

# enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 18 NÚMERO 1 / 2019 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

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

## Editorial

### Reticencia y rechazo ante la vacunación: un riesgo emergente

Luis Urbiztondo, Eva Borràs

## Original

### Risk factors of sporadic of *Salmonella* and *Salmonella* Typhimurium infections in Castellon (Spain): a matched case-control study

Alberto Arnedo-Pena, Iraya Vivas-Fornas, Noemi Meseguer-Ferrer, María Dolores Tirado-Balaguer, Alberto Yagüe-Muñoz, Silvia Herrera-León, Laura Herrera-León, Susana Sabater-Vidal, María Angeles Romeu-García, Ana Vizcaino-Batlles, Juan Bautista Bellido-Blasco, Rosario Moreno-Muñoz

## Revisiones

### Actualización en la enfermedad meningocócica

Virginia Pomar, Pere Domingo

### Uso de nanopartículas magnéticas y un biosensor para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes y tropicales desatendidas

Anaximandro Gómez-Velasco, Jorge L. León-Cortés, Cristina Gordillo-Marroquín, Héctor Javier Sánchez-Pérez, Evangelyn C. Alocilja, Sergio G. Muñoz-Jiménez, A. Bencomo-Alerm, Natán Enríquez-Ríos, Letisia Jonapá-Gómez, Adriana Gómez-Bustamante

## Nota clínica

### Un diagnóstico bajo el árbol

Jaime E. Ollé Goig

## 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](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

## Dirección

Joan A. Caylà  
Andrés Marco

## Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

## Comité de Redacción

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

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

# SUMARIO

## Editorial

### **Reticencia y rechazo ante la vacunación: un riesgo emergente** ***Vaccine hesitancy and refusal: an emerging risk***

Luis Urbiztondo, Eva Borràs ..... 3

## Original

### **Risk factors of sporadic of *Salmonella* and *Salmonella* Typhimurium infections in Castellon (Spain): a matched case-control study**

### ***Factores de riesgo de infecciones esporádicas por *Salmonella* y *Salmonella* Typhimurium en Castellón (España): un estudio caso-control apareado***

Alberto Arnedo-Pena, Iraya Vivas-Fornas, Noemi Meseguer-Ferrer, María Dolores Tirado-Balaguer, Alberto Yagüe-Muñoz, Silvia Herrera-León, Laura Herrera-León, Susana Sabater-Vidal, María Angeles Romeu-García, Ana Vizcaino-Batlles, Juan Bautista Bellido-Blasco, Rosario Moreno-Muñoz ..... 7

## Revisiones

### **Actualización en la enfermedad meningocócica** ***Update on meningococcal disease***

Virginia Pomar, Pere Domingo ..... 17

### **Uso de nanopartículas magnéticas y un biosensor para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes y tropicales desatendidas**

### ***Use of magnetic nanoparticles and a biosensor for the diagnosis and monitoring of emergent, re-emergent and neglected tropical infectious diseases***

Anaximandro Gómez-Velasco, Jorge L. León-Cortés, Cristina Gordillo-Marroquín, Héctor Javier Sánchez-Pérez, Evangelyn C. Alocilja, Sergio G. Muñoz-Jiménez, A. Bencomo-Alerm, Natán Enríquez-Ríos, Letisia Jonapá-Gómez, Adriana Gómez-Bustamante ..... 23

## Nota clínica

### **Un diagnóstico bajo el árbol** ***A diagnosis under the tree***

Jaime E. Ollé Goig ..... 32

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

**Resúmenes de ponencias. *Abstracts of the presentations*** ..... 35

**Normas de publicación** ..... 56

# Reticencia y rechazo ante la vacunación: un riesgo emergente

## Vaccine hesitancy and refusal: an emerging risk

Luis Urbiztondo<sup>1</sup>, Eva Borràs<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de vacunaciones. Agencia de Salud Pública de Cataluña. Generalitat de Catalunya, Barcelona.

<sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Entre los contenidos habituales de esta revista destacan las enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global. Conseguir vacunas eficaces contra algunas de estas enfermedades es a la vez un desafío y una esperanza para poder controlarlas. En los últimos años, la emergencia de enfermedades como el MERS por coronavirus, el Zika o los diversos brotes de Ébola, han impulsado y supuesto un reto para buscar nuevos enfoques tanto en el desarrollo de vacunas como en el diseño de los ensayos clínicos para evaluar las vacunas candidatas y poder disponer de ellas en periodos de tiempo razonables, esto se ha puesto de manifiesto claramente en la utilización de las vacunas para el control de los últimos brotes de Ébola<sup>1,2</sup>.

Mientras continuamos soñando con tener vacunas contra el VIH tanto preventivas como terapéuticas, o vacunas antigripales universales que proporcionen protección contra las variaciones estacionales o posibles pandemias de gripe, hemos observado la reemergencia de enfermedades que dábamos por controladas como la tos ferina o el sarampión<sup>3</sup>. En el caso de la tos ferina, la limitación de la propia vacuna para proporcionar inmunidad de larga duración es uno de los motivos del problema<sup>4</sup>, pero para el sarampión se dispone de una vacuna muy eficaz y, aunque se producen fallos vacunales por uso de vacunas mal conservadas<sup>5</sup>, la disminución de las coberturas es lo que explica la actual reemergencia en Europa y en países donde llegó a estar eliminada la enfermedad. Después de no haber registrado un solo caso desde los años ochenta, en 2015 nos impactó la muerte por difteria de un niño no vacunado<sup>6</sup>. Aunque este último sea un caso aislado, también pone de manifiesto un hecho al que debemos

enfrentarnos: algunas personas piensan que no vacunarse, o no vacunar a sus hijos, es mejor que hacerlo<sup>7</sup>. Si la reticencia y el rechazo subsiguiente a la vacunación afecta las coberturas de vacunación, haciendo que se sitúen por debajo del nivel crítico necesario para mantener la inmunidad de grupo, la aparición de brotes y el aumento de la incidencia de estas enfermedades es inevitable<sup>8</sup>. La confianza en los programas de vacunación es crucial para mantener la cobertura por encima de estos niveles<sup>9</sup>.

En un reciente editorial de la revista Vacunas se recuerda que los movimientos antivacunas surgieron de manera casi inmediata tras la aparición de las vacunas<sup>10</sup>. Los niveles de seguridad exigidos a las vacunas no tenían nada que ver con los actuales, lo que sin duda producía rechazo por temor a los efectos adversos. En la actualidad el miedo a las vacunas prevalece como un motivo de no vacunación debido a un hecho paradójico: las enfermedades que evitan no se perciben como un riesgo al haber disminuido drásticamente o desaparecido en algunos territorios (gracias a las vacunas). Por el contrario, se considera que las vacunas son innecesarias, que su uso obedece únicamente a los intereses económicos de las industrias farmacéuticas, e incluso son peligrosas.

Aunque siempre han existido movimientos antivacunas, estos eran minoritarios y tenían poca repercusión sobre el conjunto de la sociedad. Un cambio sustancial entre los movimientos en contra de las vacunas actuales y los del pasado es su capacidad de difusión de la información, mayoritariamente por internet a raíz de la aparición de las redes sociales, con un efecto mediático no despreciable y la dificultad de la población para poder evaluar la credibilidad de las fuentes o la relevancia de la información<sup>11</sup>.

En 2017 se proponía en esta revista que la actitud antivacunas fuera considerada una enfermedad social emergente y, como tal, estudiada con rigor científico para poder abordar su tratamiento y prevención<sup>12</sup>. Aunque explícitamente esta consideración no se ha establecido, se ha asumido de forma tácita y en la actualidad disponemos de herramientas que permiten hacer un diagnóstico de la situación y proponer estrategias para abordarlo<sup>13,14</sup>. En marzo de 2012, el Grupo de trabajo del SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on immunization*) sobre reticencia ante la vacunación (*SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy*) de la OMS se propuso definir el término “*vaccine hesitancy*”, hacer un mapa de sus determinantes y desarrollar herramientas para medir la reticencia ante las vacunas en entornos donde cada vez es más evidente, con el objetivo de caracterizar la naturaleza y magnitud de los problemas, desarrollar estrategias y políticas apropiadas para abordar las inquietudes expresadas y mantener la confianza en la vacunación<sup>13</sup>. El Grupo de trabajo se refiere a la reticencia vacunal como el retraso en la aceptación o el rechazo de la vacunación a pesar de su disponibilidad. La reticencia es un fenómeno complejo y específico de cada contexto, varía con el tiempo, geográficamente y según las vacunas. La reticencia a las vacunas depende de la percepción del riesgo de las enfermedades evitables mediante vacunación y de la satisfacción respecto a las vacunas y los programas de vacunación. Está determinada por aspectos como la aceptación (*complacency*), la accesibilidad (*convenience*) y la confianza (*confidence*)<sup>15</sup>. Si bien la aceptación y la accesibilidad se relacionan con el riesgo percibido de la enfermedad y la facilidad con la que se pueden recibir a los servicios de vacunas, la confianza depende de la creencia en la efectividad y seguridad de las vacunas y en el sistema sanitario que las brinda.

Según una encuesta realizada por el Colegio de Médicos de Barcelona el año 2017, el 79% de los médicos manifiesta que atiende pacientes reticentes a la vacunación, aunque el rechazo total se estima inferior al 3%, el rechazo o la demora para algunas vacunas es bastante frecuente y puede afectar hasta el 15% de la población<sup>11</sup>. El mes de octubre de 2018 se publicó un Informe para la Comisión Europea sobre el estado de la confianza en la vacunación en la Unión Europea (UE) que evalúa la confianza en las vacunas por parte de la población en los 28 estados miembros de la EU y entre los médicos generales en diez estados miembros de la EU<sup>9</sup>. En este estudio se constata que, en general, las percepciones de la población sobre las vacunas son en gran medida positivas, sin embargo, existen grandes variaciones en la percepción sobre la importancia, la seguridad y la eficacia de las vacunas entre los países estudiados. Portugal es el país que más confía en las vacunas y Francia, Letonia, Bulgaria, Polonia y Eslovaquia los que menos. Hay una mejora de la confianza

respecto a 2015 en Francia, Grecia e Italia, Eslovenia, España, Holanda y Reino Unido. El nivel de confianza de los médicos es, en general, elevado y mejor que el de la población. Se observa una correlación entre la confianza de los médicos y el nivel de confianza de la población, cuando se incrementa el nivel de confianza de los médicos en las vacunas, también mejora el de la población general. En España, los niveles de confianza de la población son altos en todos los aspectos explorados y se sitúan entre los mejores de Europa (entre el 2.º y 6.º lugar del conjunto de los 28 países)<sup>9</sup>.

Las coberturas de vacunación en España son muy buenas y el porcentaje de población que se opone radicalmente a la vacunación muy pequeño. No obstante, como afirma la Profesora Heidi Larson, Directora del Vaccine Confidence Project, “*la confianza en las vacunas es dinámica y volátil y debe ser vigilada de cerca, especialmente teniendo en cuenta los riesgos para la salud pública de la reticencia y rechazo a la vacunación*”<sup>9</sup>. Para mantener la confianza de la población en la vacunación, las elevadas coberturas y el impacto sobre la epidemiología de las enfermedades que hemos alcanzado, es imprescindible no bajar la guardia. Es necesario profundizar en nuestro conocimiento de la situación, cuantificar los rechazos a la vacunación y conocer su distribución en el territorio para poder elaborar mapas de riesgo. Hay que plantear y prever estrategias para poder responder a situaciones críticas motivadas por la reticencia y el rechazo a la vacunación. Por ejemplo, aunque consideramos adecuado que la vacunación no sea obligatoria, es necesario conocer la situación vacunal de los alumnos en los centros escolares ya que las repercusiones de estar, o no estar, vacunado no son solo individuales. Deben estar claras las situaciones, como puede ser un brote de sarampión, en que los alumnos no vacunados no puedan asistir a clase. Además, hay alumnos con ciertas patologías para los que las enfermedades prevenibles con vacunas representan un gran riesgo (que en muchos casos no pueden ser vacunados por razones médicas) para los que es fundamental que la cobertura vacunal de sus compañeros no baje del umbral que garantiza suficiente inmunidad de grupo. Actualmente se solicita el estado vacunal para matricularse en los centros educativos, pero además los padres que optan por no vacunar a sus hijos deberían ser informados de los riesgos y la responsabilidad que implica su decisión y aceptarlos de forma explícita. Los sanitarios responsables de ejecutar los programas preventivos en la escuela han de monitorizar la cobertura de vacunación en las aulas e incluir el seguimiento de los niños no vacunados y realizar actuaciones con el objetivo de revertir esta situación.

Aunque el Barómetro Sanitario 2016 indica que en España el 16,9% de las personas encuestadas no sabe y el 8,2 está de acuer-

do con la afirmación que las vacunas “conllevan más riesgos que beneficios” y un 11,5% considera mejor “pasar la enfermedad de forma natural”, el 89,6% está de acuerdo en que “son eficaces para prevenir enfermedades” y el 88,8% con que “es importante recibir todas las dosis de cada vacuna para estar protegido/a”<sup>16</sup>, además, en 2017 el porcentaje de niños primovacunados en el primer año de vida fue del 97,5%<sup>17</sup>. Nuestro país tiene algunas características que pueden explicar, al menos en parte, la situación favorable a las vacunas de la que disfrutamos; El sistema sanitario público garantiza el acceso universal a las vacunas de forma gratuita y equitativa, con programas de vacunación similares en todas las Comunidades Autónomas (CCAA). Los servicios de atención primaria disponen de atención pediátrica, con programas de control del niño sano que incluyen la vacunación sistemática. La labor de pediatras y enfermeras de pediatría es fundamental ante las actitudes reticentes a la vacunación, ya que están en primera línea en contacto con las familias, resuelven las dudas de los padres y explican la importancia de la vacunación. No se rechaza a los padres reticentes consiguiendo que la mayoría opten por vacunar a sus hijos y que otros acepten algunas vacunas y se mantenga la adherencia para no impedir que puedan ser vacunados más adelante de las restantes. Aunque la vacunación de los adultos no alcanza las coberturas conseguidas en la infancia, recientemente se ha producido un avance que permite ser optimistas, al haberse aprobado por Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud unas recomendaciones consensuadas por las CCAA y el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social que amplían los calendarios de vacunación sistemáticos a la edad adulta y homogenizan las indicaciones de vacunación para grupos de riesgo, que recogían las comunidades autónomas de forma heterogénea<sup>18,19</sup>. Además, en los últimos años, también se puede apreciar una actitud crítica por parte de los periodistas responsables de información científica frente a los grupos antivacunas y las creencias sin base científica que promueven esta tendencia. A esto cabe añadir el plan emprendido por el gobierno del estado en contra de las terapias no validadas científicamente<sup>20,21</sup>.

En relación con este último aspecto, probablemente uno de los problemas más importantes de la sociedad actual es la proliferación de la pseudociencia, que ha se ha insertado en el sistema económico-social y utiliza sus herramientas comunicativas para publicitarse, lo que comporta un fraude con propósito de lucro, pero, además, desvirtúa la ciencia y causa un embrutecimiento y retroceso cultural<sup>22</sup>. Minimizar los riesgos de la pseudociencia es una tarea que incumbe, pero sobrepasa las competencias del sistema sanitario y que ha de ser abordada por el conjunto de la sociedad, con un papel destacado de los medios de comunicación. La divulgación científica, que tiene como objetivo principal

rebajar la brecha intelectual entre conocimiento especializado y conocimiento popular es la herramienta más potente para este cometido. En contra de lo que postulan los movimientos antivacunas, es necesario informar sobre los beneficios que proporcionan las vacunas a nivel individual y colectivo, considerar la vacunación como parte de una conducta de vida saludable y el acceso a ésta un derecho fundamental de todos los niños.

Un aspecto que merece mayor investigación es el estudio de los pensamientos y sentimientos que tienen las personas que se vacunan, o vacunan a sus hijos, y los procesos sociales que conducen a la vacunación. Tampoco han sido foco de investigación los activistas provacunación ya que, al contrario que los antivacunas, su aparición es reciente<sup>23</sup>. En general, los defensores de la vacunación han sido la administración sanitaria, los proveedores de salud y los científicos, pero recientemente han aparecido activistas de la vacunación, por ejemplo, grupos de ciudadanos que se reúnen en las redes sociales para contrarrestar la presencia de activistas antivacunas y padres afectados por la pérdida o enfermedad de un niño a causa de una enfermedad prevenible por vacunación que se convierten en activistas organizados.

Abordar las causas de la reticencia a la vacunación y las barreras para la aceptación de la vacuna es una tarea compleja que requiere detección, diagnóstico e intervención adaptada a la situación concreta, ya que no existe una estrategia simple que pueda servir en todas las circunstancias. Pero también es necesario apoyar activamente a las personas que aceptan la vacunación; demostrar que su decisión es valiosa e importante, no solo para ellos y sus familias sino también para la comunidad. El conocimiento de los factores que favorecen la vacunación puede ser muy importante para anclar esta conducta y desarrollar la capacidad de recuperación de la aceptación de la vacuna especialmente en situaciones de crisis confianza que pueden conducir a inestabilidad con disminución brusca de las coberturas<sup>24,25</sup>.

Finalmente, otro reto de los programas de vacunación es aumentar la transparencia y fomentar la participación de la población en las decisiones de vacunación. Se debe de explicar mejor a los ciudadanos como y porque se deciden las estrategias de vacunación y proporcionar información para que, como ya se hace en las decisiones individuales de salud, puedan compartir la política vacunal del país.

## Bibliografía

1. Maslow JN. Vaccine development for emerging virulent infectious diseases. *Vaccine*. 2017;35:5437-43.
2. Maslow JN. Vaccines for emerging infectious diseases: Lessons from MERS coronavirus and Zika virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(12):2918-30.



3. Garcés-Sánchez M, Renales-Toboso M, Bóveda-García M, Díez-Domingo J. Measles, mumps, and rubella vaccine. Resurgence of measles in Europe. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):673-8.
4. Cherry JD. Epidemic Pertussis and Acellular Pertussis Vaccine Failure in the 21st Century. *Pediatrics*. 2015;135(6):1130-2.
5. Poland GA, Jacobson RM. The re-emergence of measles in developed countries: time to develop the next-generation measles vaccines?. *Vaccine*. 2012;30(2):103-4.
6. Jané M, Vidal MJ, Camps N, Campins M, Martínez A, Balcells J, et al. A case of respiratory toxigenic diphtheria: contact tracing results and considerations following a 30-year disease-free interval, Catalonia, Spain, 2015. *Euro Surveill*. 2018;23(13)
7. Porat T, Garaizar P, Ferrero M, Jones H, Ashworth M, Vadillo MA. Content and source analysis of popular tweets following a recent case of diphtheria in Spain. *Eur J Public Health*. 2018. doi: 10.1093/eurpub/cky144. [Epub ahead of print].
8. Vaqué Rafart J. Inmunidad colectiva o de grupo. *Vacunas*. 2001;2(1):22-9.
9. Larson H, de Figueiredo A, Karafillakis E, Rawal M. State of vaccine confidence in the EU 2018. European Union; 2018. Disponible en: [http://www.vaccineconfidence.org/wp-content/uploads/2018/10/EU\\_state\\_of\\_vaccine\\_confidence\\_2018.pdf](http://www.vaccineconfidence.org/wp-content/uploads/2018/10/EU_state_of_vaccine_confidence_2018.pdf)
10. Salleras L. Movimientos antivacunas: una llamada a la acción. *Vacunas*. 2018;19:1-3.
11. Col·legi oficial de Metges de Barcelona. Quadern 36: Vacunes. Importància i impacte sanitari de les immunitzacions; 2018. Disponible en: [https://www.comb.cat/cat/actualitat/publicacions/bonapraxi/bona\\_praxi\\_36\\_vacunes.pdf](https://www.comb.cat/cat/actualitat/publicacions/bonapraxi/bona_praxi_36_vacunes.pdf)
12. Bello J. La actitud antivacuna como enfermedad emergente, la responsabilidad de la administración y la asistencia primaria de pediatría. *Rev Enf Emerg*. 2017;16(2):76-80.
13. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine*. 2015;33:4165-75.
14. Eskola J, Duclos P, Schuster M, MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. How to deal with vaccine hesitancy? *Vaccine*. 2015;33:4215-7.
15. World Health Organization. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy 2014; November 2014. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/vaccine\\_hesitancy/en/](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en/)
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Investigaciones Sociológicas, Barómetro Sanitario 2016. Estudio nº 8816; 2016.
17. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid: MSCBS; [citado 25 feb 2019]. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
18. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)
19. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)
20. Gobierno de España (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades). Plan para la protección de la salud frente a las pseudoterapias [Nota de prensa]; 2018. Disponible en: [http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/Paginas/2018/141118ps\\_eudociencia.aspx?qfr=2](http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/Paginas/2018/141118ps_eudociencia.aspx?qfr=2)
21. Gobierno de España (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades). Plan para la protección de la salud frente a las pseudoterapias; 2018. Disponible en: [http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/Documents/141118PlanProteccionC3%B3n\\_pseudoterapias.pdf](http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/Documents/141118PlanProteccionC3%B3n_pseudoterapias.pdf)
22. Alonso F, Cortiñas S. La pseudociencia y el poder de los medios. *Historia y Comunicación Social*. 2014;19:93-103.
23. Brewer N, Chapman GB, Rothman AJ, Leask J, Kempe A. Increasing Vaccination: Putting Psychological Science Into Action. *Psychol Sci Public Interest*. 2017;18(3):149-207.
24. Butler R. Vaccine Demand: Hesitancy and Acceptance in the European Region. En: International Association of Immunization Managers Joint Regional Meeting; 1-2 Febrero, 2017, Madrid: Programme Manager Vaccine-preventable Diseases and Immunization programme WHO Regional Office for Europe.
25. MacDonald NE, Butler R, Dub E. Addressing barriers to vaccine acceptance: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(1):218-24.



# Risk factors of sporadic of *Salmonella* and *Salmonella* Typhimurium infections in Castellon (Spain): a matched case-control study

Alberto Arnedo-Pena<sup>1,3,7</sup>, Iraya Vivas-Fornas<sup>2</sup>, Noemi Meseguer-Ferrer<sup>3</sup>, María Dolores Tirado-Balaguer<sup>4</sup>, Alberto Yagüe-Muñoz<sup>5</sup>, Silvia Herrera-León<sup>6</sup>, Laura Herrera-León<sup>6,7</sup>, Susana Sabater-Vidal<sup>3</sup>, María Angeles Romeu-García<sup>3</sup>, Ana Vizcaino-Batlles<sup>3</sup>, Juan Bautista Bellido-Blasco<sup>3,7</sup>, Rosario Moreno-Muñoz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Health Science Department. Public University Navarra. Pamplona. Spain. <sup>2</sup>Surgery Service. Hospital General. Castellón. Spain. <sup>3</sup>Epidemiology Division. Public Health Center. Castellón. Spain. <sup>4</sup>Microbiology Laboratory Hospital General Castellón. Spain. <sup>5</sup>Microbiology Laboratory. Hospital La Plana-Vila-real. Spain. <sup>6</sup>Centro Nacional Microbiología. Majadahonda (Madrid). Spain. <sup>7</sup>CIBER-Salud Pública Epidemiología. Barcelona. Spain.

## Summary

**Background:** The objective of this study was to investigate the risk factors of sporadic *Salmonella* (SA) and *S. Typhimurium* (ST) infections to make appropriate recommendations to prevent these diseases.

**Methods:** From September 2014 to August 2015, a population-based matched (age and gender) case-control (1:2) study was carried out by the epidemiologic division of the Public Health Center of Castellon (Spain). Cases were defined as patients with positive SA and ST cultures that had been isolated from feces and reported by the microbiology laboratories of the Castellon Hospital General and Vila-real Hospital La Plana (Spain). *Salmonella* serotype was identified in the National Centre of Microbiology (Madrid, Spain).

**Results:** We reported a total number of 327 SA cases. After excluding SA infections from outbreaks, we studied 212 cases among which 148 were ST infections. A total of 424 matched controls were included in the study. The 49.5% of cases were children <5 years old. Common risk factors associated with SA and ST infections were consumption of pork products and dried pork sausages, contact with diarrhea patients, and mammals at home. Veal and turkey meat consumption was protective. Interestingly, we observed that the higher the intake of pork products, the greater the risk of case's hospitalization.

**Conclusions:** SA infections mostly affected young children and ST infections were associated with the consumption of pork products.

## Key words:

*Salmonella* Infection.  
*Salmonella* Typhimurium.  
Case-control. Risk factors.  
Swine. Child.

## Factores de riesgo de infecciones esporádicas por *Salmonella* y *Salmonella* Typhimurium en Castellón (España): un estudio caso-control apareado

## Resumen

**Introducción:** El objetivo fue investigar factores de riesgo de infecciones esporádicas por *Salmonella* (SA) y *Salmonella* Typhimurium (ST) para realizar recomendaciones preventivas de estas enfermedades.

**Métodos:** Desde septiembre del 2014 hasta agosto de 2015, la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón llevó a cabo un estudio caso-control apareado (1:2) por edad y género. Los casos fueron pacientes con coprocultivos positivos a SA y ST, notificados por los Laboratorios de Microbiología de los Hospitales General de Castellón y La Plana de Vila-real. El serotipo de las *Salmonellas* fue identificado en el Centro Nacional de Microbiología (Madrid).

**Resultados:** Se notificaron 327 casos de infecciones por SA, y se estudiaron 212 casos, de ellos fueron 148 infecciones por ST y 424 controles. Se excluyeron infecciones SA ocurridas en brotes. El 49.5% de los casos eran niños menores de 5 años. Los factores de riesgos fueron consumo de productos porcinos, longanizas secas de cerdo, contacto con pacientes con diarrea, y presencia de algún mamífero en el hogar. El consumo de ternera y pavo fue protector. Se observó más riesgo de hospitalización a mayor consumo de productos porcinos.

**Conclusiones:** Las infecciones por SA afectaron principalmente a niños pequeños, y las infecciones por ST se asociaron al consumo de productos porcinos.

## Palabras clave:

*Salmonella* Infección. *Salmonella* Typhimurium. Caso-control. Factores riesgo. Cerdo. Niños.

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

## Introduction

*Salmonella* Typhimurium (ST) and *Salmonella* Enteritidis (SE) are the most frequent etiologic agents of *Salmonella* infections (SA) in some countries<sup>1</sup>, including Spain. In this country, ST has a higher incidence than SE<sup>2</sup> and the cost of these infections to society is high<sup>3</sup>. While SE infections and foodborne outbreaks have been well documented and frequently related to chicken eggs consumption<sup>4</sup>, ST serotype has a great variety of animal reservoirs and it is commonly presented as sporadic cases where the source of infection is usually unknown<sup>5</sup>. However, recent studies indicate that the main risk factor of ST and its monophasic variant in Europe is pork products consumption<sup>6</sup>.

In Spain, investigations into recent foodborne outbreaks caused by monophasic ST found that the consumption of pork products was associated with the infection<sup>7-9</sup>. Nevertheless, few studies have been conducted on sporadic salmonellosis to assess the source of the infection<sup>10</sup>.

The objective of this study was to find the factors associated with the incidence of sporadic SA and ST infections in Castellon to propose appropriate control and prevention measures.

## Materials and methods

A population-based matched case-control study was carried out by the Epidemiology Division (ED) of the Public Health Center in Castellon (Spain) from September 2014 to August 2015. The cases were positive *Salmonella* culture isolated from feces by the Microbiology Laboratories of Hospital General of Castellon (HGC) and Hospital La Plana-Vila-real (HPV) and serotyped at the National Centre of Microbiology (NCM) at Majadahonda (Madrid). SA patients associated with outbreaks were excluded, as were those isolated from blood, urine, and skin abscesses. For each case, two controls (1:2) matched by age (one year) and gender were obtained. Two age groups were considered for ST, 0-4 years old and 5 years and over.

When the ED received a positive *Salmonella* culture, the physician, who had attended the patient and requested the *Salmonella* culture, was contacted and permission was sought to interview two controls from their patient list. Two controls and two other reserve controls were randomly chosen, matched by age and gender. ED staff interviewed the *Salmonella* patients and the controls by telephone using the same questionnaire. If the controls had had from diarrhea in the previous 30 days or lived in a nursing home, they were excluded.

The questionnaire covered several potential factors associated with SA, including contact with patients who have diarrhea,

taking antibiotics in the last 15 days, habitually consuming of certain foods (meat, fish, eggs), drinking unsafe water, food hygiene practices at home, animals at home, attending day-care or school, restaurant visit in the last 15 days, and some demographic questions. Food consumption was collected as the number of times per week. Food consumed less often than once a week was considered not consumed.

## Microbiology methods

Stool samples were inoculated into the usual culture media. *Salmonella* isolates were serotyped in the microbiology laboratories of HGC and HPV by agglutination on a slide according to the Kauffmann-White scheme, using polyvalent and monovalent antisera to somatic and to flagellar antigens (Bio-Rad Statens Serum Institute). In the HPV, strains were all characterized as *Salmonella* spp. The following serotypes: ST, SE, *S. Typhi*, *S. Hadar* and *S. Virchow* were identified in the HGC. The rest of *Salmonella* strains were only characterized as group B, C and D or as *Salmonella* spp. Every *Salmonella* strain was referred to the NCM for its complete serotyping and phage typing. More detailed information of microbiology methods is presented in the case-case study of Arnedo-Pena and co-authors<sup>11</sup>.

## Statistical methods

Cases and controls were compared using several tests including Chi<sup>2</sup> and Fisher's exact, median non-parametric and Kruskal-Wallis. The mean and standard deviation was calculated for each food consumed. In addition, a test for trends of the odds was used to estimate a dose-response relationship between food consumption and cases versus controls. Bivariate and multivariate conditional logistic regression was used to analyse cases and controls and matched odds ratio (mOR) as measures of association with a 95% confidence interval (CI) were calculated. In the multivariate analyses, only factors associated with a  $p < 0.10$  in the conditional logistic regression were included in the first model. After, models were running with removing one by one co-variables  $p < 0.05$  until a model was obtained with all co-variables having a  $p < 0.05$ . Automatic stepwise methodology was not used. Two multivariate models were made considering the co-variables dried pork sausages and all pork products consumption. An etiologic fraction was estimated from the matched case-control study<sup>12</sup> with three levels of food consumption exposure (no consumption, once per week, more than once per week) and two age groups, 0-4 years old, and 5 years and over. Multinomial logistic regression was used to compare the factors studied and patient's hospitalization; a relative risk ratio (RRR) with 95% CI was

estimated. Considering 300 patients with positive *Salmonella* culture by year in Castellon, a power of 78% may be achieved to detect an OR of 1.50, with 60% exposure of controls,  $\alpha=0.05$ , and a matched case-control design. For positive ST culture and 200 patients, the power could be 60% with similar conditions. The Stata® 14 version 1.0 was used in the statistical analyses.

The Ethics Committee of the Hospital General of Castellon approved the study and verbal consent was obtained from the participants or their parents.

## Results

During the study period, 327 SA infections were notified. Positive *Salmonella* culture from feces accounted for 212 patients, whereas positive *Salmonella* culture other than feces (blood, skin, abscesses) was found in 9 patients. SA infections from outbreaks totaled 70 patients. Thus, 291 patients were considered from the SA notified, 89.0% (291/327).

Our study included 212 SA cases with positive culture and 424 matched controls. Controls participation was 88.9% (424/477). To obtain these controls, 772 telephone consultations were made. The lags between the date of *Salmonella* notifications and the interviews of the cases and their controls had of mean  $61.1 \pm 38.9$  days and  $70.9 \pm 39.4$  days, respectively.

Table 1 shows the characteristics of patients with SA infections and the controls. The mean age of the cases was  $15.3 \pm 23.2$  years with a median of 5.0 years, and a range of 0.01-91 years. The 49.5% of cases were children less 5 years old. In accordance with the matched approach, age and gender had a similar distribution among two groups. No significant differences were observed in terms of country of origin, residence, or infection onset by season. ST infections represented 69.8% (148/212) of cases and SE infections 8.5% (18/212).

Table 2 presents the results of the matched case-control comparing SA patients and controls. Risk factors associated with a significant increase of SA infections included Spanish origin, consumption of dried pork sausages and pork products, dog, cat, or other mammals at home, taking antibiotic in the last 15 days, and contact with diarrhea patients. Protective factors were consumption of turkey or veal, consumption of other foods with eggs, and attending day care or school. Considering the multivariate analyses model 1, SA infections were associated with the consumption of dried pork sausages (mOR=1.29; 95% CI 1.08-1.53), a 29% increase of SA infections per each day of dried pork consumption. Dog, cat, or other mammals at home, taking antibiotics, and contact with diarrhea patients were associated with SA infections with mOR=1.57 (95% CI 1.05-2.35),

mOR=1.73 (95% CI 1.06-2.83), and mOR=3.68 (95% CI 1.77-7.64), respectively. Turkey and veal meat intake were protective factors. In the multivariate model 2, SA infections were associated with the consumption of pork products (mOR=1.14, 95% CI 1.05-1.25). The association of other factors remained similar, except for dog, cat, or other mammals at home, which was not significant. The median and trend tests estimated that SA infections rose with increased when consumption of dried pork sausages and pork products, and the consumption of turkey, veal, and other foods with eggs had a protective effect.

In the bivariate analyses (Table 3) ST infections were associated with Spanish origin, consumption of dried pork sausages, pork products, chicken egg omelets, dog, cat, or other mammals at home, and contact with diarrhea patients. Protective factors were Maghreb origin, consumption of turkey, veal, or fish, consumption of other foods with egg, and attending day care or school. In the multivariate analyses model 1, dried pork sausages consumption (mOR=1.33; 95% CI 1.08-1.63), chicken egg omelets (mOR=1.27;

**Table 1. Characteristics of sporadic positive *Salmonella* culture patients and the controls.**

| Variables                          | <i>Salmonella</i> all serotypes n=212<br>N (%) | Controls n=424<br>N (%) | p-value |
|------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Age (years) mean $\pm$ SD          | 15.3 $\pm$ 23.2                                | 15.7 $\pm$ 23.1         | 0.291   |
| Age (years) median-range           | 5.0 (0.01-91)                                  | 5.0 (0.01-91)           | 0.693   |
| Age groups                         |                                                |                         |         |
| <1 year                            | 13 (6.1)                                       | 16 (3.8)                |         |
| 1-4 years                          | 92 (43.4)                                      | 183 (43.2)              |         |
| 5-9 years                          | 40 (18.9)                                      | 85 (20.0)               |         |
| 10-14 years                        | 18 (8.5)                                       | 38 (9.0)                |         |
| 15-34 years                        | 11 (5.2)                                       | 26 (6.1)                |         |
| 35-64 years                        | 20 (9.4)                                       | 40 (9.4)                |         |
| 65 years and more                  | 18 (8.5)                                       | 36 (8.5)                | 0.497   |
| Gender: female                     | 113 (53.3)                                     | 227 (53.5)              | 0.551   |
| Country of origin                  |                                                |                         |         |
| Spain                              | 194 (91.5)                                     | 363 (85.6)              |         |
| Romania                            | 8 (3.8)                                        | 27 (6.4)                |         |
| Maghreb                            | 5 (2.4)                                        | 21 (5.0)                |         |
| Other                              | 5 (2.4)                                        | 13 (3.1)                | 0.093   |
| Residence in Castellon department  | 119 (56.1)                                     | 239 (56.4)              | 0.995   |
| Infection onset summer season      | 77 (36.3)                                      | 186 (43.9)              | 0.068   |
| <i>Salmonella</i> serotype         |                                                |                         |         |
| S. Typhimurium                     | 148 (69.8)                                     |                         |         |
| S. Enteritidis                     | 18 (8.5)                                       |                         |         |
| Other <i>Salmonella</i> serotypes* | 42 (19.8)                                      |                         |         |
| <i>Salmonella</i> spp              | 4 (1.9)                                        |                         |         |

\*Derby, Rissen, Hadar, Newport, Mikawashima, Virchow,...

**Table 2. Comparison of positive *Salmonella* culture patients of all serotypes and controls. Bivariate and multivariate conditional logistic regression.**

| Variables                                                          | Cases<br>N=212<br>N (%) | Controls<br>N=424<br>N (%) | Bivariate<br>Analysis<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>II</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 1<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>III</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 2<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>III</sup> ) |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Country of origin                                                  |                         |                            |                                                                  |                                                                              |                                                                              |
| Spain                                                              | 194 (91.5)              | 363 (85.6)                 | 1.90 (1.06-3.39)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Rumania                                                            | 8 (3.8)                 | 27 (6.4)                   | 0.52 (0.22-1.26)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Maghreb                                                            | 5 (2.4)                 | 21 (5.0)                   | 0.46 (0.17-1.25)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Food consumption, frequency times per week: Mean±SD <sup>III</sup> |                         |                            |                                                                  |                                                                              |                                                                              |
| Chicken                                                            | 2.6±1.3                 | 2.4±1.2                    | 1.09 (0.94-1.26)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Turkey                                                             | 0.5±0.9                 | 0.7±1.0* <sup>VI</sup> -   | 0.80 (0.67-0.96)                                                 | 0.77 (0.63-0.94)                                                             | 0.79 (0.64-0.96)                                                             |
| Veal                                                               | 0.8±0.8                 | 1.0±1.0* <sup>VI</sup> -   | 0.73 (0.60-0.90)                                                 | 0.77 (0.61-0.96)                                                             | 0.77 (0.61-0.96)                                                             |
| Lamb                                                               | 0.4±0.6                 | 0.5±0.7                    | 0.80 (0.62-1.03)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Pork meat                                                         | 1.3±1.0                 | 1.2±1.0                    | 1.08 (0.90-1.30)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Pork sausages                                                     | 0.9±0.8                 | 0.8±0.9                    | 1.07 (0.88-1.29)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Cold pork meats                                                   | 2.0±1.9                 | 1.7±2.0                    | 1.05 (0.95-1.15)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Dried pork sausages                                               | 0.8±1.4                 | 0.5±0.9 <sup>VI</sup> +    | 1.29 (1.10-1.50)                                                 | 1.29 (1.08-1.53)                                                             | NI <sup>IV</sup>                                                             |
| -Pork products <sup>V</sup>                                        | 4.0±2.4                 | 3.5±2.6 <sup>VI</sup> +    | 1.12 (1.03-1.21)                                                 | NI <sup>IV</sup>                                                             | 1.14 (1.05-1.25)                                                             |
| -Minced meat                                                       | 1.0±0.8                 | 1.1±0.9                    | 0.92 (0.75-1.14)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Fish                                                              | 2.1±1.5                 | 2.4±1.5* <sup>VI</sup> -   | 0.87 (0.77-0.98)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Chicken egg mayonnaise                                            | 0.3±0.8                 | 0.3±0.8                    | 1.02 (0.81-1.27)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Chicken egg omelets                                               | 1.6±1.1                 | 1.6±1.0                    | 1.04 (0.88-1.23)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Other foods with eggs                                             | 0.3±0.9                 | 0.5±1.1* <sup>VI</sup> -   | 0.73 (0.60-0.90)                                                 | 0.72 (0.57-0.90)                                                             | 0.71 (0.57-0.90)                                                             |
| Drinking unsafe water                                              | 30 (14.2)               | 50 (11.8)                  | 1.29 (0.76-2.19)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Raw meat in home kitchen                                           | 179 (84.4)              | 355 (83.7)                 | 1.08 (0.63-1.85)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Handling raw meat                                                  | 83 (18.4)               | 164 (38.7)                 | 1.02 (0.72-1.44)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Restaurant visit 15 days before onset                              | 76 (35.8)               | 163 (38.4)                 | 0.86 (0.57-1.28)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Attending day-care/school                                          | 95 (44.8)               | 252 (59.4)                 | 0.33 (0.20-0.53)                                                 | 0.29 (0.17-0.49)                                                             | 0.27 (0.16-0.45)                                                             |
| Playing in soil                                                    | 94 (44.3)               | 180 (42.5)                 | 1.13 (0.74-1.72)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Play in places with pigeons                                        | 60 (28.3)               | 113 (26.7)                 | 1.10 (0.74-1.65)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Animals at home                                                    | 111 (52.4)              | 188 (44.3)                 | 1.38 (0.99-1.94)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| -Dog, cat, other mammals at home                                   | 86 (40.6)               | 137 (32.3)                 | 1.48 (1.03-2.11)                                                 | 1.57 (1.05-2.35)                                                             |                                                                              |
| -Birds                                                             | 40 (18.9)               | 56 (13.2)                  | 1.55 (0.99-2.44)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Reptiles                                                           | 8 (3.8)                 | 18 (4.2)                   | 0.88 (0.38-2.07)                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Taking antibiotics in the last 15 days                             | 45 (21.2)               | 58 (13.7)                  | 1.70 (1.10-2.61)                                                 | 1.73 (1.06-2.83)                                                             | 1.79 (1.09-2.93)                                                             |
| Contact with diarrhea patients                                     | 26 (12.3)               | 16 (3.8)                   | 3.53 (1.83-6.78)                                                 | 3.68 (1.77-7.64)                                                             | 3.54 (1.71-7.32)                                                             |

<sup>I</sup>mOR: matched odds ratio; <sup>II</sup>CI: confidence interval; <sup>III</sup>Standard deviation; <sup>IV</sup>Not included; <sup>V</sup>Pork products include pork meat, pork sausages, cold pork meats, and dried pork sausages \*Median test p<0.05, <sup>VI</sup>Chi<sup>2</sup> test for trends of odds p<0.05 (-) protector (+) risk.

95% CI 1.01-1.59), dogs, cats, or other mammals at home (mOR=2.04; 95% CI 1.23-3.41), and contact with diarrhea patients (mOR=4.25; 95% CI 1.79-10.11) were significant risk factors; and the protective factors were Maghreb origin, consumption of turkey, veal, other foods with eggs, and attending day care or school. In the multivariate analyses model 2, ST infections were associated with pork products consumption (mOR=1.19; 95% CI 1.07-1.32), dog, cat, and other mammals at home (mOR=1.94; 1.17-3.19), and contact with diarrhea patients (mOR=3.73; 95% CI 1.59-8.74). Protective factors were consumption of turkey, veal, other foods with eggs, and attending day care or school. The median and trend tests

estimated an increase of ST infections with increased consumption of dried pork sausage and pork products. In addition, the consumption of veal, fish and other foods with eggs were protective factors. Etiologic fraction estimated that 61.1% of the ST infections may be attributable to the consumption of pork products.

The matched case-control study of ST patients included two age groups, 0-4 years old and 5 years and over. In the 0-4 years old group (Table 4), salmonellosis was associated with the consumption of dried pork sausages, chicken egg mayonnaise, and taking antibiotics; the protective factors were consumption of veal, and other foods with eggs. In the multivariate analyses model 1, the

**Table 3. Comparison of positive *S. Typhimurium* culture patients and controls. Bivariate and multivariate conditional logistic regression.**

| Variables                                                         | Cases<br>N=148<br>N (%) | Controls<br>N=296<br>N (%) | Bivariate<br>Analysis<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>2</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 1<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>III</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 2<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>III</sup> ) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Country of origin:                                                |                         |                            |                                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Spain                                                             | 135 (91.2)              | 247 (83.4)                 | 2.20 (1.11-4.38)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Rumania                                                           | 8 (5.4)                 | 25 (8.4)                   | 0.57 (0.23-1.39)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Maghreb                                                           | 2 (1.4)                 | 15 (5.1)                   | 0.27 (0.06-1.17)                                                | 0.18 (0.03-0.91)                                                             |                                                                              |
| Food consumption frequency times per week: Mean±SD <sup>III</sup> |                         |                            |                                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Chicken                                                           | 2.6±1.3                 | 2.6±1.2                    | 1.04 (0.87-1.23)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Turkey                                                            | 0.6±0.9                 | 0.7±1.0*                   | 0.83 (0.67-1.03)                                                | 0.75 (0.57-0.97)                                                             | 0.78 (0.60-0.99)                                                             |
| Veal                                                              | 0.8±0.8                 | 1.1±1.0* <sup>VI</sup> -   | 0.70 (0.55-0.90)                                                | 0.74 (0.57-0.96)                                                             | 0.73 (0.56-0.94)                                                             |
| Lamb                                                              | 0.4±0.6                 | 0.5±0.7                    | 0.91 (0.68-1.22)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Pork meat                                                        | 1.4±1.0                 | 1.3±1.0                    | 1.07 (0.86-1.32)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Pork sausages                                                    | 0.9±0.8                 | 0.8±0.9                    | 1.08 (0.86-1.36)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Cold pork meats                                                  | 2.0±1.9                 | 1.7±2.0                    | 1.09 (0.97-1.22)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Dried pork sausages                                              | 0.9±1.4                 | 0.5±1.0* <sup>VI</sup> +   | 1.36 (1.14-1.62)                                                | 1.33 (1.08-1.63)                                                             | NI <sup>4</sup>                                                              |
| -Pork products <sup>V</sup>                                       | 4.4±2.3                 | 3.7±2.5* <sup>VI</sup> +   | 1.18 (1.07-1.30)                                                | NI <sup>4</sup>                                                              | 1.19 (1.07-1.32)                                                             |
| -Minced meat                                                      | 1.1±0.8                 | 1.2±1.0                    | 0.96 (0.76-1.21)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Fish                                                             | 2.1±1.5                 | 2.5±1.5* <sup>VI</sup> -   | 0.84 (0.72-0.98)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Chicken egg mayonnaise                                           | 0.4±0.9                 | 0.3±0.8                    | 1.13 (0.87-1.46)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Chicken egg omelets                                              | 1.8±1.2                 | 1.6±1.0*                   | 1.18 (0.98-1.43)                                                | 1.27 (1.01-1.59)                                                             |                                                                              |
| -Other foods with eggs                                            | 0.3±0.9                 | 0.6±1.2* <sup>VI</sup> -   | 0.74 (0.58-0.94)                                                | 0.74 (0.56-0.97)                                                             | 0.72 (0.54-0.95)                                                             |
| Drinking unsafe water                                             | 19 (12.8)               | 28 (9.5)                   | 1.55 (0.77-3.12)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Raw meat in home kitchen                                          | 56 (37.8)               | 112 (37.8)                 | 0.97 (0.53-1.78)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Handling raw meat                                                 | 121 (81.8)              | 243 (82.1)                 | 1.00 (0.66-1.52)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Restaurant visit 15 days before onset                             | 59 (40.0)               | 124 (41.9)                 | 0.90 (0.57-1.42)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Attending day-care/school                                         | 76 (51.4)               | 192 (64.9)                 | 0.40 (0.23-0.67)                                                | 0.36 (0.20-0.67)                                                             | 0.37 (0.21-0.65)                                                             |
| Playing in soil                                                   | 77 (52.0)               | 145 (49.0)                 | 1.20 (0.74-1.97)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Play in places with pigeons                                       | 42 (28.4)               | 85 (28.7)                  | 0.98 (0.61-1.57)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Animals at home                                                   | 77 (52.0)               | 128 (43.2)                 | 1.47 (0.97-2.24)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Dog, cat, other mammals at home                                  | 60 (40.5)               | 89 (30.1)                  | 1.69 (1.09-2.64)                                                | 2.04 (1.23-3.41)                                                             | 1.94 (1.17-3.19)                                                             |
| -Birds at home                                                    | 27 (18.2)               | 36 (12.2)                  | 1.65 (0.94-2.88)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Reptiles at home                                                  | 5 (3.4)                 | 12 (4.1)                   | 0.83 (0.29-2.37)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Taking antibiotics in the last 15 days                            | 30 (20.3)               | 39 (13.2)                  | 1.66 (0.99-2.80)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Contact with diarrhea patients                                    | 19 (12.8)               | 12 (4.1)                   | 3.54 (1.63-7.65)                                                | 4.25 (1.79-10.11)                                                            | 3.73 (1.59-8.74)                                                             |

<sup>I</sup>mOR: matched odds ratio; <sup>II</sup>CI: confidence interval; <sup>III</sup>Standard deviation; <sup>IV</sup>Not included; <sup>V</sup>Pork products include pork meat, pork sausages, cold pork meats, and dried pork sausages \*Median test p<0.05, <sup>VI</sup>Chi<sup>2</sup> test for trends of odds p<0.05 (-) protector (+) risk.

consumption of dried pork sausages (mOR=2.07; 95% CI 1.46-2.93), and other foods with eggs were associated factors; taking antibiotics showed a marginal association. In the multivariate analyses model 2, the consumption of pork products (mOR=1.26; 95% CI 1.09-1.45) and chicken eggs mayonnaise (mOR=1.80; 95% CI 1.07-3.04) were risk factors; consumption of other foods with eggs was a protective factor. Increased the consumption of dried pork sausages, pork products and chicken egg mayonnaise resulted in more ST infections, whereas an increased consumption of veal or other foods with eggs reduced the number of these infections.

For the 5 years and over group (Table 5) in the bivariate analyses, ST infections were associated with consumption of

chicken egg omelets, animals at home, and contact with diarrhea patients; consumption of fish and attending day care or school were protective factors. In the multivariate analyses, chicken omelets consumption (mOR=1.62; 95% CI 1.21-2.36) and contact with diarrhea patients (mOR=12.27; 95% CI 1.59-70.17) were risk factors and attending day care or school was a protective factor. The trends test estimated that an increase in the consumption of chicken egg omelets increased ST infections.

The bivariate multinomial analyses ST infections considered three groups: controls, patients without hospital admission, and patients with hospital admission (Table 6). The consumption of dried pork sausages, pork products, dog, cat,

**Table 4. Comparison of positive *S.Typhimurium* culture patients and controls in the 0-4 years old group. Bivariate and multivariate conditional logistic regression.**

| Variables                                                         | Cases<br>N=80<br>N (%) | Controls<br>N=160<br>N (%) | Bivariate<br>Analysis<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>2</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 1<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>III</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 2<br>mOR <sup>I</sup> (95%CI <sup>III</sup> ) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Country of origin                                                 |                        |                            |                                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Spain                                                             | 71 (88.8)              | 129 (80.7)                 | 2.08 (0.87-4.97)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Rumania                                                           | 7 (8.8)                | 17 (10.6)                  | 0.91 (0.32-2.60)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Maghreb                                                           | 2 (2.5)                | 12 (7.5)                   | 0.33 (0.07-1.49)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Food consumption frequency times per week: Mean±SD <sup>III</sup> |                        |                            |                                                                 |                                                                              |                                                                              |
| Chicken                                                           | 2.6±1.2                | 2.6±1.2                    | 0.98 (0.78-1.23)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Turkey                                                            | 0.6±0.9                | 0.7±1.0                    | 0.89 (0.67-1.18)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Veal                                                              | 0.9±0.8                | 1.2±1.1* <sup>VI</sup> -   | 0.71 (0.52-0.97)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Lamb                                                              | 0.4±0.6                | 0.5±0.7                    | 0.75 (0.48-1.17)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Pork meat                                                        | 1.2±0.9                | 1.2±1.0                    | 1.05 (0.79-1.41)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Pork sausages                                                    | 0.9±0.8                | 0.8±0.9                    | 1.06 (0.77-1.46)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Cold pork meats                                                  | 1.8±1.9                | 1.4±1.9                    | 1.13 (0.96-1.38)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Dried pork sausages                                              | 1.1±1.5                | 0.4±0.9* <sup>VI</sup> +   | 2.03 (1.44-2.85)                                                | 2.07 (1.46-2.93)                                                             | NI <sup>IV</sup>                                                             |
| -Pork products <sup>V</sup>                                       | 4.4±2.4                | 3.4±2.4* <sup>VI</sup> +   | 1.25 (1.09-1.44)                                                | NI <sup>IV</sup>                                                             | 1.26 (1.09-1.45)                                                             |
| -Minced meat                                                      | 1.2±0.9                | 1.1±1.0                    | 1.06 (0.77-1.45)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Fish                                                             | 2.2±1.5                | 2.5±1.5                    | 0.89 (0.73-1.08)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Chicken egg mayonnaise                                           | 0.3±0.8                | 0.1±0.5 <sup>VI</sup> +    | 1.63 (1.03-2.55)                                                |                                                                              | 1.80 (1.07-3.04)                                                             |
| -Chicken egg omelets                                              | 1.6±1.2                | 1.6±1.0                    | 1.01 (0.78-1.32)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Other foods with eggs                                            | 0.2±0.6                | 0.5±1.0* <sup>VI</sup> -   | 0.59 (0.39-0.89)                                                | 0.60 (0.37-0.95)                                                             | 0.52 (0.32-0.82)                                                             |
| Drinking unsafe water                                             | 7 (8.8)                | 14 (8.8)                   | 1.00 (0.34-2.93)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Raw meat in home kitchen                                          | 63 (78.8)              | 127 (79.4)                 | 0.95 (0.43-2.08)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Handling raw meat                                                 | 27 (33.8)              | 60 (37.5)                  | 0.82 (0.44-1.53)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Restaurant visit 15 days before onset                             | 30 (37.5)              | 60 (37.5)                  | 1.00 (0.52-1.93)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Attending day-care/school                                         | 49 (61.3)              | 106 (66.3)                 | 0.75 (0.40-1.43)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Playing in soil                                                   | 53 (66.3)              | 106 (66.3)                 | 1.00 (0.53-1.90)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Play in places with pigeons                                       | 29 (36.3)              | 63 (39.4)                  | 0.87 (0.50-1.53)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Animals at home                                                   | 39 (48.8)              | 72 (45.0)                  | 1.18 (0.67-2.08)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Dog, cat, other mammals at home                                  | 31 (38.8)              | 46 (28.8)                  | 1.65 (0.91-3.03)                                                |                                                                              |                                                                              |
| -Birds at home                                                    | 15 (18.8)              | 24 (15.0)                  | 1.34 (0.64-2.82)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Reptiles at home                                                  | 3 (3.8)                | 5 (3.1)                    | 1.20 (0.29-5.02)                                                |                                                                              |                                                                              |
| Taking antibiotics in the last 15 days                            | 20 (25)                | 19 (11.9)                  | 2.45 (1.22-4.93)                                                | 1.98 (0.99-4.82)                                                             |                                                                              |
| Contact with diarrhea patients                                    | 9 (11.3)               | 9 (5.6)                    | 2.10 (0.80-5.49)                                                |                                                                              |                                                                              |

<sup>I</sup>mOR: matched odds ratio; <sup>II</sup>CI: confidence interval; <sup>III</sup>SD: Standard deviation; <sup>IV</sup>Not included; <sup>V</sup>Pork products include pork meat, pork sausages, cold pork meats, and dried pork sausages; <sup>\*</sup>Median test p<0.05, <sup>VI</sup>Chi<sup>2</sup> Test for trends of odds p<0.05 (-) protector (+) risk.

or other mammals at home, and contact with diarrhea patients raised ST infections. Consumptions of veal, other foods with eggs, and attending day care or school were protective factors. A 29% increase of ST infections per each day of dried pork sausages consumption was found in patients with hospital admission, and 45% increase in patients admitted to hospital. We observed that the risk of case's hospitalization increased with pork products consumption.

## Discussion

This study suggests several groups of factors associated with ST and SA infections. The first group includes risk factors such as consumption of pork products and dried pork sausages. The second group comprises known risk factors such as taking antibiotics in the previous 15 days<sup>10,13</sup>, contact with diarrhea patients<sup>14</sup>, and dogs, cats, or other mammals at home<sup>10,15</sup>. The third group includes consump-



**Table 5. Comparison of positive *S. Typhimurium* culture patients and controls in the 5 years and over group. Bivariate and multivariate conditional logistic regression.**

| Variables                                                         | Cases<br>N=68<br>N (%) | Controls<br>N=136<br>N (%) | Bivariate<br>Analysis<br>mOR <sup>1</sup> (95%CI <sup>2</sup> ) | Multivariate<br>analysis model 1<br>mOR <sup>1</sup> (95%CI <sup>3</sup> ) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Country of origin                                                 |                        |                            |                                                                 |                                                                            |
| Spain                                                             | 64 (94.1)              | 118 (86.8)                 | 2.41 (0.79-7.39)                                                |                                                                            |
| Rumania                                                           | 1 (1.5)                | 10 (7.4)                   | 0.17 (0.02-1.46)                                                |                                                                            |
| Maghreb                                                           | 0 (0)                  | 3 (2.2)                    | 0.51 (0.0-4.84)                                                 |                                                                            |
| Food consumption frequency times per week: Mean±SD <sup>III</sup> |                        |                            |                                                                 |                                                                            |
| -Chicken                                                          | 2.6±1.3                | 2.7±1.1                    | 1.12 (0.87-1.44)                                                |                                                                            |
| -Turkey                                                           | 0.5±0.9                | 0.8±0.9*                   | 0.76 (0.54-1.07)                                                |                                                                            |
| -Veal                                                             | 0.6±0.7                | 0.9±0.8                    | 0.69 (0.46-1.03)                                                |                                                                            |
| -Lamb                                                             | 0.5±0.7                | 0.5±0.7                    | 1.09 (0.72-1.65)                                                |                                                                            |
| -Pork meat                                                        | 1.4±1.0                | 1.4±0.9                    | 1.08 (0.79-1.49)                                                |                                                                            |
| -Pork sausages                                                    | 0.9±0.9                | 0.8±0.9                    | 1.10 (0.79-1.55)                                                |                                                                            |
| -Cold pork meats                                                  | 2.2±1.9                | 2.0±2.1                    | 1.05 (0.90-1.22)                                                |                                                                            |
| -Dried pork sausages                                              | 0.7±1.3                | 0.6±1.1                    | 1.04 (0.82-1.31)                                                |                                                                            |
| -Pork products <sup>IV</sup>                                      | 4.5±2.2                | 4.1±2.7                    | 1.10 (0.96-1.26)                                                |                                                                            |
| -Minced meat                                                      | 1.0±0.8                | 1.2±1.0                    | 0.84 (0.58-1.21)                                                |                                                                            |
| -Fish                                                             | 2.0±1.6                | 2.4±1.4*                   | 0.78 (0.61-0.99)                                                |                                                                            |
| -Chicken egg mayonnaise                                           | 0.4±1.1                | 0.5±1.0                    | 0.92 (0.66-1.28)                                                |                                                                            |
| -Chicken egg omelets                                              | 1.9±1.2                | 1.5±1.0 <sup>V+</sup>      | 1.43 (1.06-1.92)                                                | 1.62 (1.11-2.36)                                                           |
| -Other foods with eggs                                            | 0.4±1.1                | 0.5±1.2                    | 0.87 (0.66-1.17)                                                |                                                                            |
| Drinking unsafe water                                             | 12 (17.6)              | 14 (10.3)                  | 2.19 (0.85-5.65)                                                |                                                                            |
| Raw meat in home kitchen                                          | 58 (85.3)              | 116 (85.3)                 | 1.00 (0.38-2.66)                                                |                                                                            |
| Handling raw meat                                                 | 29 (42.6)              | 52 (38.2)                  | 1.18 (0.67-2.07)                                                |                                                                            |
| Restaurant visit 15 days before onset                             | 29 (42.6)              | 64 (47.1)                  | 0.81 (0.42-1.54)                                                |                                                                            |
| Attending day-care/school                                         | 27 (39.7)              | 86 (63.2)                  | 0.09 (0.03-0.30)                                                | 0.09 (0.02-0.30)                                                           |
| Playing in soil                                                   | 24 (35.3)              | 39 (28.7)                  | 1.55 (0.73-3.29)                                                |                                                                            |
| Play in places with pigeons                                       | 13 (19.1)              | 22 (16.2)                  | 1.28 (0.55-2.97)                                                |                                                                            |
| Animals at home                                                   | 38 (55.9)              | 56 (41.2)                  | 1.90 (1.02-3.53)                                                |                                                                            |
| -Dog, cat, other mammals at home                                  | 29 (42.6)              | 43 (31.6)                  | 1.75 (0.90-3.37)                                                |                                                                            |
| -Birds at home                                                    | 12 (17.6)              | 12 (8.8)                   | 2.16 (0.92-5.05)                                                |                                                                            |
| Reptiles at home                                                  | 2 (2.9)                | 7 (5.1)                    | 0.57 (0.12-2.75)                                                |                                                                            |
| Taking antibiotics in the last 15 days                            | 10 (14.7)              | 20 (14.7)                  | 1.00 (0.44-2.26)                                                |                                                                            |
| Contact with diarrhea patients                                    | 10 (14.7)              | 3 (2.2)                    | 9.29 (2.02-42.68)                                               | 12.27 (1.59-70.17)                                                         |

<sup>1</sup>mOR: matched Odds ratio; <sup>2</sup>CI: confidence interval; <sup>3</sup>SD: Standard deviation; <sup>4</sup>Pork products include pork meat, pork sausages, cold pork meats, and dried pork sausages; \*Median test  $p < 0.05$ , <sup>5</sup>Chi<sup>2</sup> Test for trends of odds  $p < 0.05$  (-) protector (+) risk

tion of chicken egg mayonnaise and chicken egg omelets<sup>16</sup>. Finally, the fourth group covers protective factors such as consumption of turkey, veal, other foods with chicken eggs, attending at day care or school, and Maghreb origin. In the 5 years and over group, ST infections were not associated with consumption of pork products, but the consumption of chicken egg omelets was a risk factor.

Pork products consumption should be highlighted as a risk factor of ST and SA infections, considering that these foods are usually ready-to-eat and consumed raw. The trend of this

consumption suggests a dose-response relationship with these infections and the multinomial analyses also suggests high consumption is linked to an increase in patient hospitalization. One interesting point is the protective factor of Maghreb origin, which may be explained by the prohibition of pork consumption by Muslim religion that is practiced in these countries.

The 0-4 years old group was the most affected by this consumption. In a developed socio-economic context, several factors may be associated with high susceptibility of young children<sup>17</sup>, in-



**Table 6. Risk factors of positive *S. Typhimurium* culture patients considering hospital admission patients, patients without hospital admission and controls by bivariate multinomial logistic regression analysis.**

| Variables                              | Controls<br>N=296 | Patients without<br>hospital admission<br>N=124 | Patients without<br>hospital admission<br>N=24 | P value |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|
| Food consumption per week              | Reference         | RRR (95% CI)                                    | RRR (95% CI)                                   |         |
| Chicken                                | 1.0               | 1.03 (0.87-1.23)                                | 1.07 (0.23-0.64)                               | 0.880   |
| Turkey                                 | 1.0               | 0.85 (0.68-1.07)                                | 0.69 (0.41-1.19)                               | 0.171   |
| Veal                                   | 1.0               | 0.74 (0.58-0.95)                                | 0.59 (0.34-1.02)                               | 0.011   |
| Lamb                                   | 1.0               | 0.94 (0.69-1.28)                                | 0.75 (0.38-1.48)                               | 0.668   |
| -Pork meat                             | 1.0               | 1.08 (0.88-1.33)                                | 0.94 (0.61-1.44)                               | 0.707   |
| -Pork sausages                         | 1.0               | 1.02 (0.80-1.29)                                | 1.35 (0.90-2.04)                               | 0.379   |
| -Cold pork meats                       | 1.0               | 1.07 (0.96-1.18)                                | 1.07 (0.87-1.31)                               | 0.457   |
| -Dried pork sausages                   | 1.0               | 1.29 (1.09-1.54)                                | 1.45 (1.10-1.92)                               | 0.003   |
| -Pork products*                        | 1.0               | 1.11 (1.02-1.22)                                | 1.20 (1.00-1.44)                               | 0.010   |
| -Minced meat                           | 1.0               | 0.96 (0.77-1.21)                                | 0.97 (0.61-1.53)                               | 0.947   |
| -Fish                                  | 1.0               | 0.84 (0.72-0.97)                                | 0.96 (0.73-1.27)                               | 0.060   |
| -Chicken egg mayonnaise                | 1.0               | 1.13 (0.90-1.43)                                | 0.90 (0.49-1.64)                               | 0.520   |
| -Chicken egg omelets                   | 1.0               | 1.21 (0.99-1.56)                                | 0.93 (0.61-1.41)                               | 0.124   |
| -Other foods with eggs                 | 1.0               | 0.76 (0.59-0.99)                                | 0.64 (0.33-1.24)                               | 0.033   |
| Drinking unsafe water                  | 1.0               | 1.32 (0.68-2.56)                                | 1.91 (0.61-6.00)                               | 0.470   |
| Raw meat in home kitchen               | 1.0               | 1.13 (0.65-1.99)                                | 0.53 (0.21-1.34)                               | 0.353   |
| Handling raw meat                      | 1.0               | 0.97 (0.63-1.49)                                | 1.17 (0.50-2.73)                               | 0.915   |
| Restaurant visit 15 days before onset  | 1.0               | 0.88 (0.33-1.35)                                | 1.17 (0.51-2.71)                               | 0.745   |
| Attending day-care/school              | 1.0               | 0.58 (0.38-0.88)                                | 0.54 (0.24-1.25)                               | 0.024   |
| Playing in soil                        | 1.0               | 1.08 (0.71-1.64)                                | 1.46 (0.62-3.39)                               | 0.662   |
| Play in places with pigeons            | 1.0               | 0.98 (0.61-1.55)                                | 1.02 (0.41-2.55)                               | 0.993   |
| Animals at home                        | 1.0               | 1.31 (0.86-2.00)                                | 2.19 (0.93-5.16)                               | 0.115   |
| -Dog, cat, other mammals at home       | 1.0               | 1.42 (0.91-2.20)                                | 2.75 (1.19-6.37)                               | 0.031   |
| -Birds at home                         | 1.0               | 1.56 (0.87-2.78)                                | 1.90 (0.67-5.40)                               | 0.220   |
| Reptiles at home                       | 1.0               | 0.79 (0.25-2.50)                                | 1.03 (0.13-8.27)                               | 0.916   |
| Taking antibiotics in the last 15 days | 1.0               | 1.50 (0.85-2.64)                                | 2.71 (1.06-6.96)                               | 0.084   |
| Contact with diarrhea patients         | 1.0               | 3.76 (1.74-8.13)                                | 2.15 (0.45-10.22)                              | 0.003   |

RRR: relative risk ratio; CI: confidence interval; \*Pork products: pork meat, pork sausages, cold pork meats, and dried pork sausages.

cluding immature immunity, gastric hypoacidity, food preferences, and young children's behavior related to the exposure<sup>18</sup>. In addition, due to their low body mass, what are probably low concentrations of *Salmonella* in pork products could cause a severe infection in a young child and more limited or not infection in an adult.

These results are in line with other studies in which pigs were the prime source of human salmonellosis in Italy<sup>19</sup> and Germany<sup>5,20</sup>, where the consumption of raw ground pork and uncooked pork sausage were associated with ST and SA infections in children and adults. In the 2008-2015 period, Germany and Spain, the first and second producers of pig meat in the European Community (EC), consumed a mean of pig meat of 54.5 kg/year and 52.2 kg/year per capita respectively, versus a mean of 40.7 kg/year per capita in the EC<sup>21-22</sup>.

In this study, the pork product with the highest mOR was dried ready-to-eat sausage that is consumed raw. An outbreak of ST and *S. Derby* caused by consuming these sausages was reported in Castellon in 2011<sup>8</sup>, and case-case study of SA in this population found the same association<sup>11</sup>. In addition, several veterinary investigations have found high prevalence of *Salmonella* in pig farms<sup>23-26</sup> with a range of 33%-73.4%, the pig slaughtering process (10.9%)<sup>27</sup>, and some pork products such as meat for dry-cured sausages (13.6%)<sup>28</sup>.

In Spain ST infections can be transmitted by egg consumption<sup>16</sup>. In our study consumption of egg mayonnaise was associated with ST infections in the 0-4 years old group and consumption of egg omelets was associated with ST infections in the 5 years and over group. Mayonnaise is made with raw eggs whereas

omelets are cooked, but it is likely that temperatures were not high enough to remove the risk. No dose-response was found for this consumption but a case-case study of ST infections in this population found the same association<sup>11</sup>. Other case-control studies had found this association in children<sup>20</sup>.

Risk factors of ST and SA infections such as taking antibiotics and contact with diarrhea patients are documented<sup>10,13,14</sup> and confirmed in our study. However, contact with diarrhea patients was associated with the total studied and not in the 0-4 years old group, and which taking antibiotics was a risk factor. Dogs, cats, and other mammals at home was a risk factor for ST and SA infections; this risk factor increases of patient's hospitalization. A study has previously found this risk<sup>29</sup>.

Protective factors of ST and SA infections were consumption of turkey, veal, and other foods with chicken eggs, and attending day care or school. These results suggest that the other meats such as turkey or veal present lower *Salmonella* concentration and are cooked before consumption. Other foods with chicken eggs include custard, crème caramel, or cake, all of which are consumed cooked. Attending day care or school as a protective factor suggests that sporadic SA infections are not associated with day care or school kitchens.

Some indicated risk factors of SA infections such as improper handling food in the kitchen<sup>30</sup>, drinking unsafe water, restaurant visit 15 days before onset of infection<sup>16</sup>, birds or reptiles at home<sup>15</sup> and playing in soil were not associated with SA in the study. Exposure to these factors could be too low to be detected with this design. However, a case-case study of this population detected playing in soil as significant risk factor of ST<sup>11</sup>; difference of age among ST patients, higher incidence in children, and presence of other *Salmonellas* serotypes may be explanatory factors. In addition, some studies of kitchen hygiene in of *Salmonella* patients found not differences from controls<sup>31</sup>.

This study has several strengths, including the high sample size of *Salmonella* patients with high proportions of *Salmonella* serotyped, the high participation rate of cases and controls, probably motivate by the cooperation of physicians with the study, the sufficient power, and the use of conditional logistic regression.

The limitations of the study include: first, the lags between the date of *Salmonella* notifications and the interviews of cases and their controls were high, but interview questions concerned habitual way food consumptions and some habits and health situations. Second, some well-known risk factors of salmonellosis were not included such as foreign travels or chronic diseases. Third, the power of study was high for SA and ST infections, but it was reduced when age-groups were analyzed. Fourth, some information bias may have been occurred, considering that cases' food consumption could have been recorded more accurately in

relation to the disease. Fifth, the quantification of food consumptions may be some imprecise in terms of frequency per week.

Some recommendations in relation to prevent ST and SA infections can be drawn from the study: first, public health education on the risk of pork products consumption should be improved. Second, swine production from farm to table should be ameliorated with a national program of control and surveillance. Third, egg production needs tighter control to lower the risk of SA infections. Fourth, a dedicated national network for food-borne disease may be necessary to obtain the best prevention outcomes. Fifth, statistical models for the attribution of human SA infections from animals (pigs, cattle, and broilers/eggs), and specific foods may be useful to gain a global vision of the agent, reservoirs, and mechanisms of transmission to carry out specific preventive actions<sup>19,32-35</sup>.

## Conclusions

This study suggests that SA infections mostly affected young children and ST infections were associated with the consumption of pork products.

## Acknowledgment

The authors are grateful to the patients and controls for their participation and the physicians for their cooperation.

## References

1. Boore AL, Hoekstra RM, Iwamoto M, Fields PI, Bishop RD, Swerdlow DL. *Salmonella* enterica infections in the United States and assessment coefficient of variations: a novel approach to identify epidemiologic characteristics of individual serotypes, 1996-2011. *PLoS*. 2015;10: e0145416.
2. Cores-Calvo O, Valero-Juan LF, García-Sánchez E, García-Sánchez JE, García-García MI. Cambios en la epidemiología de las gastroenteritis causadas por *Salmonella* durante el periodo 2005-2014 en Salamanca, España. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:91-8.
3. Gil-Prieto R, Alejandro CG, Meca AA, Barrera VH, de Miguel AG. Epidemiology of hospital-treated *Salmonella* infection; data from a national cohort over a ten-year period. *J Infect*. 2009;58:175-81.
4. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2013 [Internet]. *EFSA Journal*. 2015;131:3991.
5. Rettenbacher-Riefler S, Ziehm D, Kreienbrock L, Campe A, Pulz M, Dreesman J. Sporadic salmonellosis in Lower Saxony, Germany, 2011-2013: raw ground pork consumption is associated with *Salmonella* Typhimurium infections and foreign travel with *Salmonella* Enteritidis infections. *Epidemiol Infect*. 2015;143:2777-85

6. Bonardi S. *Salmonella* in the pork production chain and its impact on human health in the European Union. *Epidemiol Infect.* 2017;28:1-14.
7. Hernández-Arricibita E, Santamaria-Zuazua R, Ramos-López G, Herrera-León S, Kárkamo-Zuñeda JA, Muniozguen-Agirre N. Brote de infecciones por *Salmonella* Typhimurium asociado al consumo de chorizo en Bizkaia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:577-8.
8. Arnedo-Pena A, Sabater-Vidal S, Herrera-León S, Bellido-Blasco JB, Silvestre-Silvestre E, Meseguer-Ferrer N, et al. An outbreak of monophasic and biphasic *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* Derby associated with the consumption of dried pork sausage in Castellon (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:544-50.
9. de Frutos M, López-Urrutia L, Berbel C, Allue M, Herrera S, Azcona JM, et al. Brote de *Salmonella* Typhimurium asociada al consumo de carne asada de cerdo. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:156-9.
10. Bellido-Blasco JB, González-Cano JM, Galiano JV, Bernat S, Arnedo A, González-Moran, F. Factores asociados a casos esporádicos de salmonelosis en niños de 1 a 7 años. *Gac Sant.* 1998;12:118-25.
11. Arnedo-Pena A, Vivas-Fornas I, Meseguer-Ferrer N, Titado-Balaguer M<sup>a</sup>D, Yagüe-Muñoz A, Herrera-León S, et al. Comparison of sporadic cases of *Salmonella* Typhimurium including monophasic variant with other *Salmonella* serotypes in Castellon (Spain): a case-case study. 2017. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017: pii:S0213-005X(17)30228-8.
12. Schlesselman JJ. *Case-control studies: Design, conduct, analysis.* New York: Oxford University Press 1982 p224-6.
13. Glynn MK, Reddy V, Hutwagner L, Rabatsky-Her T, Shiferaw B, Vugia DJ et al. Prior antimicrobial agent use increase the risk of sporadic infections with multidrug-resistant *Salmonella* enterica serotype Typhimurium: a FoodNet case-control study, 1996-1997. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 3):S227-36.
14. Delarocque-Astagneau E, Bouillant C, Vaillant V, Bouvet P, Grimont PA, Desenclos JC. Risk factors for the occurrence of sporadic *Salmonella* enterica serotype typhimurium in children in France: a national case-control study. *Clin Infect Dis.* 2000;31:488-92.
15. Younos M, Wilkins MJ, Davies HD, Rahbar MH, Funk J, Nguyen C, et al. Case-control study of disease determinants for non-typhoidal *Salmonella* infections among Michigan children. *BMC Res Notes.* 2010;3:105.
16. Domingues AR, Pires SM, Halasa T, Hald T. Source attribution of human salmonellosis using a meta-analysis of case-control studies of sporadic infections. *Epidemiol Infect.* 2012;140:970-81.
17. Acheson D, Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32:263-69.
18. Sockett PN, Rodgers FG. Enteric and foodborne disease in children: A review of the influence and food-and-environment related risk factors. *Paediatr Child Health.* 2001;6:203-9.
19. Mughini-Gras L, Barrucci F, Smid JH, Graziani C, Luzzi I, Ricci A, et al. Attribution of human *Salmonella* infections and food sources in Italy (2002-2010): adaptations of the Dutch and modified Hald source attribution models. *Epidemiol Infect.* 2014;142:1070-82.
20. Ziehm D, Rettenbacher-Riefel S, Ziehm D, Kreienbrock L, Campe A. Risk factors associated with sporadic salmonellosis in children: a case-control in Lower Saxony, Germany, 2018-2011: *Epidemiol Infect.* 2015;143:687-94.
21. European Commission 2017: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Meat\\_production\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Meat_production_statistics) . Last visited Mars 16, 2018.
22. Agriculture and Horticulture Development Board 2017. <http://pork.ahdb.org.uk/prices-stats/consumption/eu-per-capita-consumption/> Last visited April 14, 2018.
23. Gómez-Laguna J, Hernández M, Creus E, Echeita A, Otal J, Herrera-León S, Astorga RJ. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* infections in free-range pigs. *Vet J.* 2011;190:176-8.
24. García-Feliz C, Collazos JA, Carvajal A, Vidal AB, Aladueña A, Ramiro R, et al. *Salmonella* entérica infections in Spanish swine fattening units. *Zoonoses Public Health.* 2007;54:294-300.
25. Hernández M, Gómez-Laguna J, Tarradas C, Luque I, García-Valverde R, Reguillo L, et al. A serological survey of *Brucella* spp., *Salmonella* spp., *Toxoplasma gondii* and *Trichinella* spp. In Iberian fattening pigs reared in free-range systems. *Transbound Emerg Dis.* 2014;61:477-81.
26. Andrés-Barranco S, Vico JP, Garrido V, Samper S, Herrera-León S, de Frutos C, et al. Role of wild bird and rodents in the epidemiology of subclinical salmonellosis in finishing pigs. *Foodborne Pathog Dis.* 2014;11:689-97.
27. Hernández M, Gómez-Laguna J, Luque I, Herrera-León S, Maldonado A, Reguillo L, et al. *Salmonella* prevalence and characterization in a free-range pig processing plant: tracking in trucks, lairage, slaughter line and quartering. *Int J Food Microbiol.* 2013;162:48-54.
28. Palá TR, Sevilla A. Microbial contamination of carcasses, meat, and equipment from an Iberian pork cutting plant. *J Food Prot.* 2004;67:1624-9.
29. Varga C, Middleton D, Walton R, Savage R, Tighe MK, Allen V, et al. Evaluating risk factors for endemic human *Salmonella* Enteritidis infections with different phage types in Ontario, Canada using multinomial logistic regression and a case-case study approach. *BMC Public Health.* 2012;12:866.
30. Bellido-Blasco JB, González-Cano JM, Galiano-Arlandis JV, Herrero-Carot C, Tirado-Balaguer MD, Arnedo-Pena A et al. Factores de riesgo de los casos esporádicos de diarrea por *Campylobacter*, *Salmonella* y rotavirus en niños preescolares. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:357-74.
31. Parry SM, Slader J, Humphrey T, Holmes B, Guildea Z, Palmer SR et al. A case-control study of domestic kitchen microbiology and sporadic *Salmonella* infection. *Epidemiol Infect.* 2005;133:829-35.
32. Arguello H. Salmonelosis porcina en España: factores de riesgo en reproductores, estrategias de control de cerdos de cebo y la importancia del sacrificio. Tesis doctoral. Departamento de Sanidad Animal. Universidad de León 2013.
33. Ballesté-Delpierre C, Vila-Estapé J. Why are we still detecting food-related *Salmonella* outbreaks in Spain. *Enferm Infecc Microbiol.* 2016;34:541-3.
34. Morales-Partera ÁM, Cardoso-Toset F, Jurado-Martos F, Astorga RJ, Huerta B, Luque I, et al. Survival of selected foodborne pathogens on dry cured pork loins. *Int J Food Microbiol.* 2017;258:68-72.
35. Martelli F, Lambert M, Butt P, Cheney T, Tatone FA, Callaby R, et al. Evaluation of an enhanced cleaning and disinfection protocol in *Salmonella* contaminated pig holdings in the United Kingdom. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178897.

# Actualización en la enfermedad meningocócica

Virginia Pomar, Pere Domingo

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

---

## Resumen

**Palabras clave:**  
Infección meningocócica.  
Enfermedad meningocócica  
invasiva. Meningitis.  
Prevención y control.  
Vacunas antimeningocócicas.

La enfermedad meningocócica sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Es más común en niños pequeños, adolescentes y personas con ciertas condiciones médicas (como síndrome nefrótico, hipogammaglobulinemia, esplenectomía).

Para modificar o reducir la incidencia de dicha infección se han desarrollado vacunas efectivas para los serogrupos A, C, W135 e Y entre los años 60 y 80, pero para el serogrupo B ha sido más difícil. La infección por el serogrupo B es actualmente la más frecuente. La nueva vacuna Bexsero® (4CMenB) es segura e inmunogénica y ha sido autorizada recientemente en España. Su implementación a gran escala podría conllevar una futura reducción en la incidencia de enfermedad meningocócica.

## Update on meningococcal disease

### Summary

**Key words:**  
Meningococcal infection.  
Invasive meningococcal  
disease. Meningitis.  
Prevention and control.  
Meningococcal vaccines.

Meningococcal disease is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Infection with *Neisseria meningitidis* is most common in young children, teenagers and people with certain medical conditions (as nephrotic syndrome, hypogammaglobulinemia, splenectomy) and those caused by serogroup B are currently the most predominant in most European countries. In order to modify or reduce its morbidity effective polysaccharide and glycoconjugate vaccines for serogroups A, C, W135 and Y have been developed between the 60s and the 80s. However, an effective serogroup B vaccine has not been developed until recently. The novel vaccine named Bexsero® (previously 4CMenB) has been proven safe and immunogenic in clinical trials, and heralds further reduction in the incidence of meningococcal disease

## Introducción

La enfermedad meningocócica es una infección grave, causada por *Neisseria meningitidis* que incluye diversas formas clínicas, como meningitis y sepsis, aisladas o en combinación, así como bacteriemia benigna e inaparente. El meningococo es un diplococo gram-negativo y pertenece a la familia *Neisseriaceae*. Se han identificado 13 serogrupos, de los cuales 6 (A, B, C, W135, X e Y) pueden afectar al ser humano<sup>1</sup>.

## Epidemiología global, Europa y España

La mayor parte de los casos de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) suceden durante el invierno y el inicio de la primavera. La epidemiología varía notablemente según el área geográfica y el serogrupo. La razón aun hoy en día es desconocida, aunque las diferencias inmunitarias en la población y los factores ambientales desempeñan un papel fundamental. El serogrupo A es responsable de las grandes epidemias en África (cinturón de la meningitis cerebroespinal), mientras que los serogrupos B y C predominan en países industrializados y el Y en EEUU, Canadá, Colombia e Israel<sup>1-4</sup>.

La incidencia varía con la edad, con tasas más altas en lactantes, seguidos de los adolescentes y adultos jóvenes con un discreto repunte en pacientes mayores de 65 años<sup>2,5</sup>.

La especie humana es el único reservorio conocido de *N. meningitidis* y la nasofaringe es la principal fuente de infección. Coloniza el 8-25% de las personas sanas y su presencia en la nasofaringe puede ser transitoria (días/semanas), intermitente o crónica (meses). Puede aumentar en casos de hacinamiento, tabaco, polvo y escasa humedad o incremento del polvo ambiental<sup>1,6,7</sup>.

La ausencia de anticuerpos protectores bactericidas es el factor predisponente más importante para presentar EMI, si bien también se ha relacionado con alteraciones en la inmunidad, congénita o adquirida, como déficits de inmunoglobulinas, defectos en la vía terminal del complemento, síndrome nefrótico y esplenectomía<sup>1,4,8</sup>.

La transmisión del meningococo se produce de persona a persona, ya sea portadora o enferma, a través de las secreciones procedentes de la nasofaringe en forma de gotas de Plügge<sup>9</sup>. La cantidad de inóculo necesaria es desconocida y la infección suele producirse en la persona no inmune en los 3-4 días siguientes al contagio (intervalo: 1-10 días)<sup>1</sup>.

La incorporación de las vacunas antimeningocócicas al calendario vacunal infantil ha modificado la epidemiología de la EMI al conseguir una reducción importante de su incidencia.

Según los datos del *European Centre for Disease Prevention and Control* la incidencia de la enfermedad meningocócica en Europa osciló entre 0,1 y 1,9 x 100.000 habitantes/año en 2015, con un predominio de los serogrupos B y C<sup>5</sup>.

En España, durante la temporada 2015-2016 se confirmaron 268 casos de EMI, lo que equivale a una tasa de incidencia anual de 0,5 x 100.000 habitantes/año<sup>5</sup>. Existen asimismo diferencias entre las tasas de incidencia en las distintas comunidades autónomas.

La introducción de la vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C en el año 2000, que puede eliminar el estado de portador<sup>10</sup>, ha determinado un cambio importante en la epidemiología en España, dejando al serogrupo B como el principal responsable de la enfermedad invasiva. La introducción de la vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo B (4CMenB) en Europa durante el año 2013 se estima que protegerá frente al 73%-87% de las cepas circulantes, dependiendo del país<sup>5</sup>.

Aunque se han observado importantes reducciones en las tasas de hospitalización y mortalidad por esta enfermedad durante los últimos años, su morbimortalidad continua siendo importante en menores de cinco años y en mayores de 65 años. Se estima que entre el 10-15% de los casos de EMI son letales y entre un 8-20% de los que sobreviven tienen secuelas neurológicas a largo plazo (como pérdida auditiva o hidrocefalia) o extra-neurológicas (como amputaciones o complicaciones cutáneas).

## Formas clínicas

La sepsis y la meningitis son las formas clínicas más frecuentes de la EMI. Pueden aparecer de forma aislada o simultáneamente. Excepcionalmente *N. meningitidis* puede ocasionar otras formas clínicas como neumonía (asociada generalmente al serotipo Y), artritis purulenta, endocarditis o pericarditis (incluso a veces se presenta con taponamiento pericárdico)<sup>1,11</sup>.

La EMI suele presentarse con fiebre, petequias y erupción maculopapular. El exantema aparece en dos tercios de los pacientes. Un 10-20% de los pacientes puede presentar una sepsis fulminante con púrpura, hipotensión, disfunción miocárdica y finalmente, fallo multiorgánico en pocas horas<sup>1,6,12</sup>. En estos casos es prominente la coagulación intravascular diseminada dando lugar al cuadro clínico conocido como *púrpura fulminans*, que cuando se acompaña de apoplejía suprarrenal conforma el denominado síndrome de Waterhouse-Friderichsen<sup>3</sup>.

La meningitis sin sepsis suele presentarse con cefalea, fotofobia, vómitos, rigidez de nuca y alteración variable del nivel de conciencia<sup>1,6</sup>. La tríada clásica solo aparece en un 44% de los episodios, pero es cierto que un 95% de los pacientes presentan



al menos 2 de los 4 siguientes síntomas: cefalea, fiebre, rigidez de nuca o alteración del nivel de conciencia<sup>13</sup>. La meningitis puede coexistir con sepsis en un 10-25% de los casos, siendo posible que el cuadro meníngeo pase inicialmente desapercibido<sup>14</sup>.

Hay que tener en cuenta que en ocasiones la sintomatología de la EMI es inespecífica durante las primeras horas y puede confundirse con un proceso infeccioso de etiología viral de vías respiratorias altas<sup>6</sup>.

## Diagnóstico

No existe ningún signo clínico distintivo de EMI, pero en el caso de la meningitis meningocócica (MM), la evidencia de un líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento y la presencia de petequias tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de la etiología meningocócica<sup>15</sup>.

El diagnóstico temprano de la EMI es particularmente difícil y requiere de un elevado grado de sospecha clínica y una confirmación microbiológica por parte del laboratorio<sup>1</sup>.

Por ello, la tinción de Gram y el cultivo de *N. meningitidis* de un fluido corporal estéril (sangre, LCR) aún son las técnicas más ampliamente utilizadas en el medio hospitalario, aunque sus sensibilidades disminuyen ostensiblemente con el uso previo de antibióticos. En la MM, la tinción de Gram del LCR es positiva entre el 30 y el 89% de los casos, el cultivo en el 80% y los hemocultivos pueden identificar hasta el 60% de los casos<sup>3,8,13,16</sup>.

Las características bioquímicas del LCR (pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteínorraquia) también pueden ayudar en espera de los resultados microbiológicos.

Disponemos de kits comerciales que detectan antígenos polisacáridos en el LCR que facilitan el diagnóstico por su sencillez y rapidez, si bien pueden producir falsos negativos o reacciones cruzadas con otros serogrupos. La sensibilidad en la MM está entre el 22-93%<sup>16</sup>.

La prueba diagnóstica más sensible y rápida es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuyo resultado no se ve alterado por tratamiento antibiótico previo y nos permite conocer también los serogrupos, pero no está disponible en entornos con escasos recursos<sup>13</sup>. La PCR es especialmente útil en los casos con tinción de Gram, cultivo y antígenos negativos. En la MM tiene una sensibilidad del 89-100% y una especificidad entre el 95-100%<sup>3,6,16,17</sup>.

## Tratamiento-Resistencias

El tratamiento antibiótico precoz es uno de los factores más importantes en el pronóstico de la enfermedad<sup>18,19</sup>. Anteriormente a la disponibilidad de antibióticos la mortalidad de la EMI

era del 70-90%. El reconocimiento precoz de la EMI y la mejoría en su cuidado en unidades de críticos ha permitido cambios sustanciales en su manejo y tratamiento. Entre ellos destacan la monitorización de la presión intracraneal, la monitorización hemodinámica, el uso de expansores de volumen, drogas vasoactivas, la corrección de la hemostasia y la diálisis-hemodiafiltración, consiguiéndose una reducción de la mortalidad de la sepsis de un 30% a un 5%<sup>1</sup>. La mortalidad de la MM está entorno al 4-7%<sup>8</sup>.

La cefotaxima o la ceftriaxona son los antibióticos de elección hasta disponer del resultado del antibiograma, debido a la disminución de la susceptibilidad a la penicilina las últimas décadas (en España más del 50%)<sup>8,20</sup>. Los meningococos en el LCR se eliminan a las 3-4 horas de la administración del antibiótico intravenoso a dosis adecuadas y las concentraciones de la endotoxina en plasma disminuyen un 50% en 2 horas, en paralelo con la disminución de las citoquinas<sup>1,6,21</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado beneficio adicional de la coadministración de dexametasona junto con el antibiótico en la MM<sup>22</sup>.

En general, los pacientes son tratados durante 7 días, a pesar de que un estudio reciente ha demostrado que la EMI puede ser tratada de forma exitosa durante solo 4 días<sup>23</sup>. En los casos en los que se produce una colección purulenta, una artritis séptica o una pericarditis purulenta puede ser necesario prolongar el tratamiento. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden tratarse con meropenem 2g/8horas e-v o cloranfenicol (75-100mg/kg/día, dosis máxima 1g/6horas, dado su buena penetración a través de la barrera hematoencefálica pero nunca sin disponer del antibiograma). Otra alternativa en pacientes alérgicos podría ser el aztreonam<sup>1,3,16,24,25</sup>.

Aunque no todos los estudios han podido demostrar su eficacia, la administración del tratamiento antibiótico prehospitalario se recomienda en muchos países con el objetivo exclusivo de disminuir la mortalidad en aquellos pacientes con una sepsis fulminante<sup>1,20,26</sup>.

Los pacientes con coagulación intravascular diseminada a menudo requieren anticoagulación para disminuir la necrosis distal, si bien, no ha demostrado mejorar el pronóstico<sup>14</sup>. En los casos en los que el *shock* no revierte con las medidas habituales, debe admitirse la posibilidad de hemorragia adrenal secundaria a la sepsis fulminante<sup>20</sup> y administrar dosis bajas de corticoides para mejorar el pronóstico, aunque su efecto beneficioso tampoco ha sido demostrado<sup>1</sup>.

En casos aislados han sido utilizados tratamientos para frenar la respuesta inflamatoria, como anticuerpos antiendotoxina, anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes bactericidas o que alteran la permeabilidad de la membrana, técnicas de depuración de sustancias proinflamatorias como la plasmaféresis



o la ex - sanguinotransfusión, o la oxigenación con membrana extracorpórea<sup>14</sup>.

Entre el 6 y 15% de los pacientes con MM o meningococemia presentan un síndrome inflamatorio postinfeccioso, en forma de artritis, vasculitis cutánea, iritis, epiescleritis, pleuritis y pericarditis que suele aparecer entre 4 y 12 días después del inicio de la enfermedad. Suele resolverse en 7-14 días sin secuelas con antiinflamatorios<sup>17</sup>.

Actualmente, el 8-20% de los supervivientes presentan secuelas neurológicas como espasticidades, dificultades cognitivas, focalidad neurológica, pérdida auditiva y la mortalidad se sitúa entre el 10-15%<sup>3,11,18,27</sup>.

Durante la hospitalización se han de establecer precauciones para evitar la transmisión por gotas durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico, para evitar el contacto directo con las secreciones respiratorias<sup>28</sup>.

## Prevención

En España, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias, la quimioprofilaxis está indicada para eliminar el estado de portador de aquellos sujetos susceptibles de presentar colonización de la nasofaringe tras un contacto cercano con un caso índice, como compañeros de guardería, colegio o convivientes, con el objetivo de evitar casos secundarios. Los contactos del caso índice tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad respecto a otros miembros de la población, fundamentalmente en los 7-10 días tras la aparición del caso<sup>3</sup>. Por ello, se recomienda la administración de la quimioprofilaxis lo antes posible (si es posible en las primeras 24 horas, y siempre antes de los 14 días por su dudosa utilidad después)<sup>6,14</sup>. La quimioprofilaxis puede realizarse con rifampicina (600 mg/12 horas durante 2 días en adultos y en niños entre 5-10 mg/kg/día según la edad) o con una dosis única de ciprofloxacino/levofloxacino oral (500 mg). En las gestantes la profilaxis se realiza con ceftriaxona (dosis única de 250 mg intramuscular)<sup>1,3,20</sup>. La quimioprofilaxis reduce el riesgo de enfermar en los contactos en más de un 80%<sup>6</sup>. Dado que los casos secundarios pueden aparecer varias semanas después del contacto con el caso índice, la vacunación antimeningocócica puede recomendarse junto a la quimioprofilaxis cuando un brote es causado por un serogrupo para el que se dispone de vacuna<sup>4,6</sup>.

La estrategia de prevención más efectiva para luchar contra esta enfermedad y sus nefastas consecuencias es, sin embargo, la inmunización activa con vacunas conjugadas que generan una inmunogenicidad potente. Las primeras vacunas eran polisacáridas no conjugadas frente a los serogrupos A, C, Y y W-135, cuyas limitaciones más importantes eran que no eran inmunógenas

en lactantes, que no inducían memoria inmunológica más allá de los 5 años y que no erradicaban el estado de portador<sup>1,6,8</sup>. A partir de los años 90 se introdujo en muchos países la vacuna conjugada frente al serogrupo C y actualmente disponemos de vacunas conjugadas tetravalentes (A, C, Y y W-135) que son seguras, inmunógenas, inducen memoria inmunológica y erradicán el estado de portador<sup>1,4,29</sup>.

Recientemente se ha autorizado en España y previamente en la Unión Europea, la vacuna frente a *N. meningitidis* serogrupo B (Bexsero®). Es una vacuna recombinante obtenida por "vacunología inversa" que contiene 3 antígenos sub-capsulares del meningococo (la adhesina A de *N. meningitidis* o NadA, la proteína que se une al factor H del complemento o GNA2091-fHbp y el antígeno de *Neisseria* que se une con la heparina o NHBA-GNA1030) combinados con vesículas de membrana externa (OMV) de la cepa de *N. meningitidis* NZ 98/254, que expresa el serotipo 1.4 de la proteína de membrana porina A (PorA). Como se demuestra en la última revisión realizada dicha vacuna es, por el momento la única estrategia disponible, si bien es conocida la gran variabilidad entre las distintas cepas de meningococo B. Dicha vacuna es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos e induce memoria inmunológica. Es compatible con las demás vacunas incluidas en el calendario sistemático español y en España se estima que su cobertura potencial es en torno al 70-80% de las cepas circulantes<sup>6,30-33</sup>.

A lo largo de los años se ha demostrado una reducción drástica de la EMI por serogrupo C en países europeos como Reino Unido, Holanda, España, EEUU y Australia<sup>29</sup>. La incorporación de la vacuna frente al serogrupo B (4CMenB) desde el 2013 en la Unión Europea ha sido diferente según el país. Algunos la han incluido en el calendario vacunal (como Inglaterra en 2015<sup>33</sup>, Irlanda en 2016<sup>34</sup> e Italia en 2017), otros la recomiendan pero no la subvencionan o la recomiendan solo en determinados grupos de riesgo (como España) y finalmente algunos no la consideran de momento una prioridad sanitaria por su baja incidencia de EMI. Por lo tanto, el efecto de esta vacuna será país-dependiente y en cualquier caso, aún es pronto para evaluarlo<sup>30,35</sup>.

## Perspectivas de futuro

*N. meningitidis* se ha convertido en un organismo modelo para comprender otros patógenos que colonizan e infectan el ser humano. Conocer su patogenicidad nos puede ayudar a entender su propagación<sup>1,36</sup>.

Chamot-Rooke *et al.* han descrito un nuevo mecanismo molecular que podría ser la causa de su invasión sistémica y diseminación. Mostraron que el principal componente de los pili

tipo IV de *N. meningitidis* experimenta una modificación inusual poco después del contacto con el huésped que favorece su transmisión a nuevos huéspedes así como la invasión sistémica, lo que podría ser una nueva estrategia para prevenir la enfermedad meningocócica en un huésped colonizado y su transmisión en una comunidad<sup>9</sup>.

Existe la necesidad de una actuación potente y segura en África y otras áreas en desarrollo donde la enfermedad meningocócica es una amenaza constante a diferencia de los países industrializados donde la mejora en el diagnóstico, en la vigilancia y en la prevención mediante las vacunas podrían llegar a eliminar este microorganismo en la próxima década<sup>1,29</sup>.

El desarrollo de modelos predictivos que combinan parámetros clínicos y analíticos es una herramienta que podría ser útil en los casos en los que la etiología de la meningitis no queda clara, si bien aún necesitan ser validados<sup>13</sup>.

## Bibliografía

- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196–210.
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013;11:1–9.
- Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in Adults: A Review of the Literature. *Intern Med*. 2016;55:567–72.
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–32.
- ECDC. Annual epidemiological report Invasive meningococcal disease 2016:3–7.
- Gil A, D B, Batalla J, Bayas J, Campins M. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B. Documento de Consenso. *An Pediatr*. 2014;55–74.
- Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: Pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol*. 2015;23:68–72.
- Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:467–92.
- Quagliarello V. Dissemination of *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2011;2011–3.
- Domingo P, Pomar V. Bacterial meningitis: the end of the beginning? *Lancet. Infect Dis*. 2015;3099:1–2.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30:3–9.
- Stella-Silva N, Oliveira SA, Feldman-Marzochi KB. Meningococcal disease: clinicopathological correlation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:557–62.
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1684–91.
- van Deuren M, Brandtzaeg P, Van JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144–66.
- Mancebo J, Domingo P, Blanch LL, Net A, Nolla J. The predictive value of petechiae in adults with bacterial meningitis. *JAMA*. 1986;256:2820.
- Beek D Van De, Cabellos C, Dzunpova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:37–62.
- Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:653–8.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849–59.
- Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM*. 2005;98:291–8.
- Ausina V, Moreno S. Infección meningocócica. Tratado SEIMC enfermedades Infecc y Microbiol clínica, 2005, p. 305–10.
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks E. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med*. 2006:44–53.
- de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1549–56.
- Cabellos C, Pelegrin I, Benavent E, Gudiol F, Tubau F, Garcia-Somoza D, et al. Invasive meningococcal disease: impact of short course therapy. A DOOR/RADAR study. *J Infect*. 2017;75:420–5.
- Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: Report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15:649–59.
- Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 7:S586–90.
- Sudarsanam TD, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;14.
- Borg J, Christie D, Coen PG, Booy R, Viner RM. Outcomes of Meningococcal Disease in Adolescence: Prospective, Matched-Cohort Study. *Pediatrics*. 2009;123:e502–9.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. CDC. *Am J Infect Control*. 2007;35:S65–164.
- Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014;108:11–20.
- Expert Opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU / EEA. ECDC Scientific Advice. European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. Disponible en:

- <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Introduction-of-4CMenB-vaccine.pdf>
31. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;377:2349–62.
  32. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: A qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:416–25.
  33. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388:2775–82.
  34. Parikh SA, Newbold L, Slater S, Stella M, Moschiani M, Lucidarme J, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007–08 and 2014–15: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:754–62.
  35. Watson PS, Turner DPJ. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero®: prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*. 2016;34:875–80.
  36. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St. John JA, Ekberg JAK, et al. Pathogens penetrating the central nervous system: Infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:691–726.

# Uso de nanopartículas magnéticas y un biosensor para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes y tropicales desatendidas

Anaximandro Gómez-Velasco<sup>1,2</sup>, Jorge L. León-Cortés<sup>3</sup>, Cristina Gordillo-Marroquín<sup>1,2</sup>, Héctor Javier Sánchez-Pérez<sup>1,2</sup>, Evangelyn C. Alocilja<sup>4</sup>, Sergio G. Muñoz-Jiménez<sup>5</sup>, A. Bencomo-Alerm<sup>3,5</sup>, Natán Enríquez-Ríos<sup>6</sup>, Letisia Jonapá-Gómez<sup>7</sup>, Adriana Gómez-Bustamante<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Salud. El Colegio de la Frontera Sur (ECOSUR). San Cristóbal de Las Casas. Chiapas. <sup>2</sup>Red GRAAL (Grupos de Investigación para América y África Latinas). <sup>3</sup>Departamento de Conservación de la Biodiversidad. ECOSUR. San Cristóbal de Las Casas. Chiapas. <sup>4</sup>Laboratorio de Biosensores, Universidad Estatal de Michigan. EE.UU. <sup>5</sup>Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de la región Altos de Chiapas. Secretaría de Salud del Estado de Chiapas. <sup>6</sup>Departamento de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles y no Transmisibles. Secretaría de Salud del Estado de Chiapas. <sup>7</sup>Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Chiapas.

## Resumen

Las enfermedades infecciosas (EIs) emergentes, re-emergentes y las tropicales desatendidas pueden ser localizadas en áreas geográficas específicas, pero fenómenos como el cambio climático, la globalización, las condiciones socioeconómicas y la migración, entre otros, pueden facilitar su rápida transmisión hacia otras regiones. Brotes recientes de Zika, Chikungunya, y Ébola han puesto en alerta la salud pública mundial. Otras enfermedades infecciosas aún persisten y representan severos problemas de salud pública, tales como la tuberculosis, el VIH-sida, la leishmaniasis, el dengue, la malaria y la enfermedad de Chagas, entre otras. Para el diagnóstico, prevención y disminución en la propagación de las EIs, es necesario implementar métodos de diagnóstico precisos, rápidos y accesibles que permitan su atención médica de manera oportuna. Describimos el uso de la nanotecnología, específicamente de "Alocilja Nanopartículas Magnéticas (AMNs)" acopladas a un biosensor, como un nuevo método de diagnóstico de las EIs. Ilustramos su uso potencial para el diagnóstico de la tuberculosis.

### Palabras clave:

Enfermedades infecciosas.  
Diagnóstico de tuberculosis.  
Nanopartículas magnéticas.  
Biosensor. Tuberculosis.  
Salud pública.

## Use of magnetic nanoparticles and a biosensor for the diagnosis and monitoring of emergent, re-emergent and neglected tropical infectious diseases

### Summary

Emerging, re-emerging and neglected tropical infectious diseases (IDs) can be restricted to specific geographic zones, but climate change, globalization, social conditions, and migration, among other factors, can trigger their dissemination worldwide. Outbreaks of Zika, Chikungunya and Ebola have threatened public health worldwide. The rapid transmission of these viral diseases exemplifies the potential quick spread of an infectious disease. Yet several infectious diseases that are of major concern for public health, namely tuberculosis, VIH-sida, Leishmaniasis, dengue, malaria, Chagas, among others. To detect and combat the spread of these IDs, we urge, rapid, and accessible diagnostic tests are needed to identify specific pathogens in order to provide early medical care. In this paper, we review the use of nanotechnology, specifically the Alocilja functionalized magnetic nanoparticles (AMNs) coupled to a biosensor, as a new and quick diagnostic test to detect IDs, and exemplify their potential use in the diagnosis of tuberculosis.

### Key words:

Infectious diseases. Diagnosis of tuberculosis. Magnetic nanoparticles. Biosensor. Tuberculosis. Public health.

## Enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes y tropicales desatendidas

Las enfermedades infecciosas (EIs) son aquellas causadas por microorganismos patógenos, tales como bacterias, virus, parásitos, y hongos<sup>1</sup>. Pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra, o alojarse en diferentes hospederos o reservorios<sup>1</sup>.

Las EIs son las principales causas de morbilidad y mortalidad entre la población de países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. En el año 2016, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las EIs representaron alrededor del 20,1% de las causas de mortalidad<sup>2</sup> y del 12,6% de morbilidad<sup>3</sup> en todo el mundo. El impacto de las EIs es muy alta en países de ingreso bajo y de ingreso mediano bajo, representando un factor de riesgo importante, principalmente debido a la convergencia de factores de riesgo, tales como: la alta densidad poblacional, la falta de infraestructura, la carencia de capacidad de mano de obra calificada para enfrentar los brotes de enfermedades, la gran proporción de personas con inmunidad comprometida, el cambio climático, la alteración en los ecosistemas y la pobreza, entre otros<sup>4</sup>.

Recientemente se ha puesto énfasis en la aparición de nuevas enfermedades infecciosas (por ejemplo: Ébola, Zika y Chikungunya) debido a su rápida transmisión e impacto global<sup>1</sup>. La OMS define una enfermedad infecciosa emergente (EIE) como aquella que ha aparecido en una población por primera vez<sup>5-7</sup>. Por otra parte, una enfermedad infecciosa re-emergente es aquella que de haber sido registrada anteriormente y después de un aparente control y de eliminación epidemiológica aumenta rápidamente su incidencia o alcance geográfico, o el patógeno presenta nuevas formas, o reaparece<sup>5-7</sup>. Sin embargo, existen otras enfermedades infecciosas que han persistido en regiones endémicas, y se han considerado enfermedades tropicales desatendidas (ETDs)<sup>8</sup>. Las ETDs son un grupo diverso de enfermedades transmisibles que prevalecen en condiciones tropicales y subtropicales de 149 países, y afectan a más de mil millones de personas. En su conjunto representan para las economías en desarrollo miles de millones de dólares cada año<sup>8</sup>. Las poblaciones que viven en la pobreza, sin saneamiento adecuado y en estrecho contacto con vectores infecciosos y animales domésticos y ganado, son las más afectadas<sup>8</sup>. Sin embargo, algunas ETDs han logrado superar las barreras geográficas y han sido registradas en regiones donde nunca antes se habían reportado. En la Tabla 1 se muestran los datos más recientes sobre morbilidad y mortalidad a nivel mundial debido a EIs.

La prevalencia y distribución de las EIs pueden estar restringidas a regiones geográficas determinadas, y asociadas a diversos factores ambientales, ecológicos, biomédicos, demográficos, socio-económicos, geográficos, culturales, políticos, y de evolución microbiana, entre otros<sup>5</sup>. Por ejemplo, un análisis de la emergencia de EIs en el mundo para el periodo de 1940-2004, reportó alrededor de un total de 335 de ellas<sup>27</sup>. La mayoría de las enfermedades (60,3%) se asoció a un origen animal (zoonosis), principalmente de vida silvestre; algunos ejemplos son: el virus Nipah (Familia *Paramyxoviridae*, Género *Henipavirus*) aislado de murciélagos, y el virus del síndrome respiratorio agudo grave (mejor conocido por SARS, por sus siglas en Inglés) aislado de civetas y murciélagos<sup>27</sup>. Así mismo, este análisis determinó la aparición de cepas nuevas de patógenos, por ejemplo: *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniácida y rifampicina; y, *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquinas<sup>27</sup>. El virus del Zika, se diseminó en un lapso de tres años en varias regiones del mundo<sup>28</sup>, afectando a por lo menos 84 países<sup>11</sup>. La emergencia y re-emergencia de las EIs reafirma la necesidad de disponer de métodos que permitan su detección y eventual control.

## Métodos de diagnóstico de las enfermedades infecciosas

Las EIs tienen una capacidad de diseminación que puede conllevar un gran impacto en la salud pública global<sup>29</sup>. Sin embargo, los recursos necesarios (humanos, de infraestructura y económicos) para prevenir y controlar las EIs no se encuentran en las regiones donde son más indispensables.

La identificación de nuevos patógenos humanos depende fundamentalmente de la capacidad de diagnóstico. En este sentido, puede preverse que la prevalencia de las EIs se ha subestimado debido al acceso limitado a métodos de diagnóstico más eficientes, a la heterogeneidad de las enfermedades y a la frecuente ausencia de signos y síntomas<sup>4</sup>. Frecuentemente, los pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad está en un estadio avanzado. Por lo tanto, el diagnóstico temprano de las enfermedades y su pronóstico preciso son importantes para su prevención y control.

Las técnicas convencionales para el diagnóstico de las EIs aún constituyen la base fundamental de detección, i.e. la microscopía, los cultivos bacteriológicos y de tejidos, los inmuno-ensayos, así como los métodos moleculares basado en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)<sup>4</sup>. En general, estos últimos tienen las siguientes desventajas: (i) son costosos debido a que requieren infraestructura, equipo y personal calificado; (ii) tienen una capacidad limitada para diferenciar entre múltiples patógenos; (iii) se

requiere de mucho tiempo para obtener resultados –en algunos casos hasta meses; y, (iv) demandan un alto costo de reactivos e insumos, así como un tiempo reducido de almacenamiento<sup>4</sup>. Para combatir de una manera más efectiva la propagación de Els, es necesario el desarrollo de métodos más precisos, rápidos, y accesibles para la población. La identificación oportuna de un patógeno es esencial para disponer de un diagnóstico preciso de la enfermedad y ofrecer un tratamiento adecuado<sup>4</sup>. En este contexto, la nanotecnología y el desarrollo de biosensores son alternativas viables para el diagnóstico y monitoreo de Els. En la Tabla 1 se describen los métodos de diagnóstico recomendados, así como sus requerimientos para la detección de algunas Els. Los métodos de diagnóstico de las Els se basan principalmente en la búsqueda del agente etiológico en el huésped. Sin embargo, para el caso de algunas enfermedades no se considera el monitoreo de sus vectores y/o reservorios debido al costo, escasez de personal e infraestructura.

## Nanopartículas magnéticas, biosensor y diagnóstico de enfermedades infecciosas

Las nanopartículas (NPs) son materiales microscópicos que tienen dimensiones en el rango de  $1 \times 10^{-9}$  a  $1 \times 10^{-7}$  metros<sup>30</sup>. Existen varios ejemplos para ilustrar el tamaño de las NPs; es decir,

si tomamos como referencia la dimensión de un cabello humano que mide alrededor de 80.000 nanómetros (nm) de longitud, o el virus del VIH que puede medir 60 nm. Las propiedades de las NPs relativas al tamaño, forma, superficie, estructura y composición química, así como de conductividad eléctrica, magnética y óptica, entre otras, las hacen versátiles y de gran aplicación en áreas biomédicas, ambientales y energéticas<sup>30</sup>.

Las NPs pueden clasificarse de acuerdo al material con la cual se fabrican: (i) de base de carbón; (ii) de base metálica (oro, plata, o de puntos cuánticos); (iii) dendrímeros; y (iv) composites o resinas compuestas<sup>30,31</sup>. Las superficies de las NPs pueden ser modificadas con grupos funcionales que mejoran sus características fisicoquímicas e incrementan sus aplicaciones biológicas. Estas modificaciones permiten a las NPs una mayor actividad biológica en el reconocimiento de moléculas como ADN, ARN, proteínas y lípidos, lo que en términos técnicos se denomina “biofuncionalización”, propiedad que les confiere cierta especificidad molecular (Figura 1A). Las características morfológicas de los patógenos pueden ser empleadas para desarrollar NPs específicas. Por ejemplo, la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* contiene diversas familias de lípidos, como los dimicoserosatos de tiocerol, que pueden ser usadas para el desarrollo de anticuerpos específicos para este patógeno (Figura 1B) y ser acopladas a las NPs. Esta propiedad permite a las NPs percibir y transmitir información biológica, actuando como sensores biológicos o biosensores<sup>30</sup>, al funcionar como dispositivos analíticos que integran un elemento

**Figura 1. Fundamento de captura, aislamiento, concentración y detección de patógenos mediante el uso de AMNs y biosensor.**

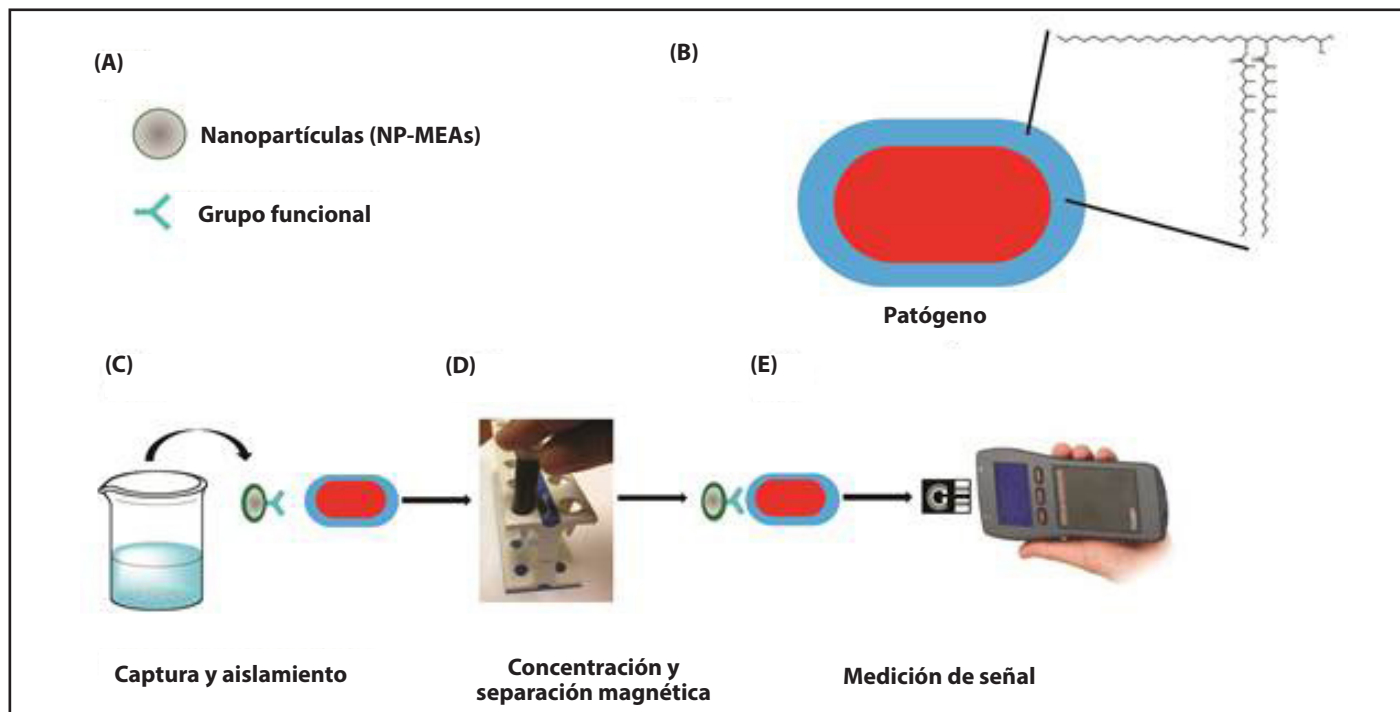




Tabla 1. Ejemplos de enfermedades emergentes, re-emergentes y tropicales desatendidas.

| Enfermedad                            | Grupo Taxonómico                                                                                                                             | Mortalidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Morbilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Métodos de diagnóstico recomendado por la OMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Emergentes</b>                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ébola                                 | Familia Filoviridae, Género: <i>Ebolavirus</i> . Se han identificado 5 especies: Zaire, Bundibugyo, Sudan, Reston y Taï Forest <sup>12</sup> | Para el 2016 se reportaron 11.310 muertes <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Para el 2016, se reportaron 28.616 casos confirmados. <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Métodos moleculares a partir de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, PCR-TR (PCR por sus siglas en inglés) en tiempo real y/o serología. Requiere personal e infraestructura especializada (Bioseguridad Nivel II-IV). El equipo utilizado requiere energía eléctrica constante, calibración y mantenimiento. Se traduce en altos costos <sup>10</sup> .                                                                                          |
| Enfermedad por el virus de Zika (EVZ) | Familia: Flaviridae<br>Género: Flavivirus <sup>11</sup>                                                                                      | El número de muertes asociados a EVZ es bajo. Sin embargo, la infección del EVZ durante el embarazo puede causar microcefalia y otras malformaciones congénitas que constituyen el síndrome congénito por el virus de Zika. La infección también se asocia a otras complicaciones del embarazo, como la ocurrencia de parto prematuro y aborto espontáneo. La infección se asocia en niños y adultos a un aumento del riesgo de complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré, neuropatía y mielitis <sup>11</sup> | En la región de las Américas se reportaron al menos 171.553 casos confirmados. Alrededor de 84 países han confirmado la transmisión del virus <sup>12</sup>                                                                                                                                                                                                                                                      | Métodos moleculares basado en PCR-TR. Se requiere diagnóstico diferencial debido a que los signos y síntomas son similares al dengue y CHIKV. Se recomienda realizar la prueba en un ambiente de bioseguridad nivel II <sup>13</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
| Chikungunya (CHIKV)                   | Familia: Togaviridae <sup>14</sup>                                                                                                           | Se reportaron 252 muertes a finales de agosto de 2015 <sup>15</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | El virus Chikungunya (CHIKV) emergió en las Américas en diciembre de 2013, cuando la transmisión autóctona de el genotipo asiático CHIKV fue identificado en St Martin. Desde entonces, el CHIKV se ha extendido a 33 países y territorios en el Caribe, Sur, Centro y Norte América con ~ 1.7 millones de casos identificados (de los cuales alrededor del 2% fueron confirmados por laboratorio) <sup>15</sup> | Las pruebas serológicas, como los ensayos inmuno-absorbentes ligados a enzimas (ELISA), pueden confirmar la presencia de anticuerpos IgM e IgG anti-CHIKV. Los niveles de anticuerpos IgM son más altos 3-5 semanas después del inicio de la enfermedad y persisten alrededor de 2 meses. Las muestras recolectadas durante la primera semana después del inicio de los síntomas deben analizarse mediante métodos serológicos y virológicos (RT-PCR) <sup>14</sup> |
| <b>Re-emergentes</b>                  |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tuberculosis                          | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>16</sup>                                                                                              | Para el 2016, se reportaron 1.7 millones de muertes <sup>16</sup> . Es la primera causa de muerte a nivel global por un solo agente infeccioso. La re-emergencia de TB se ha atribuido a su co-infección con VIH, diabetes, y a la aparición de cepas multi-fármaco resistentes <sup>16</sup>                                                                                                                                                                                                                                        | Para el 2016, se confirmaron 10.4 millones de casos nuevos en el ámbito mundial <sup>16</sup> . Se ha estimado que la infección latente afecta hasta un 25-30% de la población global <sup>16</sup>                                                                                                                                                                                                              | En la mayoría de los países, la baciloscopia es el método principal de diagnóstico de la forma pulmonar (TBP). Sin embargo, su sensibilidad es relativamente baja. Países con una alta prevalencia de TB, MDR-TB, TB-VIH, han optado por el uso de 'Xpert MTB/RIF' como prueba de diagnóstico inicial para todas las personas con signos y síntomas de TBP. El costo de mantenimiento es el principal problema al adoptar este método <sup>16</sup>                 |

(Continúa)

(continuación)

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paludismo                                        | Parásitos del género <i>Plasmodium</i> <sup>17</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Para el 2016, se reportaron 445.000 muertes <sup>18</sup>                                                                                                               | Para el 2016, se han estimado 216 millones de casos a nivel mundial. El 90% de los casos ocurrieron en África <sup>18</sup> | La OMS recomienda la confirmación parasitológica rápida del diagnóstico, bien sea mediante pruebas de microscopía o mediante pruebas de diagnóstico rápido antes de administrar el tratamiento al paciente presuntamente infectado. Se requiere personal e infraestructura adecuados <sup>18</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tosferina                                        | <i>Bordetella pertussis</i> <sup>19</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | En el 2016, se confirmaron 139.000 casos <sup>19</sup><br>La re-emergencia se ha atribuido al cambio de vacunas de células completas a vacunas acelulares <sup>20</sup> | En el 2016, se estimó a nivel mundial, la aparición de 6.170.800 casos <sup>21</sup>                                        | El método recomendado es la PCR en tiempo real, debido a su alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, requiere personal e infraestructura especializados <sup>22</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Tropicales desatendidas</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Leishmaniasis                                    | Parásitos del género <i>Leishmania</i> . Se conocen alrededor de 20 especies. El parásito es transmitido por flebótomos infectados <sup>23</sup>                                                                                                                                                                                                       | Se estima que cada año se producen entre 20.000 y 30.000 defunciones <sup>23</sup>                                                                                      | Se estima que cada año se producen entre 700.000 y un millón de nuevos casos <sup>23</sup>                                  | El diagnóstico de la leishmaniasis visceral se realiza mediante la combinación de un examen clínico con pruebas parasitológicas o serológicas (pruebas de diagnóstico rápido y otras). Las pruebas serológicas tienen un valor limitado en el diagnóstico <sup>23</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) | El Parásito <i>Trypanosoma cruzi</i> es transmitido principalmente por medio de vectores, insectos de la subfamilia <i>Triatominae</i> (chinchés) <sup>24</sup>                                                                                                                                                                                        | Se han estimado alrededor de 8 millones de personas infectadas por el parásito <sup>24</sup>                                                                            | Se estima que 10.000 personas mueren anualmente <sup>24</sup>                                                               | La microscopía sigue siendo la prueba de referencia para diagnosticar la enfermedad de Chagas aguda y congénita. Las herramientas moleculares (por ejemplo, PCR) también se aplican en algunos países, pero su complejidad imposibilita su uso en todas las áreas endémicas. En la fase crónica, el número de parásitos en la sangre es bajo y el diagnóstico directo es más difícil. Actualmente, la OMS recomienda el uso combinado de dos métodos serológicos para confirmar la enfermedad de Chagas crónica, ya que ninguna de las pruebas disponibles es lo suficientemente sensible para emplearse exclusivamente <sup>24</sup>                                                                                                                                                                 |
| Dengue                                           | El virus del dengue (DEN) comprende cuatro serotipos distintos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) que pertenecen al género <i>Flavivirus</i> , familia <i>Flaviviridae</i> <sup>25</sup> . El virus del dengue se transmite por mosquitos hembra principalmente de la especie <i>Aedes aegypti</i> y, en menor grado, de <i>A. albopictus</i> <sup>25</sup> | Para el 2016 se reportaron 40.392 muertes por Dengue                                                                                                                    | El Dengue ocurre en más de 128 países y causan alrededor de 300 millones de casos anualmente a nivel mundial <sup>25</sup>  | La reciente introducción de dos nuevas enfermedades arbovirales (CHIKV a fines de 2013 y EVZ en 2014) ha creado un nuevo desafío para la salud pública en las Américas. Las tres enfermedades arbovirales (dengue, CHIKV y EVZ) pueden producir síntomas clínicos muy similares, principalmente durante la fase aguda (los primeros días de la enfermedad), dificultando el diagnóstico clínico por parte de los trabajadores de salud, creando problemas para el manejo adecuado del caso y, en ocasiones, desencadenando eventos fatales. El diagnóstico serológico ha presentado dificultades adicionales, debido a la reacción cruzada entre los anticuerpos IgM/IgG del dengue y el EVZ, lo que complica la confirmación del laboratorio y compromete la vigilancia epidemiológica <sup>26</sup> |

biológico y que está en contacto con un transductor de señal que convierte y cuantifica la respuesta biológica en una señal eléctrica medible (Figura 1 C-E).

Nuestro grupo de investigación está evaluando las "Alocilja nano-partículas magnéticas biofuncionalizadas (AMNs)", que han sido diseñadas para aprovechar sus propiedades magnéticas y biológicas<sup>32</sup>. Las AMNs están recubiertas con biopolímeros, lo que les proporciona actividades biológicas, y un núcleo fabricado con hierro- lo que les confiere propiedades magnéticas- que permite que puedan ser manipuladas a través de un campo magnético externo<sup>32</sup> (Figura 1C-D). Las AMNs biofuncionalizadas permiten capturar, concentrar y separar magnéticamente células de diferentes muestras, y al mismo tiempo –dadas sus propiedades eléctricas– emitir una señal de transducción en un biosensor<sup>32</sup> (Figura 1E). Tal protocolo ha sido empleado para detectar diversos patógenos como *Escherichia coli* O157:H7<sup>33,34</sup>, *Shigella boydii*<sup>35</sup>, *Mycobacterium avium*<sup>36</sup>, ADN de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>37</sup>, *Salmonella entérica*<sup>38</sup>, virus de la influenza humana<sup>39</sup>, esporas de *Bacillus cereus*<sup>32</sup>, y dengue<sup>40</sup>.

La versatilidad de reconocimiento de las NPs las identifica como "herramientas poderosas" para la detección precisa de una variedad de moléculas de interés biomédico. A continuación brindamos un ejemplo de la aplicación de esta técnica en la detección de una enfermedad de prominente interés en salud pública: la tuberculosis.

## Pruebas piloto para el diagnóstico de tuberculosis (TB)

La tuberculosis (TB) continúa siendo un gran desafío para la salud pública global<sup>16</sup>. La emergencia de cepas multi-fármaco resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, la co-infección con el VIH-SIDA y la comorbilidad con diabetes, hacen necesario el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico para su prevención y control. Debido a su sencilla aplicación y bajo costo, el principal método para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar (TBP) es la baciloscopia, debido a su sencilla aplicación y bajo costo<sup>41</sup>. Sin embargo, su capacidad diagnóstica varía enormemente (20-70%), ya que está en función de la calidad y cantidad de la muestra, así como de la concentración de bacilos (5.000-10.000 por mililitro)<sup>42</sup>. Por ejemplo, en Chiapas, México se ha documentado que solo el 50% de los casos en zonas marginadas es diagnosticado<sup>43</sup>.

Una de las limitantes para el diagnóstico de la TBP, es que las muestras de esputo necesariamente deben cumplir una serie de condiciones de calidad de las que depende la eficiencia de los resultados de la baciloscopia<sup>41</sup>. La muestra de esputo tiene una alta viscosidad debido a que está formada de una matriz

**Figura 2. Captura, aislamiento y concentración de células de *Mycobacterium tuberculosis* de muestras clínicas.**



orgánica de proteínas, lípidos y carbohidratos, así como de una gran variedad de microorganismos, factores que dificultan e impiden el aislamiento de *M. tuberculosis* para el análisis a través de la baciloscopia y en medios de cultivo<sup>42</sup>. Las muestras provenientes de niños (biopsias, jugo gástrico, entre otras) y de personas con sistema inmunológico deficiente tienen la característica de ser paucibacilares, es decir con un bajo número de células de *M. tuberculosis*, lo que representa un gran desafío para el diagnóstico de TB.

A partir del análisis de muestras clínicas de esputo, hemos demostrado el uso potencial de las AMNs para la detección de *M. tuberculosis*<sup>44</sup>. En pruebas de laboratorio utilizando esputo artificial y *Mycobacterium smegmatis* como bacteria modelo, se ha determinado que las AMNs pueden detectar hasta 10 células por mililitro, lo cual es significativo si consideramos que para tener una baciloscopia positiva se necesitan por lo menos 5.000 células por mililitro<sup>45</sup>. Los resultados preliminares han demostrado que las AMNs aíslan y concentran de manera significativa células de *M. tuberculosis*<sup>44</sup>. Estos resultados son promisorios, ya que las AMNs podrían mejorar la sensibilidad de la baciloscopia convencional (Figura 2), además de generar información preliminar para el desarrollo e implementación de un biosensor portátil.

## Posibles aplicaciones de las AMNs y el biosensor para el monitoreo y diagnóstico de enfermedades transmitidas por vectores

La enfermedad por el virus del Ébola (EVE), por el virus Zika (EVZ) y la infección por el virus de chikungunya (CHIKV) son

enfermedades emergentes de las que ningún país estaba preparado para su prevención y control. Desde su descubrimiento en 1976, la mayoría de los casos y brotes de EVE se han producido en África<sup>46</sup>. El brote de EVE en el periodo de 2014-2016 en África occidental comenzó en un entorno rural del sudeste de Guinea, extendiéndose a las zonas urbanas y a través de las fronteras, en cuestión de semanas, hasta ser catalogada como una epidemia mundial<sup>46</sup>. El diagnóstico de EVE es complicado debido a que los primeros síntomas, como la presencia de dolor de cabeza, fiebre, y debilidad, no son específicos, y a menudo se observan en pacientes con otras enfermedades más comunes en estas regiones, como el paludismo y la fiebre tifoidea.

La infección por EVZ causó alarma debido a su asociación con el síndrome de Guillain-Barré y microcefalia congénita<sup>47-50</sup>. El diagnóstico clínico de EVZ es complicado debido a que presenta cuadros clínicos similares a CHIKV y dengue, especialmente en regiones donde ambas enfermedades son endémicas, además de que muchas veces es asintomático<sup>28,51</sup>. Se ha reportado que una persona puede estar co-infectada de forma simultánea por los tres virus<sup>28,51</sup>. Las co-infecciones tienen un impacto directo en las pruebas serológicas, y por lo tanto en la precisión de disponer de un diagnóstico diferenciado, debido a las reacciones cruzadas con otros flavivirus y a la posible reactividad no específica, por lo que es posible que los resultados sean difíciles de interpretar<sup>28,51</sup>. Por lo tanto, es necesario realizar otras pruebas, como la reducción en placas (PRNT, *plaque reduction neutralization test*, por sus siglas en inglés). Para el diagnóstico diferencial también se ha recurrido a la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR, por sus siglas en inglés)<sup>28,51</sup>. Sin embargo, ambas técnicas tienen desventajas importantes, como el requerimiento de personal, materiales, equipo e infraestructura especializados lo que las hacen de alto costo, además de la necesidad obtener muestras de buena calidad y cantidad.

EVZ, dengue y CHIKV pueden ser transmitidos por los mismos vectores. En el continente americano se ha reportado que *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son los principales vectores transmisores del EVZ<sup>28</sup>. Se ha descrito que el EVZ puede ocupar como hospederos a diferentes animales silvestres y domésticos<sup>28</sup>. Esta gran capacidad de transmisión del EVZ implica reconocer la complejidad de su ciclo ecológico, i.e. un ciclo endozoótico, que involucra a los vectores y diversos primates, y otro ciclo en el que el humano y animales domésticos están involucrados. En los humanos, el virus se puede transmitir verticalmente y a través de varios fluidos (semen, saliva, sangre y orina)<sup>28</sup>.

La vigilancia entomológica, es decir el monitoreo de los vectores, representa una de las estrategias de intervención más importantes en la prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores<sup>52,53</sup>. La detección temprana de un posible

brote junto con un programa exitoso de prevención, representa una alternativa de menor costo que los programas de erradicación o control establecidos después de un brote. Sin embargo, los métodos de diagnóstico convencionales no permiten el monitoreo en tiempo real debido a que las muestras requieren ser transportadas a un laboratorio especializado para ser analizadas, aunado a la variación natural de las poblaciones, lo que implica la necesidad de establecer protocolos de observación continuos, lo que involucra una mayor inversión de recursos y retrasos en el diagnóstico<sup>52,53</sup>.

Un biosensor portátil basado en AMNs y biofuncionalizadas específicamente para detectar a un determinado patógeno, permitiría no solo diagnosticar y monitorear una enfermedad, sino que su bajo costo podría ser accesible el manejo *in situ* (i.e. comunidades situadas en regiones donde no existen servicios de salud, o con poca capacidad diagnóstica). Un ejemplo de la aplicación del biosensor portátil acoplado con AMNs se evalúa experimentalmente para la detección de ADN del dengue serotipo 2<sup>40</sup>. La sensibilidad del biosensor en términos moleculares, ha sido determinada para detectar 10 ng/μl de ADN en tan sólo una hora. Aunque es un prototipo, el plan es desarrollar una herramienta diagnóstica de este tipo (portátil, de fácil uso e interpretación, y barato) para el monitoreo de poblaciones naturales de mosquitos (*Aedes spp.*) *in situ*, incluyendo áreas urbanas, previo a la aparición de un brote de dengue.

Sin embargo, como cualquier campo emergente, el diseño de un biosensor se enfrenta a muchos desafíos. Las biomoléculas poseen estructuras y funciones especiales, y determinan el diseño, fabricación, y uso de las NPs que serán acopladas al biosensor<sup>54</sup>. El procesamiento, la caracterización, los problemas de interfaz, la disponibilidad de NPs de alta calidad, la adaptación de nanomateriales y los mecanismos que gobiernan el comportamiento de estos compuestos a nano-escala, también representan grandes desafíos para el diseño de un biosensor<sup>54</sup>. Por lo tanto, los mecanismos de interacción entre las biomoléculas y las NPs tampoco han sido dilucidados, con lo que la detección de un patógeno a partir de muestras complejas (conformada por diversas moléculas, y otros microorganismos) actualmente se hace más complicada<sup>55</sup>. Otra limitación del biosensor es que probablemente no sea capaz de distinguir entre células viables y no viables<sup>55</sup>. Aunque esto no se ha confirmado experimentalmente, es bien sabido que las células no viables (a menos que se destruyan sus membranas celulares) a menudo retienen los antígenos a los que se unirán los anticuerpos, por lo que la mayoría de los ensayos basados en anticuerpos detectarán las células viables y no viables de forma indiscriminada<sup>55</sup>. Por lo tanto, la optimización y validación de un biosensor son pasos previos esenciales para su uso en escenarios reales.

Los biosensores basados en nanomateriales muestran –en un futuro cercano– grandes perspectivas atractivas, que se aplicarán ampliamente en el diagnóstico clínico, el análisis de alimentos, el control de procesos y el monitoreo ambiental en un futuro cercano. Basta imaginar su empleo en una comunidad rural o aislada, en donde a partir del uso del teléfono celular o satelital se podría diagnosticar la presencia de una EI. Es claro que nuestra capacidad de reacción ante infecciones emergentes se incrementaría de manera significativa.

En suma, un biosensor acoplado con nanopartículas AMNs representa una herramienta de diagnóstico y análisis expedito, de bajo costo y con alto potencial para el monitoreo y atención de EIs de importancia en salud pública para países con escasez de recursos para la salud. La relevancia práctica de las NPs cobra particular relevancia ante un cuadro social de alta marginación (como es el caso de numerosas regiones de México, América Latina y África), donde idealmente requerimos disponer de herramientas diagnósticas prácticas y eficientes.

## Agradecimientos

A la Fundación W.K. Kellogg y a la SEPAR - Programa de Investigación Integrado de Tuberculosis PII-TB-SEPAR (058-2015) por los recursos aportados.

## Bibliografía

- World Health Organization. Infectious diseases. 2018. Disponible en: [http://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/). (Accessed: 12th September 2018)
- World Health Organization. Global Health Estimates 2016. Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). (Accessed: 12th September 2018)
- GBD 2016 DALYs, HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond. Engl.* 2017;390: 1260-344.
- Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57 Suppl 3:S139-170.
- Fauci AS, Morens DM. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:454-61.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature.* 2004;430:242-9.
- Morens DM, Fauci AS. Emerging Infectious Diseases in 2012: 20 Years after the Institute of Medicine Report. *mBio.* 2012;3:e00494-12.
- World Health Organization. Neglected Tropical Diseases. 2018. Disponible en: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/). (Accessed: 12th September 2018)
- Centers for Disease Control and Prevention. Ebola: Number of cases and deaths in Guinea, Liberia, and Sierra Leone during the 2014-2016 West Africa Ebola Outbreak. 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/case-counts.html>. (Accessed: 13th September 2018)
- World Health Organization. Laboratory diagnosis of Ebola virus disease. Interim guideline 2014;6.
- World Health Organization. Zika Virus Disease. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/diseases/zika/en/>. (Accessed: 12th September 2018)
- Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J. Neuroimmunol.* 2017;308:50-64.
- World Health Organization. Laboratory testing for Zika virus infection. Interim guidance 2016;4.
- World Health Organization. Chikungunya. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/diseases/chikungunya/en/>. (Accessed: 13th September 2018)
- Cibrelus, L, Barney SG, Ramon-Pardo P, Repik P, Yactayo S, The Chikungunya Expert Group. Chikungunya disease: gaps and opportunities in public health and research in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:571-6.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018.
- World Health Organization. Malaria. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/en/>. (Accessed: 13th September 2018).
- World Health Organization. World Malaria Report 2017. 2018.
- World Health Organization. Pertussis. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>. (Accessed: 13th September 2018).
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:449-86.
- Naghavi M, Abajorbir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017;390:1151-210.
- World Health Organization. WHO-recommended surveillance standard of pertussis. 2018. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis\\_standards/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis_standards/en/). (Accessed: 13th September 2018)
- World Health Organization. Leishmaniasis. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>. (Accessed: 13th September 2018).
- World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). 2018. Disponible en: <http://www.who.int/chagas/en/>. (Accessed: 13th September 2018).
- World Health Organization. Dengue. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/denguecontrol/en/>. (Accessed: 13th September 2018).



26. Pan American Health Organization, World Health Organization. Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. 2017.
27. Jones, KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451: 990-3.
28. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016;29:487-524.
29. Gebreyes WA, Dupouy-Camet J, Newport MJ, Oliveira CJ, Schlesinger LS, Saif YM, *et al.* The global one health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings. *PLoS Negl Trop. Dis.* 2014;8:e3257.
30. Holzinger M, Le Goff A, Cosnier S. Nanomaterials for biosensing applications: a review. *Anal Chem.* 2014;2:63.
31. Kaittanis C, Santra S, Perez JM. Emerging nanotechnology-based strategies for the identification of microbial pathogenesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62:408-23.
32. Pal S, Alocilja EC. Electrically active polyaniline coated magnetic (EAPM) nanoparticle as novel transducer in biosensor for detection of *Bacillus anthracis* spores in food samples. *Biosens Bioelectron.* 2009;24:1437-44.
33. Cloutier BC, Cloutier AK, Trinidad L, Alocilja EC. Culture Age on Evaluation of Electrically Active Magnetic Nanoparticles as Accurate and Efficient Microbial Extraction Tools. *Open J Appl Biosens.* 2015;03:19.
34. Wang Y, Alocilja EC. Gold nanoparticle-labeled biosensor for rapid and sensitive detection of bacterial pathogens. *J Biol Eng.* 2015;9:16.
35. Settrington EB, Cloutier BC, Ochoa JM, Cloutier AK, Patel PJ, Alocilja EC. Rapid, sensitive, and specific immunomagnetic separation of foodborne pathogens. *Int J Food Saf Nutr Public Health.* 2011;4:83-100.
36. Okafor C, Grooms D, Alocilja E, Bolin S. Comparison between a conductometric biosensor and ELISA in the evaluation of John's disease. *Sensors.* 2014;14:19128-37.
37. Torres-Chavolla E, Alocilja EC. Nanoparticle based DNA biosensor for tuberculosis detection using thermophilic helicase-dependent isothermal amplification. *Biosens Bioelectron.* 2011;26:4614-8.
38. Vetrone SA, Huarng MC, Alocilja EC. Detection of non-PCR amplified *S. enteritidis* genomic DNA from food matrices using a gold-nanoparticle DNA biosensor: a proof-of-concept study. *Sensors* 2012;12:10487-99.
39. Kamikawa TL, Mikolajczyk MG, Kennedy M, Zhang P, Wang W, Scott DE, *et al.* Nanoparticle-based biosensor for the detection of emerging pandemic influenza strains. *Biosens Bioelectron.* 2010;26:1346-52.
40. Fernando L, Vasher M, Alocilja EC. A DNA-Based nanobiosensor for the rapid detection of the dengue virus in mosquito. 2015;9:818-21.
41. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, *et al.* Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2006;6:664-74.
42. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1376-95.
43. Sánchez-Pérez HJ, Hernán MA, Hernández-Díaz S, Jansá JM, Halperin D, Ascherio A. Detection of pulmonary tuberculosis in Chiapas, Mexico. *Ann Epidemiol.* 2002;12:166-72.
44. Gordillo-Marroquín C, Gómez-Velasco A, Sánchez-Pérez HJ, Pryg K, Shinnors J, Murray N, *et al.* Magnetic Nanoparticle-Based Biosensing Assay Quantitatively Enhances Acid-Fast Bacilli Count in Paucibacillary Pulmonary Tuberculosis. *Biosensors.* 2018;8:128.
45. Alocilja E, Gómez-Velasco A, Sánchez-Pérez HJ, Srivastava S, Pryg K, Vasher M, *et al.* Development and validation of a biosensor for rapid TB detection. Advancing Biology Inspired Engineering Meeting. March 5-7, St. Louis, MO, USA. 2015. Disponible en: [http://www.ibe.org/\\_resources/documents/events/Nanotechnology%20and%20Biosensors.pdf](http://www.ibe.org/_resources/documents/events/Nanotechnology%20and%20Biosensors.pdf).
46. Center for Disease Control and Prevention. History of Ebola Virus Disease. 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/summaries.html>. (Accessed: 13th September 2018)
47. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, Filippis I, Fabri 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.
48. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimaraes KP, *et al.* The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534:267-71.
49. Mlakar, J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:951-8.
50. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro-Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016. doi:10.1056/NEJMoa1602412
51. Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, Bi Q, Grantz K, Salje H, *et al.* Assessing the global threat from Zika virus. *Science.* 2016;353:aaf8160.
52. Ogden NH, AbdelMalik P, Pulliam J. Emerging infectious diseases: prediction and detection. *Can Commun Dis Rep Relev Mal Transm Au Can.* 2017;43:206-11.
53. Brookes VJ, Hernández-Jover M, Black PF, Ward MP. Preparedness for emerging infectious diseases: pathways from anticipation to action. *Epidemiol Infect.* 2015;143:2043-58.
54. Zhang X, Guo Q, Cui D. Recent advances in nanotechnology applied to biosensors. *Sensors.* 2009;9:1033-53.
55. Cloutier BC, Cloutier AK, Alocilja EC. Optimization of electrically active magnetic nanoparticles as accurate and efficient microbial extraction tools. *Biosensors.* 2015;5: 69-84.



# Un diagnóstico bajo el árbol

**Jaime E. Ollé Goig**

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

---

## Resumen

### Palabras clave:

Tuberculosis.  
Examen físico. Diagnóstico.

Presentamos el caso de una enferma afecta de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar diagnosticada en unas circunstancias nada fáciles. El autor comenta varios aspectos de esta enfermedad y hace énfasis en la importancia de llevar siempre a cabo un examen físico completo.

## A diagnosis under the tree

### Summary

### Key words:

Tuberculosis. Physical  
examination. Diagnosis.

We present the case of a patient suffering from pulmonary and extrapulmonary tuberculosis diagnosed under difficult conditions. The author comments different aspects of this infection and emphasizes the importance of always performing a complete physical examination.

## Introducción

Pasé unos años en un área rural de Uganda cercana al lago Victoria. Parte de mis obligaciones como director médico del Buluba Hospital era la visita periódica de la red de dispensarios. Ello era especialmente importante en relación a los enfermos con tuberculosis, a menudo diagnosticados en el hospital pero que seguían su tratamiento durante varios meses cerca de sus domicilios, para verificar la continuación correcta del régimen terapéutico, su finalización a tiempo y el registro de los datos adecuado. El acceso a alguno de los centros de salud no era siempre fácil: caminos estrechos y pedregosos, cruce de riachuelos más o menos caudalosos según la estación, selva intrincada, y todo ello bajo un sol abrasador o, alguna vez, una lluvia torrencial. Estas visitas no me incomodaban, mas bien todo lo contrario: me permitían disfrutar el paisaje (con frecuencia espectacular), comprender mejor como vivían los pobladores locales y mantener un contacto más estrecho con ellos.

## La enferma: diagnóstico, tratamiento y evolución

Una mañana realizamos la supervisión de uno de ellos en Kigandalo, a unas horas del hospital. Cuando estábamos a punto de despedirnos, el encargado me preguntó si no me importaría ver a una muchacha que padecía un dolor persistente en la cadera, y cuyo diagnóstico no se había esclarecido después de varias visitas. Vivía cerca, pero tenía dificultad para la deambulación. La familia nos dio la bienvenida mas, no obstante, el hogar estaba atestado de niños ruidosos y llenos de curiosidad, y sugerí examinar a la paciente bajo la sombra protectora de un árbol de grandes dimensiones que se erguía en el patio trasero; la acostamos sobre la hierba. Tenía trece años, sin antecedentes de trauma y no tenía fiebre; pude observar una leve deformación de la cadera derecha y una disminución marcada de la flexión del muslo. Al mismo tiempo me percaté de una ligera taquipnea, lo que me impulsó a hacer un examen físico completo; el lado

izquierdo del tórax evidenciaba todos los signos de un neumotórax (timpanismo, ausencia de vibraciones vocales y de ruidos respiratorios, etc.). Aconsejé hospitalizar a Rebeca y madre e hija nos acompañaron en el viaje de vuelta. Durante el trayecto, yo iba pensando en qué enfermedad podía afectar simultáneamente dos áreas anatómicas tan dispares en una persona de corta edad. La primera patología que me vino en mente fue una tuberculosis. La incidencia en la región era muy elevada<sup>1</sup> y el diagnóstico -especialmente de las formas extrapulmonares- no es siempre fácil.

El examen radiológico confirmó un neumotórax completo del lado izquierdo con un pequeño derrame (Figura 1), y una afectación de la articulación coxo-femoral derecha que sugería una artritis séptica (Figura 2). Insertamos un tubo de drenaje con aspiración negativa y el neumotórax se resolvió en parte. Varias baciloscopias y cultivos de esputo y del líquido pleural fueron negativos; el análisis de una muestra del derrame demostró que se trataba de un exudado con abundantes linfocitos. Iniciamos un tratamiento anti-tuberculoso con cuatro medicamentos y se mantuvo el drenaje torácico durante varios días. Al cabo de unos meses el neumotórax se había resuelto y la deambulación había mejorado.

## Comentarios

Este diagnóstico realizado en condiciones precarias me sugiere los comentarios siguientes:

- La tuberculosis ha sido compañera fiel de la especie humana durante milenios, y al igual que hoy afecta a una niña africana en un villorrio escondido en la selva ha causado innumerables muertes en todo el planeta durante siglos. Parece ser que los remotos movimientos de los humanos fuera del continente africano han ido emparejados con los de la micobacteria<sup>2,3</sup>. La historia de la humanidad ha quedado impregnada por su relación con dicho microorganismo<sup>4</sup>. Se han identificado micobacterias en un esqueleto de 5000 años de antigüedad en Heidelberg (Alemania) y en una momia del antiguo reino egipcio de hace 3.500 años<sup>5</sup> ¡En los dos últimos siglos ha causado la muerte de no menos de mil millones de personas!<sup>6</sup>. Al transmitirse, en general, a través del aire que respiramos, afecta, sobre todo, pero no exclusivamente<sup>7</sup>, a las clases con pocos medios económicos que malviven apiñadas en pequeños espacios en condiciones precarias e insalubres.
- La confraternización íntima y prolongada de estas bacterias con nuestra especie ha sido el origen de una relación compleja y, todavía hoy en día, llena de puntos no esclarecidos en las distintas etapas del encuentro, más o menos conflic-



**Figura 1. Neumotórax izquierdo completo con un nivel hídrico moderado.**



**Figura 2. Ensanchamiento asimétrico del fondo acetabular derecho con desplazamiento coxal medial. Pequeño pinzamiento coxo-femoral apical derecho con pequeñas erosiones subcondrales.**

tivo, humano-micobacteria, y que no raras veces causan serias dudas, en clínicos y epidemiólogos: ¿Infectado o no infectado?, ¿Enfermo o no enfermo?, ¿Curado o no curado?, ¿Recaída o reinfección?<sup>8</sup>.

- En la actualidad, las modernas técnicas de investigación han permitido aclarar muchas incógnitas y obligarnos a revisar conceptos antiguos, pero estamos lejos de tener los conocimientos exactos sobre muchos aspectos de esta interacción de forma precisa y concluyente y, no raras veces, nuestro trabajo se desarrolla aplicando la lógica y la experiencia, pero sin una base científica precisa y demostrable.

- La micobacteria causante de la tuberculosis no es especialmente virulenta (si lo fuera la especie humana hace mucho tiempo que se hubiera extinguido) y tampoco produce toxinas. Entonces, ¿cuál es la causa de la patología que conlleva la enfermedad, incluso con un posible final mortal? Parece ser que gran parte de dicho daño no está producido por el ejército invasor sino, más bien, por nuestra respuesta atemorizada y desproporcionada ante las huestes foráneas. Es posible que, en ausencia de esta reacción inmunológica exagerada, la presencia de micobacterias en nuestro cuerpo no acarrearía sus temibles consecuencias.
- El diagnóstico de la tuberculosis puede ser difícil, y más en los enfermos pediátricos<sup>9</sup>, y en las formas extrapulmonares. La tuberculosis puede afectar cualquier órgano y podremos tener más de una sorpresa<sup>10,11</sup>. Este caso nos demuestra, una vez más, la importancia que tiene el examen físico diligente del enfermo. Hoy en día, con el incremento de la tecnología aplicada a las ciencias médicas, existe una tendencia a menospreciar este valeroso instrumento. No podemos olvidar este acto médico, y no solamente en un entorno con pocos medios, pero también en los centros mejor dotados y provistos de los últimos avances diagnósticos. El encuentro del profesional con el paciente establece una relación especial y única<sup>12</sup>, y el contacto físico constituye una ocasión para transmitir confianza, consuelo y tranquilidad<sup>13</sup> que beneficiará al paciente atemorizado ante nuestra presencia.
- A todos aquellos que piensan que la tuberculosis constituye una epidemia del pasado hay que señalarles que esta enfermedad es en la actualidad la principal causa de muerte entre las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana: los enfermos con SIDA, una epidemia muy “moderna”<sup>14</sup>.

## Conclusión

La tuberculosis, tal como afirmaban los esposos Dubos, es una enfermedad propia de una civilización imperfecta<sup>8</sup>, y constituye un problema no únicamente microbiológico, sino también de fuerte raíz social. Tardaremos un largo tiempo en llegar a vivir

en una civilización perfecta y, por ello, creo que ninguno de los ahora presentes veremos el día en que se declare la conquista definitiva de esta vieja compañera de la humanidad.

A la pregunta que se nos hace con frecuencia a los tisiólogos: ¿Ah, pero aún existe esta enfermedad?, nuestra respuesta debe ser un categórico y enérgico sí, y debe ir acompañada de las explicaciones pertinentes que faciliten una disminución del estigma que la tuberculosis todavía conlleva, y un mayor conocimiento acerca de su transmisión y prevención.

## Agradecimientos

Al Dr. Xavier Tomás del departamento de radiología del Hospital Clínic de Barcelona por su interpretación radiológica.

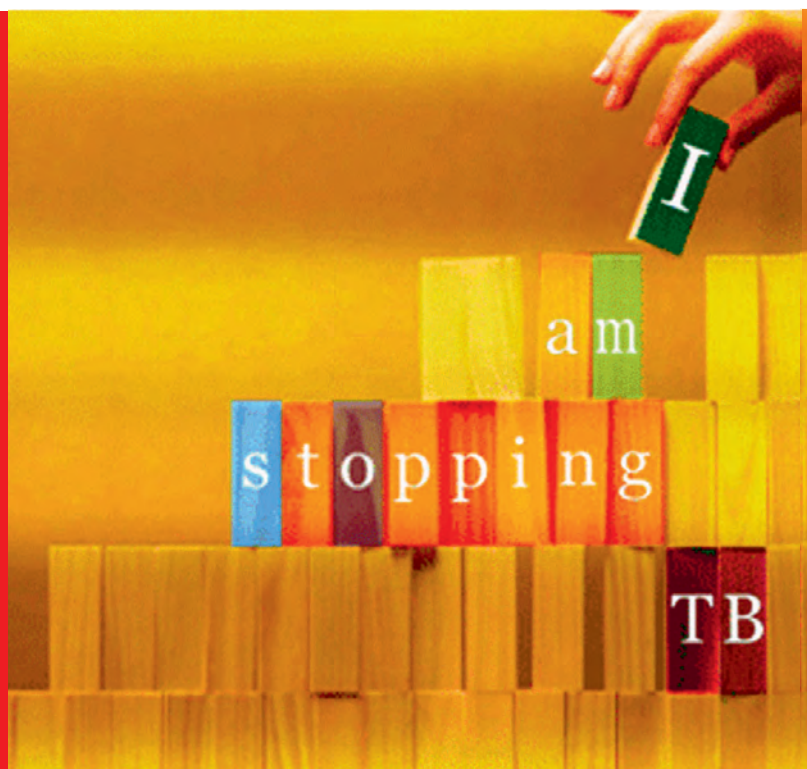
## Bibliografía

1. Ollé-Goig JE. Tuberculosis in rural Uganda. *Afr Health Sci*. 2010;10:226-9.
2. Comas I, Coscolla M, Luo Tao, *et al*. Out-of-Africa migration and Neolithic co-expansion of *Mycobacterium* with modern humans. *Nat Genet*. 2013;45:1178-82.
3. Wilson LG. Commentary: Medicine, population, and tuberculosis. *Int J Epidemiol*. 2005;34:521-4.
4. A history of tuberculosis. Dormandy T. The Hambledon Press: London and Rio Grande; 1999.
5. Davies PDO. *Clinical tuberculosis*. Ed. Chapman & Hall Medical. London; 1994.
6. Ryan F. *The forgotten plague*. Little, Brown and Co. Boston; 1992.
7. Ollé-Goig JE. Ni pobres ni desconocidos: la tuberculosis entre personajes destacados. *Rev Enf Emerg*. 2017;16:81-5.
8. Dubos R, Dubos J. *The White plague*. Rutgers University Press. New Brunswick, NJ; 1952.
9. Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. MacMillan Education Ltd. London; 1992.
10. Chintamani, Sharma RD, Mittal MK, Sinha AN. Tuberculosis of the thyroid. *Trop Doct*. 2004;34:52-3.
11. Bhandarkar PD, Kasbekar VG, Shah RP, Hakim PP. Primary tuberculosis of the tongue. *Tropical Doct*. 1993;23:41-2.
12. Peabody FW. The care of the patient. *Lancet*. 1927;88:877-82.
13. Kneebone R. Getting back in touch. *Lancet*. 2018;391:1348.
14. WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

# Dia Mundial de la Tuberculosi

UNITE TO  
→ END  
TB

Barcelona, 20 de març de 2019



# Programa

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10,15-12,00 h<br>Moderadores: | <b>MESA: ESTUDIOS EN CURSO</b><br><b>Àngels Orcau.</b> Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.<br><b>Virginia Pomar.</b> Unitat de Malalties Infeccioses. Servei de Medicina Interna. Hospital de Sant Pau. Barcelona.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Presentaciones:               | <b>Infecciones por micobacterias no tuberculosas en España (2019-2021): Estudio clínico-epidemiológico, microbiológico y de patogenicidad</b><br><b>Fernando Alcaide.</b> Servei de Microbiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.<br><br><b>Análisis de las características radiológicas mediante resonancia magnética en una cohorte de pacientes con meningitis tuberculosa</b><br><b>Francisco Medina.</b> Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Quirón-Dexeus. Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona..<br><br><b>Estudi PHOTOVOICES en nens</b><br><b>Antoni Soriano.</b> Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.<br><br><b>¿Cómo mejorar el diagnóstico de la TB en un área rural de Angola?</b><br><b>Teresa Tórtola.</b> Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.                                                                                                                     |
| 12,00-12,30 h                 | <b>Coffe-break</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 12,30-14,15 h<br>Moderadores: | <b>MESA: INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITL)</b><br><b>M<sup>a</sup> Luiza de Souza.</b> Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.<br><b>José Antonio Martínez.</b> Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic. Barcelona.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Presentacions:                | <b>Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b><br><b>Àngels Orcau.</b> Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.<br><br><b>Estudio de las reversiones de una prueba de aliberación de interferón <math>\gamma</math> (QuantiFERON-TB Gold Plus) para la optimización del estudio de contactos de TB</b><br><b>Miguel Santín.</b> Unitat de Tuberculosis. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.<br><br><b>Mecanismos que expliquen el manteniment de la TB en l'espècie humana</b><br><b>Pere J. Cardona.</b> Unitat de Tuberculosis Experimental. Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.<br><br><b>Ensayos clínicos con Rifapentina para el tratamiento de la infección tuberculosa latente</b><br><b>Joan P. Millet.</b> Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Direcció Mèdica. Serveis Clínics, S.A.U. Barcelona. |
| 14,15-14,45 h<br>Presentació: | <b>CONFERENCIA DE CLAUSURA: LAS NUEVAS GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA TB MDR DE LA OMS</b><br><b>Xavier Casas.</b> Direcció Mèdica. Serveis Clínics, S.A.U. Barcelona.<br><br><b>The 2018 WHO Guidelines for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis</b><br><b>Ernesto Jaramillo.</b> Oficial Médico. Programa Mundial de Tuberculosis. OMS. Ginebra.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



# MESA I. ESTUDIOS EN CURSO

**Moderadores:** Àngels Orcau. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Virginia Pomar. Unitat de Malalties Infeccioses. Servei de Medicina Interna. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

## Infecciones por micobacterias no tuberculosas en España (2019-2021): estudio clínico-epidemiológico, microbiológico y de patogenicidad

**Fernando Alcaide**

Servei de Microbiologia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Departament de Patologia i Terapèutica Experimental. Universitat de Barcelona. Fundació Unitat d'Investigació de Tuberculosi de Barcelona (FUITB). Grupo de Estudio de las Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la SEIMC.

Correspondencia:

Fernando Alcaide

E-mail: falcaide@bellvitgehospital.cat

Bajo el término de micobacterias no tuberculosas (MNT), también denominadas ambientales u oportunistas, se engloba un grupo heterogéneo de, al menos, 180 especies del género *Mycobacterium* que no están incluidas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis* ni *Mycobacterium leprae*. Las MNT son microorganismos muy resistentes que se hallan ampliamente distribuidas en el ambiente y producen, sobre todo, infecciones pulmonares, pero también extrapulmonares, infecciones diseminadas en pacientes inmunodeprimidos e infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Este gran grupo de micobacterias está experimentando un mayor protagonismo, ya que en los últimos años, se han reportado datos que indicarían un aumento en la prevalencia de MNT en diferentes áreas del mundo. En la actualidad representan más del 50% del total de micobacterias aisladas en gran parte de los laboratorios de Microbiología Clínica, sobre todo en países con una prevalencia baja o media de enfermedad tuberculosa. En España, al tratarse de enfermedades cuya declaración no es obligatoria, la mayoría de datos surgen de estudios puntuales, cuyas principales limitaciones radican en el número de participantes, la definición del significado clínico y el momento en que están hechos. La primera dificultad, ante el aislamiento clínico de MNT, es determinar su significado patógeno, ya que pueden representar infección o mera colonización o contaminación de la muestra. La *American Thoracic Society* (ATS) y la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) establecieron unos criterios diagnósticos de infección pulmonar. Sin embargo,

estos criterios no son aplicables a todas las especies ni han sido validados en pacientes inmunodeprimidos.

Dado que el tratamiento y el pronóstico de las infecciones por MNT varían según la especie de que se trate, existe la necesidad clínica de una identificación rápida y precisa de todos los aislamientos micobacterianos según las recomendaciones vigentes. Por otro lado, el desarrollo de nuevos métodos de identificación (sobre todo moleculares), ha llevado a duplicar, en poco tiempo, la cantidad de especies descritas en este género bacteriano. Ello conlleva un cierto desconocimiento sobre la significación clínica de muchas de estas nuevas especies, así como su incidencia, distribución geográfica y sensibilidad a los antimicrobianos.

La identificación convencional de las MNT se ha basado en métodos fenotípicos que son lentos, laboriosos e incapaces de distinguir gran parte de las especies. Actualmente, la identificación se basa en métodos moleculares que son más complejos como la secuenciación de diferentes dianas del DNA, y que proporcionan resultados fiables en 2-3 días, pero son laboriosos y requieren un equipamiento específico y personal técnico especializado y con experiencia. El análisis de los perfiles proteicos obtenidos con la espectrometría de masas mediante el MALDI-TOF MS ha demostrado ser un método eficaz para la identificación de las bacterias convencionales, sin embargo, aunque hay diversos estudios demostrando su potencial para la identificación de las MNT, aún no se ha introducido de forma global en la rutina de los laboratorios de microbiología, ya que



las características específicas de estas bacterias, dificultan su procesamiento e interpretación.

El tratamiento de las infecciones por MNT supone otro reto importante, dado que la actividad de los fármacos antituberculosos no es adecuada frente a la mayor parte de las especies o simplemente son inactivos y los fármacos más activos, como los macrólidos, suelen ser mal tolerados. Cuando se requiere, el tratamiento ha de ser prolongado, y en general, las tasas de curación son bajas y el pronóstico global es malo. Además, no existe un buen método estandarizado de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en la mayoría de las MNT y menos aún en las nuevas especies descritas en los últimos años. A parte de los diversos problemas técnicos con estos microorganismos, existen otras limitaciones importantes como es el establecimiento de una adecuada correlación entre los resultados *in vitro* y el tratamiento y evolución clínica de los pacientes. Al mismo tiempo, el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la resistencia a los antimicrobianos es escaso en las MNT, y por ello apenas se han desarrollado métodos para la detección rápida de la resistencia en estas bacterias.

Por otro lado, se sabe que la capacidad de producir enfermedad de las MNT depende en buena medida de factores del hospedador tales como la integridad del sistema inmune y/o la presencia de cuerpos extraños entre otros. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la formación de biopelículas es un factor relevante en la patogenia de las micobacteriosis y que esta formación es diferente entre las distintas especies de MNT. Estas estructuras serían el foco desde donde las micobacterias alcanzarían los distintos órganos o sistemas humanos y, eventualmente, podrían dar lugar a la aparición del cuadro infeccioso. Además, las bacterias que forman parte de una biopelícula son más resistentes a la acción de los antimicrobianos.

En resumen, si como parece los aislamientos por MNT están aumentando, las dificultades inherentes a su diagnóstico y tratamiento, así como la alta morbi-mortalidad, están convirtiendo a estas infecciones en un problema de salud de especial relevan-

cia. Desde el Grupo de Estudio de Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Fundación para la Investigación en Tuberculosis de Barcelona (FUITB) se ha promovido este proyecto de investigación AES mediante una red de centros en todo el estado. La finalidad global del proyecto es: a) conocer la prevalencia y significación de las MNT en España y la aplicabilidad de los criterios ATS/IDSA para el diagnóstico de infección pulmonar; b) identificar de forma precisa y rápida la inmensa mayoría de las especies de MNT mediante los nuevos métodos, incluida la espectrometría de masas; c) Conocer la respuesta al tratamiento y pronóstico según las especies de MNT; d) analizar la sensibilidad a los antimicrobianos de las especies más relevantes en nuestro medio y los mecanismos de resistencia más frecuentes; y e) estudiar la capacidad de formación de biopelículas de estas bacterias que estaría relacionada con su capacidad patógena.

## Bibliografía

1. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, *et al.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42:1604-13.
2. Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-Luquero L, Benitez MA, Sabria J, *et al.* Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jun;24(6):1091-4. doi: 10.3201/eid2406.172095.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
4. Alcaide F, Amlerová J, Bou G, Ceysens PJ, Coll P, Corcoran D, *et al.* How to: identify non-tuberculous Mycobacterium species using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2017. pii: S1198-743X(17)30643-2.
5. Esteban J, Garcia Coca M. Mycobacterium biofilms. *Front Microbiol.* 2018;8:2651. doi: 10.3389/fmicb.2017.02651.

# Análisis de las características radiológicas mediante resonancia magnética en una cohorte de pacientes con meningitis tuberculosa

**Francisco Medina**

*Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Quirón-Dexeus. Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Correspondencia:

Francisco Medina

E-mail: pachito1121@gmail.com

La meningitis tuberculosa (MTB) es la forma más grave de tuberculosis extrapulmonar. El espectro clínico es amplio y puede no ser específico, lo que dificulta el diagnóstico temprano, aumentando las complicaciones y mortalidad asociadas. Hemos realizado un estudio retrospectivo donde se analizaron las historias clínicas de pacientes con MTB diagnosticados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, entre los años 2007 y 2018. Se incluyeron los pacientes con MTB confirmada microbiológicamente y los con MTB probable.

## Resultados

Revisamos 30 casos de MTB, un 70% fueron hombres, la media de edad fue de  $41,8 \pm 25,4$ , el 60% eran inmigrantes. Como comorbilidades principales destacaban: enfermedad renal crónica (23%), diabetes *mellitus* (20%), hepatopatía crónica (13%), alcoholismo (10%), inmunosupresión (43%) principalmente VIH (23% del total), pero también enfermedades autoinmunes, inmunosupresión farmacológica por trasplante o enfermedad hemato-oncológica. Al ingreso estaban presentes como síntomas y hallazgos clínicos predominantes: fiebre (100%), cefalea (93,3%), irritabilidad y signos meníngeos (53,3%), vómito (30%), déficit neurológico y compromiso de pares craneales (36,7%). Un 30% presentó convulsiones al ingreso y un 43,3% presentaron al menos una crisis comicial durante la hospitalización. La media de puntuación de la escala de coma Glasgow en los pacientes hospitalizados fue de 12. El cultivo del LCR fue positivo en el 38% de los casos. La afectación leptomeníngea y el infarto cerebral fueron los hallazgos más frecuentes en resonancia magnética con 68% y 46% respectivamente, seguidos de tuberculoma, hidrocefalia, cerebritis focal, neuritis y ventriculitis. Un 26,7% requirió derivación ventriculoperitoneal. En el análisis univariado, la presencia de enfermedad renal crónica mostró una asociación significativa con la ausencia de alteraciones en la RM cerebral. La mortalidad global fue del 23%, siendo el 16% directamente

atribuible a la MTB. Un 48% presentaron déficits neurológicos atribuibles a la MTB a un año post-tratamiento. La presencia en la RMN de leptomeningitis e infarto cerebral fueron predictores de mal pronóstico, definido como el evento compuesto de mortalidad por cualquier causa y secuelas. Sin embargo, en el análisis multivariado se perdió la significación, probablemente debido a una falta de potencia estadística (Tabla 1).

**Tabla 1.**

|                  | Buen pronóstico<br>(n=14) | Mal pronóstico<br>(n=14) | p            | Multi-<br>variante | OR<br>(IC95%)    |
|------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|--------------------|------------------|
| Leptomeningitis  | 6 (42,9%)                 | 13 (92,9%)               | <b>0,013</b> | 0,069              | 9,5 (0,84-106,4) |
| Ventriculitis    | 0                         | 2 (14,3%)                | 0,48         |                    |                  |
| Hidrocefalia     | 1 (7,1%)                  | 6 (42,9%)                | 0,077        |                    |                  |
| Infarto cerebral | 3 (21,4%)                 | 10 (71,4%)               | <b>0,021</b> | 0,15               | 4,7 (0,7-31,5)   |
| Neuritis         | 1 (7,1%)                  | 2 (14,3%)                | 1            |                    |                  |
| Paquimeningitis  | 1 (7,1%)                  | 1 (7,1%)                 | 1            |                    |                  |
| Tuberculoma      | 4 (28,6%)                 | 7 (50%)                  | 0,44         |                    |                  |
| Cerebritis focal | 0                         | 4 (28,6%)                | 0,098        |                    |                  |
| Encefalopatía TB | 0                         | 1 (7,1%)                 | 1            |                    |                  |

## Conclusiones

En nuestra serie de pacientes con MTB se confirma la elevada mortalidad y secuelas de esta patología. Las técnicas de imagen muestran un elevado porcentaje de alteraciones, siendo las más frecuentes la afectación leptomeníngea y los infartos cerebrales. En nuestro estudio ambos se asociaron a mal pronóstico. Inesperadamente, los pacientes con enfermedad renal crónica mostraron una menor incidencia de hallazgos en la RM. El diagnóstico y tratamiento precoz siguen siendo cruciales en la MTB. La RM puede ayudar a estratificar a los pacientes según el riesgo de muerte o complicaciones neurológicas asociadas.

## Estudi PHOTOVOICES en nens

**Antoni Soriano-Arandes<sup>1</sup>, Silvia Bruguera<sup>2,3</sup>, Núria Forcada<sup>4</sup>, Anna Fàbregas<sup>1</sup>, Joan Pau Millet<sup>2,3,4</sup>, Àngels Orcau<sup>2,3</sup>, Genevieve Armstrong<sup>5</sup>, Jordi Gómez i Prat<sup>6</sup>, Antoni Noguera-Julian<sup>7</sup>, Núria López<sup>8</sup>, Tomàs Pérez-Porcuna<sup>9</sup>, Elisenda Moliner<sup>10</sup>, Andrea Martin-Nalda<sup>1</sup>, Maria Espiau<sup>1</sup>, Joan Caylà<sup>10,11</sup>**

<sup>1</sup>Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), Barcelona. <sup>3</sup>Consorci de Investigació Biomèdica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona. <sup>4</sup>Serveis Clínics, Centre Integrat a la xarxa sociosanitària de CatSalut, Barcelona. <sup>5</sup>TB Prevention and Control Program at Toronto Public Health, Toronto, Canadà. <sup>6</sup>Unitat de Salut Internacional Drassanes-Vall d'Hebron, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>7</sup>Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Universitari del Mar, Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona. <sup>10</sup>Hospital Universitari Sant Pau, Barcelona. <sup>11</sup>Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi (FuiTB), Barcelona.

### Correspondència:

Antoni Soriano

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

## Resum

**Antecedents:** Photovoices és un mètode d'investigació participativa que utilitza els dibuixos o les fotografies realitzades pels pacients per conèixer les seves vivències. L'expressió de les vivències dels pacients pediàtrics amb tuberculosi (TB) a través de dibuixos o fotografies ajuda a conèixer millor la percepció que tenen aquests nens de la malaltia i permet crear consciència sobre la TB a la comunitat, professionals sanitaris i familiars dels casos. L'objectiu principal del projecte Pediàtric TB Photovoices és que els pacients pediàtrics amb TB documentin i comparteixin la seva experiència de viure amb TB a través de fotografies i dibuixos.

**Mètodes:** projecte coordinat per l'Hospital Vall d'Hebron. S'oferirà la participació als pacients pediàtrics diagnosticats en hospitals de Catalunya. Es reclutaran 25-50 participants que representin les característiques sociodemogràfiques dels pacients pediàtrics amb TB (pacients d'ambdós sexes, immigrants i nascuts a Espanya i de diferents edats). Els criteris d'inclusió seran tenir entre 0 i 17 anys, ser pacient amb TB activa que rep tractament durant almenys 2 mesos per a la TB en els 6 centres sanitaris participants, i tenir el consentiment informat dels responsables legals.

**Resultats esperables:** Aquest projecte permetrà conèixer la percepció de la TB en aquests nens, així com les seves experiències, i també ajudarà a crear consciència sobre la TB en els sanitaris, la comunitat, altres pacients i familiars de casos.

## Projecte Photovoices Pediàtric Barcelona

Els nens i nenes transfereixen el seu món interior, els seus requeriments i emocions a través dels seus dibuixos. Les imatges,

doncs, són importants perquè reflecteixen els seus sentiments i pensaments. En definitiva, dibuixar imatges permet als nens i nenes expressar-se a la resta de persones del seu voltant<sup>1</sup>. Experiències prèvies, la cultura, l'educació, l'entorn social, les expectatives i altres possibilitats són factors que afecten les percepcions de les persones. Un dels factors més importants que afecta la percepció són els paradigmes<sup>1</sup>. Els paradigmes constitueixen un petit model de la realitat de les persones com si es tractés d'un mapa al cervell, són un producte de l'aprenentatge i estan modelats per les experiències. En néixer, el món no té significat i el mapa mental d'un individu està buit. Amb el temps, variables com la cultura i l'entorn educatiu en què viu un nen, i en particular els pares, constitueixen les línies bàsiques d'aquest món de significats que es van adquirint<sup>1</sup>.

S'han publicat estudis que analitzen el dibuix com a eina utilitzada pels nens per descriure diferents situacions en malalties infeccioses. Un exemple és l'estudi publicat sobre la Oncocercosi, parasitosis endèmica de diferents àrees de l'Àfrica Subsahariana que condueix a la ceguesa en la seva etapa final, en què molts nens condueixen als adults cecs a moure a través de la seva comunitat<sup>2</sup>. Es va demanar a nens de 6 a 16 anys que dibuixessin les seves percepcions de l'oncocercosi, així com del tractament amb ivermectina en les seves comunitats. Es van generar un total de 50 dibuixos, i una de les conclusions de l'estudi és recomanar que en un futur s'incorporin els dibuixos infantils com una de les intervencions a desenvolupar en l'àmbit d'educació per a la salut de la comunitat<sup>2</sup>. Un altre bon exemple és un estudi realitzat sobre la percepció, a través del dibuix, que tenien els nens de la malaltia de Chagas, malaltia parasitària tropical que afecta uns 10

milions de persones, principalment a les Amèriques, i transmesa principalment per insectes triatòmins<sup>3</sup>. Es van recol·lectar 261 dibuixos de nens de 6 a 12 anys de quatre llocs diferents, i es va determinar que els nens estaven molt familiaritzats amb els vectors, i coneixien molt bé aspectes de la seva biologia i ecologia, i en particular dels seus hàbits d'alimentació<sup>3</sup>. Es va concloure que aquests resultats tenien implicacions importants per al disseny específic de futurs materials educatius per a la promoció de la inclusió de nens a la sensibilització sobre la malaltia de Chagas<sup>3</sup>. Finalment, un altre estudi va usar el dibuix com a eina per investigar el coneixement dels nens en edat escolar sobre els paràsits intestinals, i avaluar el coneixement de les mesures de prevenció després d'una capacitat específica en el tema<sup>4</sup>. Els nens van millorar els seus coneixements sobre els paràsits intestinals després de la formació i aquest resultat es va reflectir en els dibuixos realitzats<sup>4</sup>. Segons els autors de l'estudi, els resultats poden tenir implicacions importants per al disseny específic de futurs materials i campanyes educatives. La comprensió de les percepcions ajuda a proporcionar justificacions i coneixements per aconseguir canvis en els hàbits poc saludables, i constitueix la base per a la transformació de moltes pràctiques de risc<sup>4</sup>.

En relació a la metodologia "Photovoice", l'evidència publicada sobre l'ús de Photovoice en salut pública i altres camps relacionats amb la salut suggereix que aquesta metodologia contribueix a una millor comprensió de les experiències dels individus i les comunitats amb un èmfasi en la perspectiva de les necessitats i fortaleces individuals i de la comunitat<sup>5</sup>. Els projectes de Photovoice poden proporcionar una manera efectiva perquè les persones mostrin, de primera mà, les seves fortaleces i necessitats percebudes, promoguin el diàleg crític i el coneixement sobre les preocupacions de la seva comunitat, i generin canvis en arribar als polítics o persones encarregades de formular polítiques a través d'imatges i històries de la vida diària<sup>5</sup>. Al 2005, el Centre de Rehabilitació Psiquiàtrica de la Universitat de Boston va començar a utilitzar Photovoice en un programa d'educació per a la recuperació titulat "Picturing my Health". Això va produir respostes molt favorables dels participants, ja que va demostrar ser una intervenció poderosa per reduir l'estigma. Els participants van informar sentir-se més forts i més preparats per abordar l'estigma en les seves vides.

Els projectes de Photovoice també poden produir diversos tipus de dades, des de transcripcions de discussions i entrevistes fins a imatges fotogràfiques.

Nens malalts, com pot ser el cas de la tuberculosi (TB), han de canviar els seus hàbits diaris i ser sotmesos a diferents proves diagnòstiques i tractament que poden condicionar una resposta de por, ansietat, o incomprensió. També poden tornar a un estat anterior al seu nivell de desenvolupament actual<sup>1</sup>. En alguns estudis realitzats en nens hospitalitzats amb problemes de salut crònics, després d'una avaluació dels dibuixos dels nens, es van trobar signes de depressió (57,1%) i nivells més baixos d'autoestima (53,8%)<sup>1</sup>.

El nostre grup ja té experiència en aquesta metodologia, així en col·laboració amb el programa TB de Toronto vam publicar 50 fotografies realitzades per pacients adults amb TB, apreciament preocupacions per l'aïllament i l'estigma que genera aquesta malaltia, però també sensacions agradables relacionades amb la finalització del tractament i la curació (Fundació UITB, 2017).

Es desconeix actualment el grau d'ansietat o preocupació que experimenta un nen o un adolescent diagnosticat de TB. Des del moment del diagnòstic i durant tot el període de seguiment, que es pot allargar fins a dos anys després de finalitzar el tractament, es determinen característiques clíniques en tots ells, però no és possible mesurar el seu estat emocional. És per tot això que es necessiten desenvolupar noves estratègies d'abordatge per entendre aquestes situacions en els nens i adolescents diagnosticats de TB.

## Bibliografia

1. Çakirer Çalbayram N, Altundag S, Aydin B. Investigating Children's Perception of Nurses Through Their Drawings. *Clinical Nursing Research*. 2017;27(8):984-1001.
2. Amuyunzu-Nyamongo M, Longang Tchounkeu YF, Akumu Oyugi R, et al. Drawing and interpreting data: Children's impressions of onchocerciasis and community directed treatment with ivermectin (CDTI) in four onchocerciasis endemic countries in Africa. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*. 2011;6(2):5918.
3. Yevstigneyeva V, Camara-Mejia J, Dumonteil E. Analysis of Children's Perception of Triatomine Vectors of Chagas Disease through Drawings: Opportunities for Targeted Health Education. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3217.
4. Rivero MR, Salas MM, Valente R, et al. Prevention of intestinal parasites in a tri-border area of Latin America: Children perceptions and an integral health education strategy. *Zoonoses Public Health*. 2017;1-11.
5. Catalani C, Minkler, M. Photovoice: A review of the literature in health and public health. *Health Education & Behaviour*. 2010;37(3):424-51.

## ¿Cómo mejorar el diagnóstico de la TB en un área rural de Angola?

**M<sup>a</sup> Teresa Tórtola Fernández**

*Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

**Correspondencia:**

Teresa Tórtola

E-mail: ttortola@vhebron.net

El diagnóstico rápido de la tuberculosis es crucial para iniciar el tratamiento lo más pronto posible y así evitar la transmisión de los bacilos tuberculosos a las personas que están en contacto con el paciente enfermo. Debido a ello el acceso al diagnóstico rápido de la tuberculosis debería realizarse en cualquier lugar del mundo. La necesidad de disponer en el momento actual de un diagnóstico rápido es quizá el aspecto más importante para el control de la enfermedad tuberculosa.

En un país desarrollado el retraso diagnóstico vendría dado por el retraso del paciente a la visita médica o por la baja sospecha de la enfermedad tuberculosa. Sin embargo, en un país con pocos recursos sanitarios además de los motivos mencionados anteriormente en el retraso diagnóstico se añadiría la falta de medios para poder realizar dicho diagnóstico y la dificultad de llegar a los recursos diagnósticos. Además, con gran frecuencia en los países en vías de desarrollo hay un elevado porcentaje de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) que si no se diagnostican rápidamente supone la infección y posterior desarrollo de la enfermedad con bacilos multirresistentes. Por lo que si el diagnóstico precoz es importante en el diagnóstico de la tuberculosis este diagnóstico rápido es primordial para combatir la TB-MDR.

Ante una sospecha clínica de tuberculosis la confirmación viene dada por el diagnóstico microbiológico. El examen microscópico directo de las muestras clínicas, mediante técnicas específicas de tinción (baciloscopia) sigue siendo el método más rápido, barato y accesible para diagnosticar los casos bacilíferos, si bien su sensibilidad comparada con el cultivo es baja. El cultivo de *M. tuberculosis* tiene el inconveniente de que es lento sobre todo si se realiza en medio sólido (Lowenstein-Jensen). La utilización de medios líquidos ha mejorado la rapidez en el aislamiento de las micobacterias lo que hace que se haya extendido su utilización en los laboratorios de micobacterias. Además, el cultivo en medio líquido tiene la ventaja de que se puede realizar el antibiograma

a los fármacos de primera y segunda línea frente a *M. tuberculosis* disminuyendo el tiempo para la obtención de resultados.

La identificación cuando se realiza por métodos fenotípicos es lenta y a veces compleja. Con las técnicas de identificación genética, se ha conseguido una mayor rapidez en el diagnóstico de la tuberculosis. Ello ha hecho que en las últimas décadas se hayan desarrollado nuevos métodos diagnósticos basados en la biología molecular. La técnica ideal sería una técnica sensible, rápida, económica y que no necesitase medios técnicos complejos ya que la mayoría de casos se dan en países poco desarrollados y con recursos económicos limitados.

Para mejorar el acceso al diagnóstico y las pruebas rápidas de sensibilidad a los medicamentos frente a la tuberculosis, habrá que fortalecer y ampliar una red de servicios diagnósticos de calidad garantizada que use las pruebas de la tuberculosis recomendadas por la OMS.

Según la OMS la red de laboratorios para el diagnóstico de la tuberculosis se dividirían en tres niveles (periférico, intermedio y central) y cada nivel realizaría unas pruebas determinadas<sup>1</sup>. Teniendo en cuenta los requisitos de las diversas tecnologías de diagnóstico en cuanto a infraestructura y bioseguridad, en los servicios de atención de salud periféricos sólo podrán ofrecerse ciertas pruebas, microscopia y Xpert MTB /RIF.

La técnica Xpert MTB/RIF es una prueba rápida que puede detectar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina en menos de dos horas. El diagnóstico de la tuberculosis y de la TB-MDR requiere ampliar el acceso a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos frente a la tuberculosis así como al tratamiento de los pacientes diagnosticados de tuberculosis y de TB-MDR.

Realizamos un estudio durante los años 2014 y 2015 en el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP), dicho Hospital es un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en Cuba, un área rural de la provincia de Benguela, Angola<sup>2</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron determinar la proporción de resistencia farmacológica a la tuberculosis en los aislamientos de pacientes con tuberculosis pulmonar y describir los mecanismos moleculares de la resistencia farmacológica obtenida en estos aislamientos.

Se encontraron altas tasas de prevalencia de TB-MDR entre pacientes en tratamiento (71,1%) y personas con nuevos casos (8,0%) en Angola. Sería conveniente un estudio de sensibilidad de la tuberculosis a los fármacos a nivel nacional para determinar la prevalencia real de la TB-MDR en Angola.

---

## Bibliografía

1. Implementación de la estrategia fin de la TB: Aspectos esenciales. [https://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential\\_spanish\\_web.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf?ua=1).
2. Rando-Segura A, Aznar ML, Moreno MM, Espasa M, Sulleiro E, Bocanegra C, *et al.* Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in a Rural Setting, Angola. *Emerg Infect Dis.* 2018 Mar;24(3):569-72.



## MESA II. INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITL)

**Moderadores:** **M<sup>a</sup> Luiza de Souza.** *Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*  
**José Antonio Martínez.** *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic. Barcelona.*

### Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis*

À. Orcau<sup>1</sup>, I. Parrón<sup>2</sup>, I. Barrabeig<sup>3</sup>, M. Sabaté<sup>4</sup>, M. Alsedà<sup>5</sup>, L. Clotet<sup>6</sup>, G. Ferrús<sup>7</sup>, M. Ros<sup>1</sup>, N. Follià<sup>4</sup>, P. Plans<sup>8</sup>,  
D. Toledo<sup>9</sup>, JP. Millet<sup>1</sup>, M. Jané<sup>8</sup>, JA. Caylà<sup>10</sup>, P. Godoy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. <sup>2</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Barcelonès Nord i Maresme. <sup>3</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Barcelona Sud. <sup>4</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Girona. <sup>5</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Lleida, Alt Pirineu i Aran. <sup>6</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Vallès Occidental i Vallès Oriental. <sup>7</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. <sup>8</sup>Sub-Direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. <sup>9</sup>Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). <sup>10</sup>Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.

#### Correspondencia:

Àngels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

La tuberculosis (TB) es todavía un problema de salud pública global que en 2016 afectó a 10,4 millones de personas y ocasionó 1,7 millones de muertos. Se estima que un 25% de la población mundial tiene infección tuberculosa latente (ITL) y que el 5% de ellos desarrollarán TB en los dos primeros años después de la infección y otro 5% en algún momento de su vida<sup>1</sup>. Uno de los Objetivos del Desarrollo adoptados por las Naciones Unidas en el año 2017 es la eliminación mundial de la TB para el año 2050<sup>2</sup>.

La adopción de este objetivo ha comportado un renovado interés en los factores de riesgo de la ITL<sup>1</sup>, en la TB y en el conocimiento de la efectividad del tratamiento de la ITL<sup>3</sup> (TITL). Conseguir el cumplimiento del tratamiento de la ITL es un factor decisivo para reducir la endemia tuberculosa y prevenir futuros casos de TB, y, a su vez, acelerar el declive de la TB y conseguir su eliminación<sup>3</sup>.

Los contactos de los enfermos nuevos de TB presentan un riesgo alto de infección y también de progresar de infección a enfermedad en comparación a la población general. Para los

contactos recientemente infectados, el riesgo de presentar TB es máximo en los primeros años. Este riesgo en los estudios clásicos se situaba entre el 3-5%. Estudios más recientes señalan que el riesgo puede ser variable según diversas características de los casos índices y de los contactos. Diversos estudios realizados en países con baja incidencia de TB han situado el riesgo de TB a los 5 años entre cohortes de contactos, entre el 9,5% y el 14,5%<sup>4,5</sup>. Asimismo, la incidencia de TB entre los contactos de casos de TBP es muy superior a la de la población general, observándose incidencias de 355/100.000 personas-año de seguimiento en personas no tratadas de ITL<sup>6</sup>.

El tratamiento clásico de la ITL ha sido Isonizada en pauta de 6 o 9 meses para la población general y 12 meses para pacientes coinfectados por el VIH. Sin embargo también se han demostrado efectivas pautas más cortas como la Rifampicina durante 3 o 4 meses, la Isonizada más Rifampicina durante 3 meses y la Isonizada más Rifampentina una vez a la semana 3 meses.

La eficacia de estas pautas se han establecido en ensayos clínicos pero se desconoce la efectividad de las mismas en situaciones reales de los programas de control de la TB, dependiendo esta efectividad de la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la ITL.

Se han sugerido dos grandes tipos de determinantes de la aceptación y el cumplimiento del TITL: Por un lado los factores relacionados con aspectos clínicos y los efectos secundarios de los fármacos, y por otro los factores demográficos, sociales, conductuales y de organización de su provisión. Entre los estudios internacionales sobre factores productores de la aceptación y el cumplimiento del TITL, se identifica una gran variabilidad asociada a los diferentes sistemas sanitarios, pautas utilizadas, perfil de los contactos estudiados y el tipo de factores estudiados.

En Cataluña se han realizado avances en el control de la TB y en el estudio de los contactos de los enfermos. En un proyecto FIS coordinado por la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB) que se realizó en toda la población de Cataluña sobre 10.218 contactos, se estimó que la prevalencia de la ITL era del 32,3%, muy superior en los contactos convivientes (44,3%) respecto a los no convivientes (26,1%). También se constató que la ITL se asociaba a factores de los casos índices (TB pulmonar, BK+, tabaquismo y lesiones radiológicas cavernosas) y de los contactos (inmigrantes, hombres y mayor edad).

Sin embargo, en estos estudios no se pudo determinar prospectivamente la incidencia ni los factores de riesgo de TB en los contactos. Tampoco se pudo determinar los factores predictores de la prescripción del tratamiento de la ITL o la posterior aceptación y cumplimiento con el tratamiento

## Objetivos

### Objetivo general

Estudiar la incidencia y factores de riesgo de TB en una cohorte contactos de casos incidentes de TB pulmonar diagnosticados en Cataluña el año 2019 y 2020 y determinar los factores asociados a la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente.

### Objetivos específicos

#### En relación a la incidencia de TB entre en los contactos

- Estudiar la prevalencia de infección y el riesgo de desarrollar una TB entre los contactos de casos con TB pulmonar en Cataluña el año 2019 y 2020.
- Comparar el riesgo de desarrollar TB el primer y segundo año de seguimiento en una cohorte de contactos de TB pulmonar según el cumplimiento del tratamiento de la ITL en Cataluña durante los años 2019 y 2020.

- Elaborar modelos predictores de TB entre los contactos de casos de TB pulmonar teniendo en cuenta edad, sexo, país de origen, estilo de vida (tabaco, alcohol), comorbilidades, pautas de tratamiento (cortas o largas).

#### En relación a la ITL en los contactos

- Determinar los factores predictores de la prescripción y de la aceptación inicial del tratamiento de la ITL en Cataluña en los años 2019 y 2020.
- Estimar el cumplimiento del tratamiento de la ITL entre los contactos TB pulmonar en Cataluña en los años 2019 y 2020.
- Elaborar modelos predictores de la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la ITL teniendo en cuenta edad, sexo, país de origen, estilos de vida (alcohol y tabaco), nivel de exposición (circulo de contacto), tratamiento de la ITL (pautas cortas o largas), comorbilidades y pautas de tratamiento (cortas o largas).

## Diseño y métodos

Diseño: Estudio de cohorte de los contactos de casos de TB pulmonar en Cataluña desde el 01/01/2019 hasta el 31/12/2020. Los contactos se seguirán hasta el 30/09/2021 para conocer la aceptación y cumplimiento del tratamiento de la ITL y la incidencia de la TB.

### Población y muestra

La población de estudio serán los contactos de todos los pacientes nuevos de TB pulmonar en Cataluña censados por la red de vigilancia epidemiológica. La muestra serán los contactos de casos de TB pulmonar de Cataluña identificados entre el 01/01/2019 y el 31/12/2020.

### Criterios de inclusión

Persona identificada como contacto de primer, segundo o tercer círculo de caso de TB pulmonar por los profesionales de las unidades de vigilancia epidemiológica participantes.

Variables independientes del caso índice y de los contactos

Del caso índice se recogerán variables sociodemográficas, clínicas, bacteriológicas, factores de riesgo e inicio de tratamiento. De los contactos, variables sociodemográficas, de relación con el caso índice, resultado del cribaje, comorbilidades, y tratamiento de la ITL.

### Variables dependientes

La aceptación del tratamiento de la ITL y resultado y la fecha. Resultado final del seguimiento: presenta o no TB, perdido, muer-

to, emigra de Cataluña. Fecha de finalización del seguimiento y días de seguimiento.

### Recogida de información

Cada caso de TB declarado al sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) es validado por los servicios de epidemiología que reúnen la información epidemiológica e identifican y censan a todos los contactos de riesgo. Posteriormente, realizan o coordinan los estudios de contactos. Cuando un contacto es estudiado, se incorpora a la cohorte y se registra la información.

### Procedimientos

La información de todas las variables del proyecto se registrarán en un cuestionario específicamente diseñado y volcado a una base de datos específica que se dará de alta en el Departamento de Salud.

Para completar el cuestionario, los profesionales de las unidades de Epidemiología se pondrán en contacto con los médicos clínicos que realicen el seguimiento de los contactos incluidos en la cohorte, consultarán la historia clínica de cada uno de ellos y completarán la información de seguimiento hablando directamente con los contactos incluidos.

Para conocer la presentación de TB al final del seguimiento (30/09/2021) se consultará el registro TB de Cataluña y de la ciudad de Barcelona. Para los casos que no hayan desarrollado la enfermedad se buscará el resultado de seguimiento en el registro de asegurados, historia clínica de contacto y, si es necesario, se consultará al paciente y a su médico.

La fecha de finalización del seguimiento para los contactos que no presenten ningún resultado, será 30/09/2021. En el resto de participantes será el inicio del tratamiento en caso de TB actual, la fecha de la muerte en caso de fallecimiento, la fecha de baja del registro de asegurado y en caso de pérdida, la fecha del último contacto con el sistema de salud.

### Tamaño de la muestra

En el año 2016, se estudiaron 4.487 contactos en Cataluña. De estos contactos 1.132 presentaron una prueba de la tuberculina positiva y se consideraron infectados y se indicó tratamiento de la ITL en 576. Por tanto en el periodo de los dos años se esperan estudiar: 8.974 contactos, 2.254 presentarán una ITL y se indicará tratamiento de la ITL a 1.152.

En la cohorte de 2.254 contactos con la prueba de la tuberculina positiva, si se acepta una incidencia de TB anual del 1,9%<sup>4</sup> y una mediana de seguimiento de 2 años se esperan detectar

unos 43 casos de TB. Aceptando un error  $\alpha$  de 0,05, la precisión para estimar el riesgo de enfermedad será:  $e \pm 0,62\%$ . A partir de 1.152 contactos, un nivel de aceptación a priori del 90% y de cumplimiento del 70% y un error  $\alpha$  de 0,05, la precisión para la aceptación ( $n=1.152$  contactos) será de:  $e \pm 2,5\%$ . La precisión para estimar el cumplimiento del tratamiento de la ITL ( $n=1.037$  contactos, el 90% de los 1.152 contactos iniciales) será de  $e \pm 2,7\%$

Con este número de pacientes y mediante el diseño de estudios de cohortes, aceptando un nivel de confianza del 95% se podrán estimar OR/RR a partir de valores de 1.8 con una potencia estadística del 81%.

### Análisis de datos

Se calcularán las tasas cumplimiento del tratamiento de la ITL y las tasas de incidencia de TB por personas-año de seguimiento.

En el análisis bivariado, la probabilidad de presentar TB se determinará utilizando el método de Kaplan-Meier según los diversos factores estudiados y las curvas obtenidas se compararán mediante la prueba de Log-Rank. Se tendrá en cuenta la falta de independencia de las observaciones entre las características de los casos índice iniciales y sus contactos asociados. Para el análisis multivariante, se ajustará un modelo de regresión de Cox con efectos aleatorios (*frailty model*) mediante el método de selección de variable *backward stepwise*, incluyendo aquellos factores asociados ( $p < 0,05$ ) a nivel univariado. Se incluirán en el modelo todas las variables sin colinealidad y las interacciones entre las covariables también se evaluarán.

Se calcularán las medidas de asociación (*hazard ratios*), sus intervalos de confianza del 95% (IC), y se considerará el valor  $p$  menor de 0,05 como estadísticamente significativo. La proporcionalidad de los riesgos se evaluará mediante los residuales de Schoenfeld. Todos los análisis se realizarán con el programa *R statistical package* en la versión 3.1.1.

### Informe de la comisión de ética

Se solicitará informe al CEIC. Se trata de un estudio epidemiológico observacional y las actividades habituales del programa para la prevención y control de la tuberculosis está reguladas en el Decreto de EDO 203/2015 por el que se regulan los sistemas de notificación de enfermedades de declaración obligatoria y brotes epidémicos. En este estudio se plantea informar a todos los contactos del seguimiento, como se hace en la práctica de la salud pública.

### Limitaciones del estudio

Puede existir cierta variabilidad en el estudio de contactos según la bacteriología del esputo. Para reducir esta variación se

realizará difusión del documento de estudio de contactos del Departamento de Salud para unificar los criterios de los estudios.

Puede existir interferencia de la vacuna BCG en la tuberculina prueba. Se recomendará el registro del antecedente de la vacuna BCG y que se practique la prueba de los IGRA en todos los vacunados de media y baja exposición con PPD + para detectar a los falsos positivos.

Se compararan los contactos perdidos durante el seguimiento respecto al resto de participantes para caracterizar a las personas perdidas y valorar posibles sesgos en los resultados.

## Bibliografía

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002152.
2. Wejse C. Tuberculosis elimination in the post Millennium Development Goals era. *Int J Infect Dis [Internet]. International Society for Infectious Diseases.* 2015;32:152–5.
3. Reid A, Grant AD, White RG, Dye C, Vynnycky E, Fielding K, *et al.* Accelerating progress towards tuberculosis elimination: the need for combination treatment and prevention. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(1):5–9.
4. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(9):1044–52.
5. Trauer JM, Moyo N, Tay E-L, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, *et al.* Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection. *Chest.* 2016;149(2):516–25.
6. Erkens CGM, Slump E, Verhagen M, Schimmel H, Cobelens F, van den Hof S. Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1420–8.

# Estudio de las reversiones de una prueba de aliberación de interferón $\gamma$ (QuanFERON-TB Gold Plus) para la optimización del estudio de contactos de TB

**Miguel Santín**

Unitat de Tuberculosis. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel Santín

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

El tratamiento de la ITBL se considera un elemento esencial para el control de la TB en los países de baja incidencia (<100 casos/100.000), en los que la reactivación endógena de una infección remota constituye la principal fuente de los nuevos casos de TB<sup>1</sup>. La infección de reciente adquisición supone un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa en los años subsiguientes; de ahí la importancia del examen de los expuestos a pacientes con TB pulmonar para la detección nuevas infecciones. En la práctica clínica, el hallazgo de una prueba de la tuberculina (PT) o una prueba de liberación de interferón (IFN)- $\gamma$  (IGRA) positivos en un contacto de riesgo amerita un tratamiento preventivo, asumiendo que se trata de una infección reciente. Sin embargo, la incapacidad de ambas pruebas para establecer la antigüedad de la infección e identificar a aquellos con riesgo de desarrollar TB activa obliga a

tratar muchos contactos innecesariamente. En comparación con la PT, los IGRA, aun no siendo buenos predictores de enfermedad futura, permiten seleccionar mejor los infectados tributarios de tratamiento<sup>2,3</sup>. Aún así, estas herramientas siguen siendo claramente sub-óptimas.

Clásicamente se ha aceptado que tras la primo-infección por *Mycobacterium tuberculosis*, el sistema inmunitario es capaz de controlarla en la mayor parte de los casos, dando lugar a la persistencia de bacilos viables ("infección latente") con capacidad para proliferar y desarrollar TB activa en el futuro. Este modelo establece dos estados de la infección TB: infección latente, definida por un test de inmunodiagnóstico -PT o IGRA- positivo sin evidencia de enfermedad, y TB activa. Es comúnmente aceptado que un 10% de los infectados enfermarán a lo largo de la vida,

teniendo un mayor riesgo en el primer año, mientras que un 90% serían portadores de la infección en forma latente sin enfermar. Sin embargo, este modelo se considera una simplificación de un espectro continuo de la infección. Dependiendo de factores inmunológicos, genéticos y de linaje de la cepa infectante, la infección podría ser eliminada; podría persistir de forma latente; podría tener cierto grado de actividad clínicamente silente y alto riesgo de progresar, o podría progresar a enfermedad clínicamente manifiesta<sup>4</sup>. Mientras no se disponga de biomarcadores que permitan identificar aquellas personas con alto riesgo de enfermar y no dispongamos de tratamientos más cortos y eficaces, es preciso optimizar el uso de las herramientas disponibles para tomar decisiones sobre el tratamiento preventivo.

En esta línea, hemos publicado los resultados de dos estudios que muestran la utilidad de QFT-GIT para seleccionar mejor los contactos que requieren tratamiento preventivo<sup>5,6</sup>. En el primero de ellos<sup>5</sup>, la implementación de QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) para el cribado de contactos de TB vacunados con BCG permitió reducir el número de tratamientos preventivos de 62% a 48%, sin incrementar el riesgo de TB subsiguiente. Posteriormente, en un ensayo clínico (estudio OPTIMIST)<sup>6</sup>, el uso de QFT-GIT como prueba confirmatoria de la PT redujo el diagnóstico y tratamiento preventivo un 23%. Tras dos años de seguimiento, no hubo diferencias en el desarrollo de TB.

En un intento de mejorar la utilización de QFT (actualmente QFT-Plus), nos planteamos si la obtención de resultados más consistentes mediante su repetición podría reducir aún más el número de contactos tratados sin aumentar el riesgo de enfermedad futura. Se ha visto que determinaciones seriadas de los IGRA dan lugar a conversiones y reversiones (de positivo a negativo) en un número significativo de casos. Ante la falta de un “gold standard” para el diagnóstico de infección tuberculosa, tales conversiones/reversiones reciben diferentes interpretaciones. Algunas de las reversiones podrían obedecer a verdaderas erradicaciones de la infección, como sugieren casos de negativización de la prueba tras una positividad inicial<sup>7,8</sup>. Andrews *et al.*, en sendos estudios llevados a cabo en Sudáfrica con niños<sup>9</sup> y adolescentes<sup>10</sup>, con conversión inicial de QFT-GIT, la repetición de la prueba entre 6-24 meses más tarde mostró un 58% de reversiones en niños, y un 23,7% en adolescentes. Pai *et al.*<sup>11</sup> en un estudio en contactos en la India, la repetición de los QFT-GIT positivos a los 12 meses mostró un 6,7% de reversiones. En una revisión sistemática que incluyó 26 estudios, mayoritariamente con QFT-GIT, se observó que la repetición de la prueba en el transcurso de las siguientes 4 semanas, daba lugar a reversiones en un 57% de las pruebas con resultados iniciales cercanos al punto de corte de positividad (0,35-1,49 UI/ml); alrededor de un 30% en los casos con valores

iniciales entre 0,81 y 6,99 UI/ml, y hasta un 14% para positivos a niveles altos (7-10 UI/ml)<sup>12</sup>. Más recientemente, Jonsson *et al.*<sup>13</sup> en un estudio retrospectivo en Suecia con 3656 casos con resultados de QFT-GIT entre 0,20 y 0,99 UI/ml, obtuvieron un 54,7% de reversiones al repetir la prueba a las 8-12 semanas y un 59,4% entre aquellos en los que la prueba se repitió dentro de las siguientes 4 semanas.

A priori, la repetición del IGRA en casos con resultados positivos en situaciones de bajo riesgo de infección, parece atractiva, ya que permitiría disponer de resultados más consistentes para la toma de decisiones terapéuticas. La conveniencia de tal medida en términos de coste-beneficio, y el cómo implementarla en nuestro ámbito, debería basarse en la experiencia adquirida mediante estudios prospectivos en áreas epidemiológicamente equiparables, e individualizando las poblaciones a las que se pretendiese aplicar.

## Bibliografía

1. World Health Organization 67th World Health Assembly. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. A67/11. Geneva, World Health Organization, 2014.
2. Santin M, Garcia-Garcia JM, Dominguez J. Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:303.e1-303.e13.
3. Muñoz L, Santin M. Interferon-g release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: An evidence-based review. *J Infect*. 2013;66:381-7.
4. Barry CE, Boshoff H, Dartois V, Dick T, Ehrst S, Flynn J, *et al*. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:845-55.
5. Muñoz L, Gonzalez L, Soldevila L, Dorca J, Alcaide F, Santin M. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for contact screening in BCG-vaccinated adults: A longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12: e0183258.
6. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, Ruiz-Serrano MJ, Gijon P, Bermudez E, *et al*. QuantiFERON-TB Gold In-Tube as a confirmatory test for tuberculin skin test in tuberculosis contact tracing: A non-inferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66:396-403.
7. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A. Dynamics antigen-specific T cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:831-9.
8. Franken WPJ, Koster BFPJ, Bossink AWJ, Thijssen SFT, Bouwman JJM, van Dissel JT, *et al*. Follow-up study of tuberculosis-exposed supermarket customers with negative tuberculin skin test results in association with positive gamma interferon release assay results. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1239-41.

9. Andrews JR, Nemes E, Tameris M, Landry BS, Mahomed H, McClain JB, *et al.* Serial QuantiFERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:282-90.
10. Andrews JR, Hatherill M, mahomed H, Hanekom WA, Campo M, Hawn TR, *et al.* The dynamics of QuantiFERON-TB Gold In-Tube conversion and reversion in a cohort of South African adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:584-91.
11. Pai M, Joshi R, Dogra S, Zwerling AA, Gajalakshmi D, Goswami K, *et al.* T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:84-92.
12. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, *et al.* Reproducibility of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) release assays. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1267-76.
13. Jonsson J, Westman A, Bruchfeld J, Sturegard E, Gaines H, Schön T. A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. *PLoS ONE.* 2017;12:e0187313.

## Mecanismes que expliquen el manteniment de la TB en l'espècie humana

Pere-Joan Cardona<sup>1</sup>, Clara Prats<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona Badalona. <sup>2</sup>Departament de Física, Escola Superior d'Agricultura de Barcelona, Universitat Politècnica de Catalunya – BarcelonaTech. Castelldefels.

Correspondència:

Pere J. Cardona

E-mail: pj.cardona@gmail.com

Recentment s'ha pogut establir que l'aparició del *Mycobacterium tuberculosis complex* (MtbC) com a patògen humà va esdevenir fa 73.000 anys. Aquest descobriment, basat en l'anàlisi de l'acumulació d'errors en la transcripció del genoma de MtbC<sup>1</sup>, és ben lluny del coneixement clàssic que el vinculava a una evolució del *M. bovis*, i amb l'inici de la domesticació del bestiar, sobre l'any 13.000 A.C., l'anomenada Revolució Neolítica. Els autors, a més a més, situen l'aparició dels llinatges "antics" i "moderns" als anys 70.000 i 46.000 a.c. respectivament. De nou, ben lluny de la Revolució Neolítica.

### Al Paleolític mitjà, la població humana s'organitzava en grups reduïts

Així doncs, l'aparició de MtbC es situa en el context del que s'ha anomenat el segon "Out of Africa" l'any 80.000 a.c. (el primer se situa fa 1.800.000 anys a.c.). Degut a les condicions climàtiques generades per la glaciació, hi ha un reducte humà situat a l'actual

zona d'Etiòpia, envoltada per deserts, que basa la seva subsistència en la caça de petits animals marins que van escassejant com a conseqüència de la disminució dràstica del nivell del mar Roig, l'increment de la salinitat i la mort del plàncton marí<sup>2</sup>. La davallada del mar Roig facilita la recerca de noves oportunitats cap a la península aràbig, i posteriorment cap a la península indostànica, fins arribar a Oceania (vers el 50.000 a.c.), territoris que formaven un continuu físic com a conseqüència de la davallada del nivell del mar. Les últimes estimacions poblacionals apunten que a l'any 50.000 a.c. a tot el continent africà el nombre d'humans podia estar al voltant del milió d'individus, mentre que a la península indostànica el nombre d'humans no superava els 10.000 individus. En aquella època la societat s'organitzava en forma de tribus nòmades de 50 persones, vinculades amb una certa interrelació a través de vincles de col·laboració i de matrimoni, però essencialment aïllades donada la necessitat d'explotar grans espais de cara a poder subsistir.



## La qualitat de vida dels caçadors-recol·lectors era envejable

La salut dels nostres ancestres era molt bona, amb necessitats "laborals" limitades (unes 2 hores diàries) i una dieta molt variada. Era una població marcada per la baixa natalitat, com a conseqüència de l'alt cost que significava nodrir als nadons, estimant-se que cada dona tenia un fill cada 5 anys. Tan sols un 57% d'aquells nens arribaven als 15 anys, si bé a partir d'aquesta edat el percentatge de població que superava els 45 anys era superior al 60%. Això fa que l'esperança de vida fos de 33 anys. Aquesta qualitat de vida fou desbaratada amb la Revolució Neolítica, on el sedentarisme, la dieta poc diversa i la conflictivitat social van fer davallar l'esperança de vida fins als 26,5 anys. Ara bé, l'increment en la natalitat va permetre l'explosió demogràfica, si bé la qualitat de vida no es va començar a recuperar fins al segle XIX en algunes societats<sup>3</sup>.

En aquest context, l'explicació més versemblant és que el manteniment del MtbC es deu a la seva capacitat per mantenir la infecció latent de manera perllongada, per poder mantenir la infecció transgeneracionalment<sup>1</sup>.

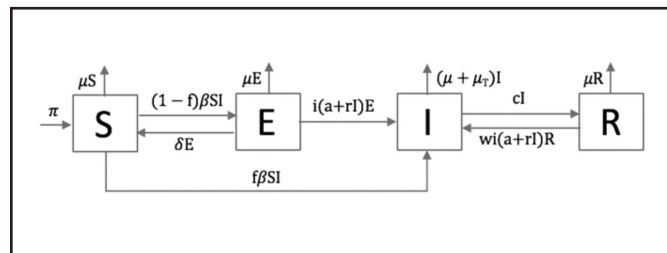
## Els avantatges competitius dels llinatges "antic" i "modern" de MtbC

L'estudi de les qualitats patogèniques d'ambdós llinatges de MtbC revelen que el llinatge antic té una major capacitat de generar una resposta pro-inflamatòria, i per tant de progressar més ràpidament cap a malaltia. Per un altre costat, en tenir un volum major es generarien unes gotes d'aerosol més grans i, per tant, tindrien menys capacitat per arribar a l'alvèol pulmonar; és a dir, serien menys infectives<sup>4</sup>.

## Mecanismes pel manteniment de MtbC entre els humans

Per valorar quins mecanismes van ajudar al MtbC a establir-se entre els humans, hem construït un model epidemiològic de transmissió del MtbC (Figura 1), que està basat en models previs<sup>5</sup>. Es tracta d'un model en compartiments, de tipus SEIR, on els paràmetres s'han calibrat d'acord amb les característiques dels dos llinatges (antic i modern) i dels diversos tipus de poblacions (caçadors-recol·lectors vs agricultors). Hem inclòs conceptes com el major risc a tornar a desenvolupar malaltia en aquells que prèviament l'han patit, la pèrdua de la immunitat en el temps i la perspectiva de gènere, amb la hipòtesi que la tolerància a la infecció redueix la incidència de TB en les dones. Hem reproduït les diferències entre els llinatges antic i modern, per poder explicar l'èxit del darrer en l'actual pandèmia.

Figura 1. Model de transmissió de la TB al Paleolític.



**S:** és la població susceptible, **E:** la població infectada, **I:** la població infecciosa i **R:** la població recuperada de la malaltia. La dinàmica entre les diferents poblacions es genera a través d'una sèrie de variables anuals. **π:** natalitat; **δ:** taxa d'eliminació del bacil i pèrdua d'immunitat; **f:** progressió ràpida a malaltia (durant el 1er any); **β:** nombre d'infectats per cas; **a:** probabilitat de reactivació endògena; **r:** probabilitat de reinfecció; **c:** probabilitat de curació; **μ:** mort natural; **μ<sub>T</sub>:** mort causada per TB. També es consideren unes variables constants. **i:** immunitat; **w:** progressió a malaltia en pacients amb TB prèvia. Es tracta del model simplificat, sense tenir en compte les diferències de sexe.

Hem realitzat diferents simulacions del model matemàtic, utilitzant el programa Matlab, per poder avaluar quins han estat els mecanismes patogènics que permeten explicar el manteniment de la malaltia a partir de nuclis poblacionals tan reduïts.

## La infecció per MtbC va causar un impacte molt important en la demografia humana

Les diferents simulacions realitzades mostren com l'aparició de la infecció amb els llinatges "antics" de MtbC va representar un impacte demogràfic molt important, provocant una reducció de la població de més del 30%. Amb l'aparició dels llinatges "moderns" i la seva capacitat de disseminació més elevada, aquest impacte es va accentuar en provocar una reducció poblacional de més del 60%. Aquest fet fa pensar que els llinatges "moderns" no van poder desplaçar els "antics" fins al creixement demogràfic del Neolític, és a dir, uns 30.000 anys després del seu origen. És interessant remarcar que l'impacte de la infecció per MtbC es va fer més suportable gràcies a la tolerabilitat a la infecció atribuïda al sexe femení, conjuntament amb dinàmiques de mesclades entre tribus. El model mostra com, per mantenir la malaltia, calen tant la progressió ràpida com la latència. Ambdós mecanismes per separat no permeten mantenir la pandèmia. Igualment mostra la importància de la població que ha patit la malaltia com a reservori per mantenir la incidència, així com l'eliminació natural del bacil de les persones infectades en sentit contrari, és a dir, per reduir la pandèmia.

Aquests resultats són importants de cara a poder interpretar la pandèmia actual, on el 50% i el 40% dels casos no són ni tan sols diagnosticats a l'Àfrica o l'Àsia, respectivament. Per tant, aquestes dinàmiques són encara plenament vigents, en ple segle XXI.

## Bibliografía

1. Comas I, *et al.* Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nature Genetics* 2013;45(10):1176-82.
2. Oppenheimer S. Out-of-Africa, the peopling of continents and islands: tracing uniparental gene trees across the map. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2012;367:770-84.
3. Gilligan I. Climate, clothing, and agriculture in prehistory. Linking evidence, causes, and effects. Cambridge University Press. 2019.
4. Bold D T, *et al.* Impaired fitness of *Mycobacterium africanum* despite secretion of ESAT-6. *Journal of Infectious Diseases*. 2012; 2005:984-90.
5. Ozcaglar C, *et al.* Epidemiological models of *Mycobacterium tuberculosis* complex infections. *Mathematical Biosciences*. 2012;236:77-96.

## Ensayos clínicos con Rifapentina para el tratamiento de la infección tuberculosa latente

**Joan-Pau Millet**

*Servei d'Epidemiologia de la Agència de Salut Pública de Barcelona (www.aspb.cat) y Dirección Médica de Serveis Clínics (www.serveisclinics.es).*

### Correspondencia:

Joan-Pau Millet

E-mail: [jmillet@aspb.cat](mailto:jmillet@aspb.cat); [juampablomillet@aspb.cat](mailto:juampablomillet@aspb.cat)

Con la visión de un mundo libre de tuberculosis (TB) y con el objetivo de acabar con la pandemia que supone una enfermedad que ocasiona millones de casos, muertes y sufrimiento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en Mayo de 2014 una ambiciosa estrategia para poner fin a la TB, la llamada *The End TB Strategy*. En ella se propone reducir el número de muertes en un 95% y disminuir al 90% el número de nuevos casos entre los años 2015 y 2035. Esta resolución de *World Health Assembly* insta a los gobiernos de todos los países del mundo a adaptar e implementar un firme compromiso político y financiero para que pueda llevarse a cabo.

Los pilares y componentes de *The End TB Strategy* son: 1. Garantizar una atención y prevención de los casos centrada en los pacientes, 2. La realización de políticas audaces y brindar sistemas de apoyo y 3. La innovación e intensificación de la investigación. Respecto a la atención de los casos, los grandes retos presentes y futuros son el diagnóstico precoz, la realización del antibiograma, el estudio y tratamiento de los contactos y el cribado y tratamiento en grupos de riesgo, el dar soporte y garantizar el tratamiento de todos los casos incluidos los multiresistentes, las

actividades de colaboración entre pacientes TB/VIH, el manejo de las comorbilidades y la vacunación contra la TB<sup>1</sup>.

Respecto al pilar de la innovación e intensificación de la investigación, uno de los aspectos fundamentales para que triunfe la estrategia *The End TB* será atacar el reservorio que supone la infección tuberculosa latente (ITL). Para ello se requerirán mejores técnicas diagnósticas y pautas de tratamiento de la infección latente (TITL) más cortas para mejorar la adherencia, económicas, igual de eficaces e igualmente, mejor toleradas. En este sentido, desde hace escasos años han habido una serie de ensayos clínicos aleatorizados utilizando Rifapentina (RPT) sola o asociada con isoniacida (INH) para el TITL en comparación con la pauta clásica de INH sola durante 6-9 meses. RPT, como la Rifampicina (RIF), es una rifamicina que tiene un tiempo de vida medio más largo en plasma, lo que le dota de unas cualidades para el TITL que la pueden dar ventaja respecto a RIF.

Entre los ensayos clínicos realizados, el Estudio 26 (o PREVENT TB Study) del Tuberculosis Trial Consortium del CDC (TBTC) demostró que una pauta de 900 mg de INH + 900 mg de RPT (3HP) en régimen de tratamiento directamente observado (TDO) una

vez a la semana para el TITL en pacientes infectados con alto riesgo de evolución a TB, fue tan efectiva como la pauta de 9 meses con INH (9H) (7/3986 vs 15/3745, incidencia acumulada de 0,19 vs 0,43 en los grupos 3HP y 9H, respectivamente) y presentó una mayor adherencia (69% vs 82,1%)<sup>2</sup>. Respecto a la seguridad, el 4,9% discontinuó el tratamiento debido a algún efecto adverso en la rama 3HP frente al 3,7% en la rama 9H. Las reacciones sistémicas debidas al tratamiento fueron más frecuentes en la rama 3HP (3,5% vs 0,4%) y la mayoría fueron por el síndrome flu-like debido a la RPT<sup>3</sup>.

Respecto a colectivos vulnerables, el estudio PREVENT TB demostró que en pacientes VIH con una media de CD4 de 500 cel/microL, la pauta 3HP fue no sólo tan efectiva y segura para el TITL como la 9H sino además mejor tolerada<sup>4</sup>. Por otro lado, en población pediátrica de 2 a 17 años, la pauta 3HP demostró ser tan segura ((3/539 (0,6%) en la rama 3HP tuvieron un efecto adverso grado 3 frente a 1/493 (0,2%) en la rama 9H)) y tan efectiva como la de 9H ((3/434 (0,74%) en la rama 9H desarrolló TB vs 0/471 (0%) en la rama 3HP)). Los niños en la rama 3HP, además, completaron más el TITL (88,1% vs 90,9%,  $p=0,003$ )<sup>5</sup>. Respecto a los costes de la pauta 3HP, ha demostrado ser más coste-efectiva que otros regímenes como el de 9H, sobretodo si disminuyen los costes de RPT<sup>6,7</sup>.

La pauta 3HP propuesta en el PREVENT TB Study, tenía la limitación que las 12 dosis debían de ser administradas en régimen de TDO lo que la hacía poco operativa para ser implementada a nivel de programa de prevención y control de la TB. Hacía falta un estudio que comparara la adherencia de la pauta 3HP administrada en TDO frente a un tratamiento autoadministrado (AUTO). De ahí nació la idea del Estudio 33 (o i-ADHERE Study) del TBTC, estudio propuesto desde el Site 31 de Barcelona. Éste estudio de adherencia incluyó personas con indicación de TITL tratados con 3HP que se aleatorizaron en tres ramas según la forma de administración: TDO vs AUTO vs AUTO con mensajes de texto en el móvil (AUTO-SMS). El cumplimiento fue del 87,2% para los de la rama TDO, 74% para la rama AUTO y 76,4% para los aleatorizados en la rama AUTO-SMS. El subanálisis para los participantes de Estados Unidos (EEUU) observó un cumplimiento del 85,4% (IC 80,4%-89,4%) frente al 77,9% (IC 72,7%-82,6%) en la rama AUTO, demostrando que la adherencia era similar (no inferior) entre los casos de EEUU. La seguridad fue similar entre los grupos y la rama AUTO-SMS no demostró mejorar la adherencia<sup>8</sup>.

Dos grandes estudios que apuestan por regímenes aún más cortos de rifapentina pueden marcar las pautas a seguir para el TITL en un futuro. Por un lado el BRIEF-TB Study, del AIDS Clinical Trials Group o ACTG5279, analiza un régimen ultra corto de TITL con INH y RPT diaria durante un mes (1HP) para pacientes VIH

comparado con el régimen 9H. Los resultados de este ensayo clínico multicéntrico de fase III fueron presentados en el CROI del 2018 e incluyeron a más de 3000 pacientes de 45 centros en 10 países diferentes con alta carga de TB. El objetivo primario fue comparar la incidencia de evolución a TB, muerte por TB o muerte por causa desconocida. La pauta 1HP demostró ser no inferior en efectividad respecto a 9H (34 pacientes en la rama 1HP vs 35 en la rama 9H, incidencia de 0,69/100 vs 0,72/100 personas-año de seguimiento, respectivamente), tener menos efectos adversos y tener mejor adherencia<sup>9</sup>.

Otro de los nuevos estudios que puede marcar el TITL los siguientes años es el Study 37 del TBTC o ASTEROID Study. Este ensayo clínico aleatorizado de fase III para el TITL se realizará en países de baja incidencia de TB y comparará una pauta diaria de RPT durante 6 semanas (6wP) con cualquier régimen basado en rifamicinas (3HR, 3HP o 4R). Bajo una perspectiva de estudio de no inferioridad, este ensayo multicéntrico internacional analizará la eficacia y la seguridad de la pauta 6wP.

Así pues, las nuevas pautas con RPT para el TITL serán una herramienta fundamental para contribuir a cumplir con los objetivos de la *End TB Strategy* de la OMS. Para ello es fundamental que RPT sea aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, mejorar su posología, disminuir su precio y extender su indicación a nivel clínico. Llegado el momento, será fundamental hacer un seguimiento de los casos a largo plazo en estudios de fase IV como han hecho en EEUU para completar aún más la información sobre su seguridad y tolerabilidad en el contexto de programa de prevención y control de la TB.

## Bibliografía

1. WHO End Tuberculosis Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB134/B134\\_12-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1)
2. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2155-66.
3. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):527-35.
4. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Tuberculosis Trials Consortium, the AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial (TBTC Study 26ACTG 5259). Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;19;30(10):1607-15.

5. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, *et al*; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.
  6. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, *et al*. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculous infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(12):1531-7.
  7. Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, Scott N, Ragonnet R, Viney K, *et al*. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(1):218-227.
  8. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, *et al*; TB Trials Consortium iAdhere Study Team. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(10):689-697.
  9. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz JT, Omoz-Oarhe A, *et al*. One month of Rifapentine/Isoniazid to prevent TB in people with HIV: Brief-TB/A5279. CROI March 4-7, 2018 Abstract number 37LB, Boston, Massachusetts. Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/one-month-rifapentineisoniazid-prevent-tb-people-hiv-brief-tba5279>
-

# CONFERENCIA DE CLAUSURA: LAS NUEVAS GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA TB MDR DE LA OMS

**Presentación:** **Xavier Casas.** *Direcció Mèdica. Serveis Clínics, S.A.U. Barcelona.*

## The 2018 WHO Guidelines for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

**Ernesto Jaramillo**

*World Health Organization, Geneva, Switzerland.*

**Correspondencia:**  
**Ernesto Jaramillo**  
**E-mail:** [jaramilloe@who.int](mailto:jaramilloe@who.int)

In 2017, it was estimated that the global incidence of tuberculosis (TB) was 133 cases per 100,000 population, with most cases occurring in Asia (62%) and Africa (25%)<sup>1</sup>. TB is the tenth leading cause of death worldwide and, since 2012, the top killer among the infectious conditions, topping HIV (the total mortality was estimated to 1.6 million in 2017 when including people living with HIV who die of TB)<sup>1</sup>. An estimated 558,000 new multidrug resistant/rifampicin resistant TB (MDR/RR-TB) cases emerged in 2017 and MDR/RR-TB was responsible for an estimated 230,000 deaths in the same year<sup>1</sup>.

In order to help countries organize their response to the challenge of TB, including MDR/RR-TB, WHO has the mandate to produce guidance for the prevention, diagnosis, treatment and care of TB through a process that is scientifically rigorous and independent of financial and intellectual conflicting interests, in accordance with the requirements of the WHO Guideline Review Committee (GRC), using GRADE methodology ((Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) adopted by WO to summarize evidence and to formulate the recommendations<sup>2</sup>. The latest evidence-based guidance for the treatment of MDR/RR-TB was published by WHO in December 2018 based on GRADE assessment of recently completed Phase III trials of delamanid and the shorter MDR-TB regimen; individual patient database (IPD) of over 13,100 records from patients treated with longer MDR-TB regimens in 40 countries; and another IPD

with over 2,600 records from patients treated with the 9-12 month shorter MDR-TB regimens from 15 countries, and pharmacokine-

**Table 1. Medicines to be consider in the design of the WHO recommended oral longer regimen for treatment of MDR/RR-TB.**

| Group                                                                                                  | Medicines               |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Group A:<br>Include all three medicines<br>(unless they cannot be used)                                | Levofloxacin OR         | Lfx     |
|                                                                                                        | Moxifloxacin            | Mfx     |
|                                                                                                        | Bedaquiline             | Bdq     |
|                                                                                                        | Linezolid               | Lzd     |
| Group B:<br>Include one or both medicines                                                              | Clofazimine             | Cfz     |
|                                                                                                        | Cycloserine OR          | Cs      |
|                                                                                                        | Terizidone              | Trd     |
| Group C:<br>Add to complete the regimen<br>and when medicines from<br>Groups A and B cannot be<br>used | Ethambutol              | E       |
|                                                                                                        | Delamanid               | Dlm     |
|                                                                                                        | Pyrazinamide            | Z       |
|                                                                                                        | Imipenem_ cilastatin OR | lpm-Cln |
|                                                                                                        | Meropenem               | Mpm     |
|                                                                                                        | Amikacin                | Am      |
|                                                                                                        | (OR Streptomycin)       | (S)     |
|                                                                                                        | Ethionamide OR          | Eto     |
|                                                                                                        | Prothionamide           | Pto     |
|                                                                                                        | p-aminosalicylic acid   | PAS     |

tic and safety data from trials of bedaquiline and delamanid in patients under 18 years of age<sup>3</sup>.

WHO recommends two different treatment regimens, with patient eligibility determined by certain criteria and informed consent following proper counselling: a fully oral longer regimen to be composed according to criteria described in Table 1, and a standardised shorter 9-12 months regimen. Of note, WHO is not recommending Injectable agents any longer among the priority medicines when designing longer MDR-TB regimens; kanamycin and capreomycin are not recommended any more; thus, oral regimens should become the preferred option for most patients<sup>3</sup>.

Since these data was reviewed to produce the updated guidelines WHO was informed by different data contributors (e.g.

South African Department of Health, the UNION, Government of India) that substantial new data will be shared with WHO around quarter 2 2019. Thus, it is anticipated that towards end of 2019 there will be further update of MDR/RR-TB treatment guidelines.

## References

1. World Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization. Geneve, Switzerland.
2. WHO handbook for guideline development – 2nd ed. World Health Organization. Geneve, Switzerland.
3. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. [Pre-final text]. World Health Organization. Geneve, Switzerland.



# Normas de Publicación

## Información de las secciones

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

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

## Descripción de las secciones

### Originales

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

### Revisiones

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

### Comunicaciones

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

### Cartas al Director

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

## Revisiones históricas

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

## Información

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

## Presentación de manuscritos

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

Primera página

Debe contener:

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

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

## Texto

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

## Originales

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

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

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

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

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

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

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

## Ejemplo de bibliografía citada correctamente

### Revistas

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

### Libros y otras monografías

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

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

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

## Figuras y tablas

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

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

## Aceptación de manuscritos

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

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

## Cesión de derechos de explotación

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

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

# IX Jornada de **ENFERMEDADES EMERGENTES**

29 de mayo de 2019  
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](mailto: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, 20 de març de 2019

