests for TB diagnosis. Two case-control studies by Armand *et al.* and Zhou *et al.* reported a combination of cytokines in plasma (IP-10, IL-2 and IL-13) and a combination of circulating miRNAs in PBMCs (miR-1, miR-155, miR 31, miR 146a, miR 10a, miR 125b, miR 150, and miR 29) respectively, with sufficient diagnostic performance to develop a new TB diagnostic test in children. However, neither could discriminate between active TB and LTBI cases. In this approach, IL-2 and TNF- α cytokines showed in the potential for discriminating between active and latent TB with diagnostic but did not reach the minimum target product profiles for new TB diagnostics². Recently, we showed that the combination of the cytokines IP-10, IFN- γ , ferritin, and 25-hydroxyvitamin-D in the QuantiFERON Gold in Tube (QFT) Nil, Ag-TB, and PHA tubes, and biochemical tubes, with Luminex and chemiluminescence immunoassays, has potential to discriminate between active and latent TB and to identify the onset of primary TB in children³. This combination achieved the best diagnostic performance with a correct classification of active TB (93.2%) and LTBI (90.0%) cases. Also, this combination of biomarkers classified correctly 76.2% of the mediastinal TB cases showing the potential of these biomarkers for early diagnosis of paediatric TB.

Stool-based tests for TB diagnosis. Nucleic acid amplification testing of stool samples could be a promising non-invasive and easy to collect alternative to the sputum-based methods

for TB diagnosis in children. In recent years, studies have been conducted to evaluate the diagnostic accuracy of stool testing with the Xpert MTB/RIF assay and in-house test in the paediatric population⁴. However, these studies reported high heterogeneity of stool test sensitivities from 12% to 100% with Xpert stool test, and 19%–67% with another in-house test. Although molecular stool tests have demonstrated potential as diagnostic screening tests, the variation between studies in test methodology and procedures presents a challenge in optimizing test sensitivity. Furthermore, data of PCR stool tests in children under five years old for diagnostic accuracy evaluation remains insufficient.

Urine-based tests for TB diagnosis. Urine is a sterile, non-invasive, and easily collectable sample that requires little sample preparation, which makes it a promising sample for TB diagnosis. Alere Determine TB LAM Ag immunoassay (AlereLAM, Abbott, Chicago, US) has been introduced as a new alternative for TB diagnosis from urine samples with higher sensitivity in HIV patients. However, the diagnostic accuracy showed insufficient sensitivity and specificity (48.3% and 60.8%, respectively) for diagnosing TB in children attributed to the protocol used for urine collection. Recently, a new generation of urine LAM assays, Fujifilm SILVAMP TB LAM (FujiLAM) has been developed⁵, demonstrating an improved sensitivity for diagnosing TB in HIV patients compared to AlereLAM (in patients with pulmonary TB, extrapulmonary TB, or both only FujiLAM detected 60%, 67%, and 91% respectively, compared to, 19%, 41%, and 61% respectively for AlereLAM). Children may also have a higher amount of LAM antigen in urine (as people with HIV) as they have an immature immune system leading to a bad contention of the TB infection. Therefore, FujiLAM assay should be evaluated in children as a promising assay for TB diagnosis.

Metabolomics has emerged from the 'omics' as a tool for obtaining a fingerprint of all the metabolites presents in a cellular system, allowing the discrimination between samples from different biological status. In this approach, urine-based metabolomics can be applied to the study of metabolites affected by host-pathogen interactions and the identification of diagnostic markers for TB disease. A recent study of metabolic profiling in children's urine by NMR has been conducted to correlate the broad spectrum of disease manifestations and TB severity to clinical case definitions for the classification of TB in children. Further exploration of the utility of this technology in children should be assessed to improve research into the diagnosis of TB in children (manuscript pending to submit).

We aimed to address the challenges of diagnosing TB in children and highlight the latest advances focused on the development of rapid, accurate and child-friendly tools for TB diagnosis in the paediatric population.

References

1. World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. WHO. 2018. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
2. Togun TO, Maclean E, Kampmann B, Pai M. Biomarkers for diagnosis of childhood tuberculosis: A systematic review. 2018;1–19.
3. Comella-del-Barrio P, Abellana R, Villar-Hernández R, Jean Coute MD, Sallés Mingels B, Canales Aliaga L, et al. A Model Based on the Combination of IFN- γ , IP-10, Ferritin and 25-Hydroxyvitamin D for Discriminating Latent From Active Tuberculosis in Children. *Front Microbiol.* 2019;:1–15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01855/full>
4. Mesman AW, Rodriguez C, Ager E, Coit J, Trevisi L, Franke MF. Diagnostic accuracy of molecular detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool samples: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis* [Internet]. 2019;119:101878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101878>
5. Broger T, Sossen B, du Toit E, Kerkhoff AD, Schutz C, Ivanova Reipold E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):852–61.

Infecció tuberculosa en nens “Visiting Friends and Relatives” que viatgen a països amb una elevada incidència de TB

Antoni Soriano-Arandes¹, Àngels Orcau², Maria Espiau¹, Antoni Noguera-Julian³, Joan Caylà⁴, Tomàs Pérez-Porcuna⁵ en representació del grup de recerca de Tuberculosi Pediàtrica de Catalunya*

¹Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona. ²Servei d’Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona. ³Unitat de Malalties Infeccioses, Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona). ⁴Fundació de la Unitat de Investigació en Tuberculosi de Barcelona (fuiTB), Barcelona. ⁵Servei de Pediatria, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa (Barcelona).

*Raisa Morales-Martínez, José Santos, Jordi Gómez i Prat (Centre de Salut Internacional i Malalties Transmissibles Drassanes-Vall d’Hebron, PROSICS, Hospital Universitari Vall d’Hebron); M^a Teresa Tórtola (Hospital Universitari Vall d’Hebron); Emma Padilla (Microbiologia CATLAB); Neus Rius, Maria Teresa Pascual (Hospital Universitari Sant Joan de Reus); Marta Urgellés, Mónica García, Adriana Giuliano, Beatriz Lorenzo, Noemi Magro, Gemma Jimenez Llòdser (Servei Pediatria, Atenció Primària, Mútua de Terrassa); Andrea Papaleo, (Equip d’Atenció Primària Sant Pere de Reus); Lorena Bravitz (CAP Cambrils, Tarragona) Dolors Riera (Línia Pediàtrica Drassanes, SAP Litoral Esquerra, Barcelona); Mónica Marco, Mercè Pons (CAP Maragall, SAP Dreta, Barcelona); Alessandra Queiroga, Victoria Mailen (Unitat de Suport a la Recerca Terres de l’Ebre, Institut Universitari d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Tortosa); Eva Morros (Línia Pediàtrica CAP Magoria, Barcelona), Andrea Martín-Nalda (Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona); Àngels Naranjo, Eulàlia Sigró (ABS Montblanc, Tarragona); M^a Àngels Rifà, Eva Serra, Maria Teresa Riera, Elisabet Solà, Ampar García Gallego, Roser Arnau, Maria Eril, Montserrat Sánchez, Eulàlia Farrés, Ariana Rufach, Montserrat Comas, Núria Vilardell, Assumpta Arumí, Judith Planella, Isabel Llagostera, Anna Ramos, Sílvia Burgaya, Esperança Macià, Natàlia Sàbat (SAP Osona, Barcelona); Anna Vilamala (Servei de Microbiologia, Hospital General de Vic, Barcelona)

Correspondència:

Antoni Soriano-Arandes

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

Introducció

Al juliol de 2015 es va presentar la nova guia de consens “Recomanacions per a la prevenció i el control de la tuberculosi pediàtrica a Catalunya” en la qual s’indicava la realització d’una prova de tuberculina (PT) a tots els nens i nenes, sobretot als menors de 5 anys d’edat, que tornessin de països amb una incidència de tuberculosi (TB) de com a mínim 3 vegades (>50 casos per cada 100.000 habitants) la incidència de TB a Catalunya¹.

Encara que la majoria dels casos de TB pediàtrica registrats a Catalunya a l’any 2017 corresponen a nens autòctons (87,7%),

els fills de famílies d’immigrants representen >50% del total de casos declarats². Molts d’ells són nens nascuts al nostre país o a l’estranger que visiten les seves famílies d’origen, que viuen en països de major incidència de TB que la nostra, i es defineixen com a “Visiting Friends and Relatives” (VFRs)³. Els objectius d’aquest estudi van ser estimar la taxa d’infecció TB latent (ILTB) recent, adquirida durant el viatge, en nens i nenes que són viatgers VFRs. També volíem determinar quins factors podien estar associats als resultats positius de PT i tests d’alliberació d’interferon gamma (IGRAs) en aquesta població i veure si hi havia factors de discordança entre els resultats de PT i IGRAs.

Mètodes

Estudi prospectiu observacional multicèntric a Catalunya d'una cohort de nens menors de 15 anys que viatgen com a VFRs a països d'elevada incidència TB durant el període 2016-2019. Es va definir com a VFR a aquell nen o nena menor de 15 anys d'edat, nascut al territori estatal o fora d'ell, que té un dels seus progenitors originari d'un país d'elevada incidència per TB (>50 casos de TB/100.000 habitants) i que realitza una estada de més de 21 dies al país o regió de la seva família estrangera. Es va descartar la ILTB amb una PT pre-viatge. Es va considerar ITBL incident quan el participant tenia una prova immunològica, IGRA (QuantiFERON-TB Gold PLUS® [QFT]) o PT, positiva després del viatge.

Resultats

Es van identificar 773 possibles participants per a l'estudi en 23 centres de diferent nivell assistencial, dels quals 746 (96,5%) van ser inclosos (Figura 1).

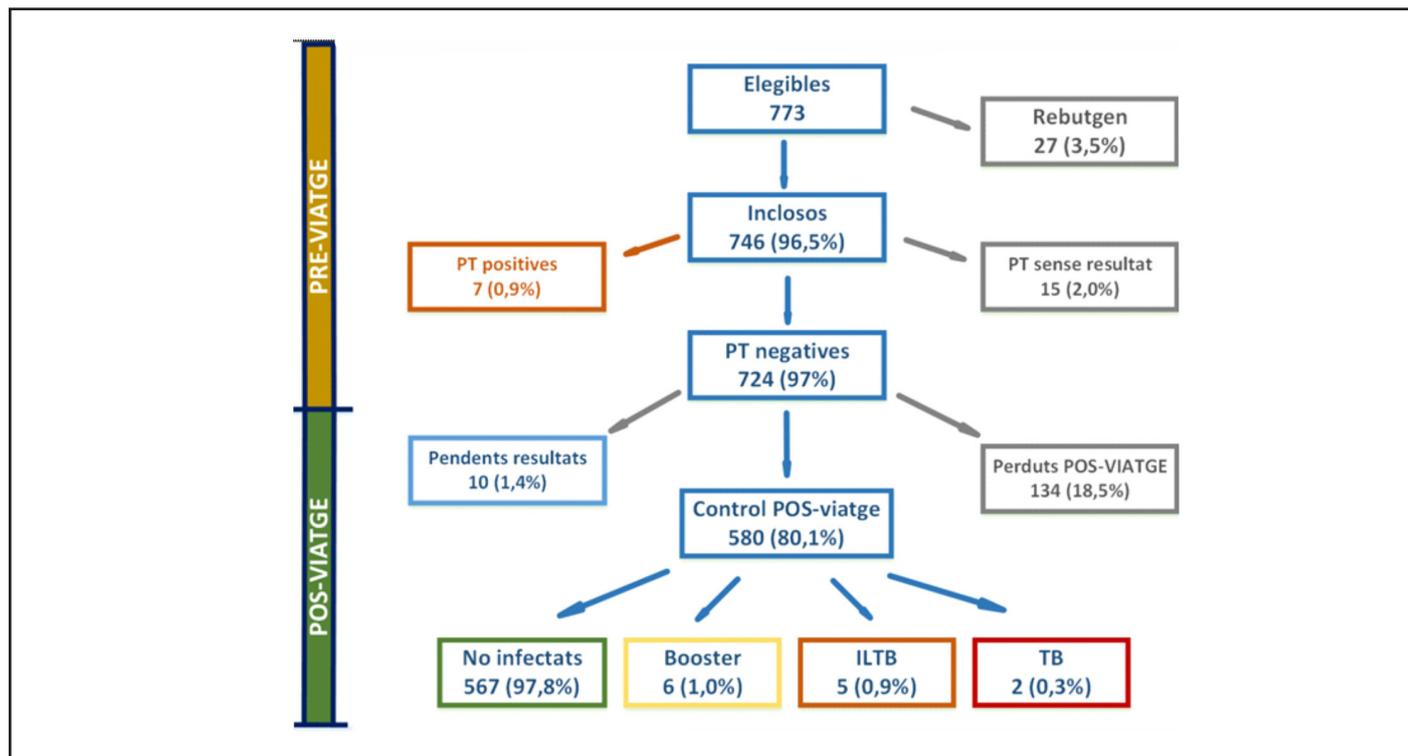
L'edat mediana [RIC] dels participants abans del viatge era de 6,5 [3,3-9,6] anys, i el 50,1% eren de sexe masculí. Encara que la majoria dels nens eren autòctons (89,7%), prop de la meitat

(45,2%) eren fills de mares originàries del Marroc, i un 10,4% fills de mare de Pakistan. Els principals països de destí dels nens van ser el Marroc (46,1%), Pakistan (10,9%), Bolívia (6,2%) i l'Índia (5,3%). Només el 6,4% estaven vacunats amb BCG.

Finalment, 590 nens van ser visitats després del viatge, que són el 81,5% dels que tenien enregistrada la PT abans del viatge. La durada mitjana [RIC] del viatge va ser de 31 [17-54] dies. La mitjana [RIC] de convivents al domicili durant l'estada al país visitat va ser de 7 [6-9] convivents. La PT es va realitzar a una mitjana [IQR] de 99 [74-110] dies després de tornar del viatge.

Després del viatge es recolliren dades completes de 580 nens, dels quals en 567 la PT no es va modificar amb resultat negatiu de 0mm. Es detectaren 13 conversions de la PT (> 5mm) i un cas sense conversió però amb QFT positiu (valor de 0,87 UI/mL). Sis de les conversions de la PT es van considerar com a fenomen "booster" donat que estaven vacunats de BCG i tenien un QFT negatiu. Finalment, es va arribar al diagnòstic d'ILTB en 5 casos (4 amb PT+QFT- i un amb PT-QFT+) i al diagnòstic de TB activa en 2 casos (PT+QFT-), representant una prevalença d'ILTB/TB del 1,2% (IC95% 0,2-2,1). La taxa d'incidència per ILTB/TB, si considerem PT>5mm, va ser de 7,9 casos (IC95%: 3,2-16,2) per cada 100 persones-any, o de 5,6 casos (IC95% 1,8-13,0) per cada 100 persones-any si considerem PT>10mm.

Figura 1. Diagrama de flux dels participants a l'estudi.



PT: prova de tuberculina; ILTB: infecció latent tuberculosa; TB: tuberculosi.

Conclusions

Els nens VFR que visiten països d'alta prevalença de TB tenen un risc superior a l'esperat de patir ILTB o TB, essent la taxa d'incidència propera als 8 casos per cada 100 nens que fan un any d'estada a un país d'elevada incidència.

Aquest estudi aporta resultats molt importants per incloure als nens i nenes VFR que viuen a Catalunya com a població diana pel cribratge d'ILTB a la tornada del viatge.

Bibliografia

1. Recomanacions per a la prevenció i el control tuberculosi pediàtrica a Catalunya.pdf. http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/tuberculosi/documents/arxiu/tuberculosi_pediàtrica.pdf
2. http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/T/tuberculosi/documents_prof/arxiu/informe_anual_tuberculosi_2017.pdf
3. Leder K, Tong S, Weld L, *et al.* Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(9):1185-93.

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Presentación: **Joan. A. Caylà.** *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.*

IKIGAI: la saviesa dels centenaris japonesos per a una vida llarga i feliç

Francesc Miralles

Periodista de El País.

Correspondència:

Francesc Miralles

E-mail: info@francescmiralles.com

Quina relació hi ha entre la motivació i l'envelliment? Es pot arribar fins als 100 anys portant una existència activa i optimista? Els ancians de Ōgimi, el poble d'Okinawa que té el rècord Guinness Mundial de Longevitat, demostren que sí. Les seves lliçons de vida ens ensenyen:

- La importància de tenir un propòsit a la vida.
- El cultiu de l'amistat com a poderós factor *antiaging*.
- Com dur una vida equilibrada buscant l'harmonia entre cos, ment i esperit.

- El secret dels *late bloomers*: perquè el talent pot emergir i desenvolupar-se a qualsevol edat.
- La filosofia okinawesa del perdó com a font de vitalitat.

Francesc Miralles, coautor del llibre traduït a 56 idiomes sobre l'art de viure dels centenaris d'Okinawa, explicarà a la seva xerrada el seu viatge a aquesta illa del sud de Japó, el treball de camp que van fer en el poble i quins són els secrets dels seus habitants per ser els més longeus del món.

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

Editoriales

Enfermedades Emergentes suele solicitar las editoriales, pero los autores también pueden proponerlas. El texto deberá tener entre 1.500 y 2.000 palabras y un máximo de 15 referencias, sin tablas ni figuras y como máximo deberán firmarlo 2 autores.

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.

Casos clínicos

Presentación de casos de interés como patologías emergentes. Máximo 2000 palabras, más 10-15 referencias bibliográficas y un máximo de 3 figuras o tablas o fotografías y 6 autores. Resumen con un máximo de 200 palabras.

Cartas al Director

Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En

este último caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

Revisiones históricas

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

Información

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

Presentación de manuscritos

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

Primera página

Debe contener:

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

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

Texto

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

Originales

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

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

Libros y otras monografías

4. Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
5. Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.

6. Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ, Van Rooyen CE/eds. *Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences* – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.

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

Figuras y tablas

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

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

Aceptación de manuscritos

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

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

Cesión de derechos de explotación

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

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

X Jornada de

ENFERMEDADES EMERGENTES

10 de junio de 2020
de 9 a 15 horas

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

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)

Confirmar asistencia a: secretaria@uitb.cat

Idiomas: castellano y catalán

Inscripción
Gratuita

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



Dia Mundial de la Tuberculosi

UNITE TO → END TB

Barcelona, 18 de març de 2020

