

Revista Española de Salud Pública



VOLUMEN 83

NÚMERO 5

SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2009

**EVALUACIÓN DE LAS INTERVENCIONES PREVENTIVAS FRENTE A ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. UN ENFOQUE INTERDISCIPLINAR
AGRUPACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL
DEL CIBER EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (CIBERESP)**

EDITORIAL

La investigación de las enfermedades transmisibles: un enfoque interdisciplinar. **Ángela Domínguez. 603**

COLABORACIONES ESPECIALES

Estudios seroepidemiológicos. **Neus Cardeñosa. 607**

Metodología y aplicabilidad de las encuestas seroepidemiológicas. **Pedro Plans. 611**

Evolución del sarampión, rubéola y parotiditis tras la III encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid 1999-2000 (III ESVCM).

Juan Carlos Sanz Moreno, Luis García Comas, Rosa Ramírez Fernández, Belén Ramos Blázquez y María Ordobás Gavín. 625

Programas de vacunación. **Carmen Varela. 639**

Encuestas seroepidemiológicas en enfermedades no inmunoprevenibles y su interés en Salud Pública. **Fernando de Ory Manchón. 645**

Estudio clínico-epidemiológico de los brotes de gastroenteritis víricas en Cataluña. **Nuria Torner. 659**

Brotes de gastroenteritis aguda vírica en residencias de ancianos. Sistema de detección por umbral de prevalencia (SIDUP).

JB Bellido-Blasco, C Rubert, MM Salvador-Ribera, E Silvestre-Silvestre, MD Tirado-Salvador y Susana Sabater-Vidal. 669

Las gastroenteritis víricas: un problema de salud pública. **Ángela Domínguez, Pere Godoy, Nuria Torner, Neus Cardeñosa y Ana Martínez. 679**

ORIGINALES

Modelos matemáticos utilizados en el estudio de las enfermedades transmisibles. **Martí Casals, Katty Guzmán y Joan A Caylà. 689**

Evaluación del impacto de los programas de vacunación masiva: la experiencia de la hepatitis A en Cataluña.

Manuel Oviedo, Pilar Muñoz, Ángela Domínguez, Glòria Carmona, Joan Batalla, Eva Borrás y Josep Maria Jansà. 697

Epidemiología de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación. **Isabel Peña-Rey Lorenzo, María Victoria Martínez de Aragón y Esquivias, Ana Villaverde Hueso, Monserrat Terres Arellano, Enrique Alcalde Cabero y Berta Suárez Rodríguez. 711**

Epidemiología de la enfermedad meningocócica en Cataluña antes y después de la vacunación frente al serogrupo C.

Ana I. Martínez, Ángela Domínguez, Manuel Oviedo, Sofia Minguell, Jansà JM, Gemma Codina, Julio A. Vázquez. 725

Grupo de Trabajo sobre Enfermedad Meningocócica de Cataluña.

Distribución espacial de la tuberculosis en España mediante métodos geoestadísticos. **Diana Gómez-Barroso, Elena Rodríguez Valín,**

Victor Flores Segovia, Rebeca Ramis Prieto, José Luis del Barrio Fernández y Fernando Simón Soria. 737

Brotes por norovirus en residencias y centros sanitarios en Cataluña (España). **P Godoy, A Domínguez, J Álvarez, N Camps, I Barrabeig, R Bartolomé, R Sala, Ferre D, H Pañella, J Torres, S Minguell, M Alsedà y A Pumares por el grupo de estudio de gastroenteritis víricas en Cataluña. 745**

Tuberculosis en Barcelona: modelo predictivo basado en series temporales. **M. Pilar Muñoz, Angels Orcau y Joan Caylà. 751**

Conclusiones. **Neus Cardeñosa. 759**

VERSIÓN EN INGLÉS

EDITORIAL**LA INVESTIGACIÓN DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES:
UN ENFOQUE INTERDISCIPLINAR****Ángela Domínguez (1,2)**

(1) Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III.

A pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos que se han producido en las últimas décadas en el campo de las infecciones que afectan a la humanidad, las enfermedades transmisibles, es decir aquellas infecciones que pueden transmitirse al hombre por cualquier mecanismo, continúan siendo un problema de salud pública muy importante y nos ofrecen múltiples oportunidades para la investigación.

A finales de la década de los sesenta diversas personalidades del mundo de la salud pública, entre ellas el Surgeon General de los Estados Unidos, declararon que las enfermedades infecciosas habían sido conquistadas. La llegada del sida y la incidencia de nuevas infecciones puso de manifiesto que las enfermedades infecciosas constituyen un desafío constante¹. Tanto la aparición de enfermedades causadas por agentes nuevos (SARS, gripe aviar, nueva gripe por el virus A (H1N1...)) como la reemergencia a nivel global o en territorios definidos de enfermedades ya conocidas (tuberculosis, sarampión, rubeola, parotiditis, gastroenteritis por Norovirus) afectan o pueden afectar de manera importante el nivel de salud de las poblaciones de países desarrollados como el nuestro^{2,3}. El momento histórico que vivimos se caracteriza por un importante desarrollo de los medios de transporte y comunicación y por un vertiginoso des-

equilibrio económico mundial. Estos dos factores, coincidentes en el tiempo, propician un aumento de los viajes internacionales, tanto desde los países industrializados a los de baja renta (mediante el turismo, el comercio o la cooperación) como de éstos a los países industrializados (inmigración económica, adopciones internacionales, refugiados políticos...)⁴⁻⁶. Ello conlleva que las enfermedades transmisibles en general y las enfermedades emergentes y reemergentes en particular supongan una preocupación constante para las autoridades de salud pública y que se generen importantes preguntas de investigación en relación a los determinantes de estas patologías.

En los últimos cinco años hemos observado en diversas comunidades autónomas que enfermedades que ya no se producían porque había dejado de circular el agente causal (el sarampión o la rubeola, por ejemplo) o que se producían en muy bajo número de casos (hepatitis A, por ejemplo) se han presentado en forma de brotes generados a partir de casos importados. Para algunas enfermedades, como la tuberculosis, la incidencia en la población inmigrante es mucho más elevada que en la población autóctona.

Paralelamente a estos fenómenos, la población inmigrante ha aumentado de

manera muy importante en nuestro país, llegando a suponer el 15% de la población total en algunas comunidades y si bien los servicios sanitarios a los que tiene acceso dicha población son idénticos a los de la población autóctona, en la práctica se producen diferencias. Así, mientras que la cobertura de la primera dosis de vacuna triple vírica en Cataluña es del 98% en la población autóctona, sólo llega al 93% en la población inmigrante⁷. Estos fenómenos refuerzan la importancia de realizar encuestas de seroprevalencia que permitan identificar los grupos de población más susceptibles a determinadas enfermedades y que, por lo tanto, requieren mayor atención, así como también la de desarrollar modelos matemáticos que nos permitan predecir el comportamiento de determinadas enfermedades a partir de la experiencia previa^{8,9}.

En este número monográfico de la Revista Española de Salud Pública, cuyo contenido científico he tenido la satisfacción de coordinar, se recogen los trabajos presentados en el *Taller organizado por la Agrupación de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional del CIBER de Epidemiología y Salud Pública* (Centro de Investigación Biomédica en Red: CIBERESP) del Instituto de Salud Carlos III, que tuvo lugar en Barcelona en junio de 2009, con el propósito de presentar y analizar diversas investigaciones sobre los cambios epidemiológicos ocurridos en determinadas enfermedades transmisibles de nuestro entorno. El taller, y también los trabajos que a continuación se presentan, tuvo un enfoque multidisciplinar, puesto que desde la Agrupación de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional entendimos que son diversas las disciplinas que convergen en la Salud Pública y que todas ellas deben tenerse en cuenta para orientar las estrategias preventivas adecuadamente. Si bien es cierto que la realidad de las enfermedades transmisibles es muy diversa y cambiante no es menos cierto que sólo aquello que podemos llegar a identificar y medir se

puede incluir en las agendas de los responsables de Salud Pública y, por lo tanto, puede llegar a beneficiarse de actividades de prevención.

Las vacunas para las enfermedades inmunoprevenibles, el control de las personas enfermas y sus contactos en enfermedades como la tuberculosis o la enfermedad meningocócica, o las medidas de higiene de las manos, desinfección ambiental y aislamiento de los casos para las enfermedades de fácil transmisión fecal-oral, cuyo exponente más claro es la gastroenteritis por Norovirus, se pueden utilizar de manera más eficiente si se dispone de resultados de investigaciones epidemiológicas y de laboratorio. No cabe ninguna duda de que el conocimiento contribuye a las políticas de salud y que es la base que permite impulsar intervenciones efectivas y adecuar los servicios sanitarios a las necesidades de la población¹⁰.

De ahí la importancia de potenciar la investigación utilizando técnicas microbiológicas apropiadas para conocer la situación inmunitaria de la población frente a enfermedades emergentes o reemergentes y de impulsar entre los profesionales de los servicios de salud pública el desarrollo de métodos y técnicas matemáticas que nos permitan predecir el comportamiento de las enfermedades que en cada momento tengan más interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Detels R. Emerging infectious Diseases. En: Holland WW, Olsen J, Du Florey C, editors. The development of modern epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2008. 133-145.
2. Smolinsky MS, Hamburg MA, Ledergerg J, editors. Microbial threats to health. Washington: National Academic Press; 2003.
3. Ostoff SM, McDade JE, LeDuc JW, Hughes JM. Emerging and reemerging infectious disease threats. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors.

- Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005; 173-192.
4. White FMM, Nanan DJ. International and global health. En: Wallace RB, Kohatsu N, editors. New York: McGraw-Hill; 2007; 1251-7.
 5. Reed CM, Steele S, Keystone JS. Health advice for international travel. En: Wallace RB, Kohatsu N, editors. New York: McGraw-Hill; 2007; 87-100.
 6. Morens DM, Folkers Gk, Fauci As. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004; 430: 242-9.
 7. Borrás E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardañosa N, Nebot M, et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2007; 25: 3240-3.
 8. Anderson RM. Analytical theory of epidemics. En: Krause RM, editor. *Emerging Infectious*. San Diego: Academic Press; 2000; 23-50.
 9. M Horsburgh CR, Mahon BE. Infectious disease epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008; 549-63.
 10. Ong A, Kindhauser M, Smith I, Chan M. Global health agenda for the twenty-first century. En: Detels R, Beaglehole R, Lansang MA, Gulliford M, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2009; 1713-29.

COLABORACIÓN ESPECIAL**ESTUDIOS SEROEPIDEMIOLÓGICOS****Neus Cardenosa Marín**

Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

RESUMEN

Los estudios seroepidemiológicos permiten estudiar la distribución de las enfermedades de manera indirecta, mediante la detección sérica de marcadores de infección y de inmunidad. Estos estudios son aplicables en investigaciones en salud pública, investigaciones destinadas a determinar la prevalencia o incidencia de ciertas infecciones en particular, para evaluar programas de control e inmunización y para evaluar antecedentes históricos cuando un nuevo microorganismo es descubierto.

En el campo de las vacunas los estudios seroepidemiológicos tienen dos objetivos fundamentales: El estudio de la epidemiología de la infección y de la inmunidad protectora en las enfermedades vacunales o inmunoprevenibles, y la planificación y la evaluación de los programas de vacunaciones.

Para la buena calidad de los estudios seroepidemiológicos es importante que la muestra de sueros utilizada sea representativa de la población total que queramos estudiar, y se debe tener en cuenta que la prueba serológica a utilizar debe tener una elevada sensibilidad.

Palabras clave: Estudios seroepidemiológicos. Epidemiología. Enfermedades infecciosas.

ABSTRACT**Seroepidemiologic Studies**

Serological studies allow us to study diseases distribution by an indirect way, through serological detection of infection and immunity markers. These studies are applied in public health research, in studies to infections, to evaluate control and immunization programs and to evaluate historical background when a new microorganism is found.

In the vaccines field, epidemiological studies present two main objectives: The study of the epidemiology of the infection and the study of the protective immunity in vaccinable or immuno preventable diseases, and planning and evaluation of vaccine programs.

For the good quality of epidemiological studies is important to use serum samples which are representative of the total population under study, and to take into account that the serological tests used have to show a high sensitivity.

Key words: Seroepidemiological studies. Epidemiology. Infectious diseases.

Correspondencia:
Neus Cardenosa Marín
Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut
Roc Boronat 83-95
08005 Barcelona
Correo electrónico: neus.cardenosa@gencat.cat

En el ámbito de las enfermedades infecciosas la seroepidemiología se puede definir como el estudio de la epidemiología (frecuencia y distribución) de las infecciones y de la inmunidad protectora en grupos de población mediante el uso de pruebas serológicas para detectar infección¹. Cuando se produce contacto con un agente infeccioso, pocos días después se empieza a producir una respuesta de anticuerpos, primero del isotipo IgM de corta duración, y más tarde del isotipo IgG que se pueden detectar en suero prácticamente durante toda la vida del individuo². La detección de estos anticuerpos producidos específicamente como respuesta a la presencia de antígenos del microorganismo causante de la infección se puede realizar mediante técnicas serológicas y constituye la base de los estudios seroepidemiológicos.

Los estudios seroepidemiológicos permiten estudiar la distribución de las enfermedades de manera indirecta, mediante la detección sérica de marcadores de infección y de inmunidad^{3,4}. Estos estudios que se desarrollan en muestras poblacionales permiten investigar niveles de protección inmunitaria, de gran importancia para la vigilancia y seguimiento de las enfermedades inmunoprevenibles, y conocer la prevalencia de determinadas enfermedades infecciosas. Con el estudio seriado de muestras de tales poblaciones, además, se puede obtener información sobre coberturas vacunales y su evolución en el tiempo o de la evolución de la enfermedad, circulación o no del microorganismo en estudio, cambios en el patrón epidemiológico, etc.

Los estudios seroepidemiológicos son aplicables por lo tanto en:

- Investigaciones en salud pública
- Investigaciones destinadas a determinar la prevalencia o incidencia de ciertas infecciones en particular

— Para evaluar programas de control e inmunización

— Para evaluar antecedentes históricos cuando un nuevo microorganismo es descubierto

La presencia de IgM en muestras simples de suero indicando infección reciente puede ser un parámetro a tener en cuenta en los estudios seroepidemiológicos, ya que nos indica una circulación reciente del microorganismo en cuestión y nos permite detectar casos incidentes. La correlación entre pruebas serológicas y las observaciones clínicas hace posible determinar la relación de infecciones clínicas o subclínicas.

Es importante destacar que en las enfermedades infecciosas en las que las formas subclínicas (infecciones inaparentes) son frecuentes, la seroepidemiología sólo nos proporciona datos sobre la infección y no sobre la enfermedad. En cambio, en las enfermedades infecciosas de padecimiento universal en las que las infecciones inaparentes son casi inexistentes, los resultados de los estudios epidemiológicos son extrapolables a la enfermedad.

En el campo de las vacunas, los estudios seroepidemiológicos tienen dos objetivos fundamentales:

1. El estudio de la epidemiología de la infección y de la inmunidad protectora en las enfermedades vacunales o inmunoprevenibles.
2. La planificación y la evaluación de los programas de vacunaciones.

Las técnicas de análisis serológico se utilizaron por primera vez en estudios seroepidemiológicos para investigar la prevalencia de determinadas enfermedades infecciosas en los años 30^{5,6,7}. Con el desarrollo de las vacunas en los años 60, se empezaron a utilizar los estudios seroepidemiológicos para

evaluar la eficacia y la efectividad de los programas de vacunación masivos^{8,9,10}. Desde entonces se han desarrollado estudios seroepidemiológicos para determinar el nivel de protección inmunitario en la población infantil y adulta en numerosos países.

Por otro lado, los estudios de seroprevalencia nos permiten conocer la circulación pasada o actual de un determinado microorganismo en nuestro medio, nos permiten determinar las poblaciones de riesgo para una enfermedad, evaluar los mecanismos de transmisión, determinar los grupos de población críticos para mantener la transmisión del agente infeccioso, determinar las razones del fracaso del control de enfermedades, adecuar las medidas de control de la enfermedad y proponer soluciones¹¹.

En resumen podemos decir, por lo tanto, que se pueden desarrollar tres tipos de estudios epidemiológicos:

1. Estudios de prevalencia de enfermedades infecciosas. Estos estudios permiten tener un conocimiento preciso del impacto de una enfermedad infecciosa en la comunidad ya que detectan los casos clínicos y subclínicos que se han producido. Para distinguir la prevalencia de la infección pasada de la presente se suele determinar la presencia de anticuerpos del subtipo IgG e IgM. Estos últimos indican un contacto reciente primario con el microorganismo, mientras que los anticuerpos IgG indican una infección pasada.

2. Estudios para evaluar programas vacunales. Estos estudios permiten conocer el nivel de protección inmunitario de un programa vacunal calculando el porcentaje de individuos con un nivel de anticuerpos protector.

3. Encuestas seroepidemiológicas. Son estudios seroepidemiológicos que se realizan junto a una encuesta de salud poblacio-

nal. El objetivo de las encuestas seroepidemiológicas es investigar el nivel de protección inmunitaria en la población, las variables asociadas con la infección y la inmunidad y determinar los grupos poblacionales prioritarios para el desarrollo de programas de inmunización.

Para la buena calidad de los estudios seroepidemiológicos es importante que la muestra de sueros utilizada sea representativa de la población total que queramos estudiar, ya que así se pueden obtener conclusiones extrapolables a toda la población, analizando además, todas aquellas variables que nos puedan ser de interés en el estudio de la enfermedad. Si esto no es posible, se pueden utilizar muestras de "alta calidad sanitaria" como son los donantes de sangre, o las mujeres embarazadas.

El otro aspecto a tener en cuenta es la prueba serológica a utilizar, que debe tener una elevada sensibilidad, es decir que si realmente ha habido contacto con el microorganismo infeccioso el resultado sea positivo, y una alta especificidad, es decir, que la positividad no sea debida a reacciones cruzadas con otros antígenos y no haya habido un contacto real con el microorganismo en cuestión.

Para la realización de estudios seroepidemiológicos en general se recomiendan técnicas en fase sólida, básicamente inmunoenzimáticas (ELISA) o de inmunofluorescencia (IFI), aunque a veces, según el microorganismo, hay que utilizar técnicas más específicas.

Los estudios epidemiológicos, además, suelen ir acompañados de encuestas epidemiológicas donde se estudian diferentes variables socio-demográficas y clínicas que al ser analizadas estadísticamente nos permiten tener un mejor conocimiento de los factores asociados a la presencia de infección, así como de la evolución y los cambios en el patrón epidemiológico de

una determinada enfermedad cuando nos es posible realizar estudios seriados en el tiempo. Los movimientos migratorios, así como el mayor número de viajes a larga distancia y en un periodo corto de tiempo, son factores que están cambiando el patrón epidemiológico de numerosas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez A, Salleras L. Encuestas seroepidemiológicas. En: Vacunas en Pediatría. Madrid: Asociación Española de Pediatría, Comité Asesor de vacunas; 2005: 885-99.
2. Fenner F. Viruses and the immune response. *Adv Exp Med Biol.* 1972; 31: 7-17.
3. Salleras L, Plans P, Domínguez A, Vidal J. Encuestas seroepidemiológicas. En: Vacunaciones preventivas, Salleras L editor. Barcelona: Masson; 2003, pp. 763-72.
4. Evans AS. Surveillance and Seroepidemiology. En: Human Viral Infection. Evans AS (ed.) New York: Plenum Press; 1989, pp. 51-73.
5. Aycock WL, Kramer SD. Immunity to poliomyelitis in normal individuals in urban and rural communities as indicated by neutralization test. *J Prev Med.* 1930; 4: 189-200.
6. Soper FL, Penna H, Cardoso E, Serafin J, Frobisher M, Pinheiro J. Yellow fever without *Aedes aegypti*: Study of rural epidemic in the Valle do Chanaan, Espirito Santo, Brazil. *Am J Hyg.* 1932; 18: 555-87.
7. Francis TF, Magill TP. The incidence of neutralizing antibodies for human influenza virus in serum of human individuals of different ages. *J Exp Med.* 1936; 63: 655-68.
8. Lamb GA, Feldman HA. Rubella vaccine response and other viral antibodies in Syracuse children. *Am J Dis Child.* 1971; 122: 117-21.
9. Gold E, Fevrier A, Hatch MH, Hermann KL, Jones WL, Krugman RD, Parkman PD. Immune status of urban children determined by antibody measurement. *N Engl J Med.* 1973; 289: 231-4.
10. Clarke M, Boustred J, Schild GC et al. Surveys of rubella antibodies in young adults and children. *Lancet.* 1983; 1: 667-9.
11. Rabinovich NR, Orenstein WA. Overview. *Epidemiol Rev.* 1999; 21: 1-6.

COLABORACIÓN ESPECIAL**METODOLOGÍA Y APLICABILIDAD
DE LAS ENCUESTAS SEROEPIDEMIOLÓGICAS****Pedro Plans Rubió**

Direcció Genetal de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

RESUMEN

Las encuestas seroepidemiológicas se definen como los estudios seroepidemiológicos desarrollados en muestras poblacionales con el fin de investigar el nivel de protección inmunitario frente a enfermedades vacunables y no vacunables. En este trabajo se presenta la metodología y aplicabilidad de las encuestas seroepidemiológicas, y se discute la problemática de los estudios seroepidemiológicos en la población inmigrante. Las encuestas seroepidemiológicas se deben desarrollar en muestras representativas de la población, determinando el tamaño muestral según el error muestral y la precisión que se desea obtener para los parámetros poblacionales. Es necesario desarrollar un cuestionario adecuado para recoger la información sociodemográfica y médica de todas las personas participantes. Las técnicas serológicas deben ser sensibles y específicas. Las encuestas seroepidemiológicas se pueden utilizar para determinar el nivel inmunitario en diferentes grupos poblacionales y detectar las variables sociodemográficas y médicas que se asocian con la inmunidad, la vacunación y las enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Estudios seroepidemiológicos. Encuestas epidemiológicas. Métodos.

ABSTRACT**Methodology and Applicability
of Seroepidemiological Surveys**

Seroepidemiological surveys can be defined as seroepidemiological studies carried out in population samples to investigate immunity levels against vaccinable and not vaccinable diseases. The objective of this paper is to present the methodology and applicability of serological surveys. Problems related to seroepidemiological surveys in immigrant population are also discussed. Seroepidemiological surveys should be developed in representative samples of the population, determining the sample size taking into account the sample error and precision that should be obtained for population parameters. It is necessary to develop an adequate questionnaire to collect sociodemographical and medical information from all participants. Serological tests should be sensitive and specific. Seroepidemiological surveys can be used to assess immunity levels in different population groups, and to detect sociodemographical and medical variables associated with the immunity, vaccination and infectious diseases.

Key words: Seroepidemiologic Studies. Health Surveys. Methods.

Correspondencia:
Pedro Plans Rubió
Responsable de Registros Sanitarios
Direcció Genetal de Salut Pública
Departament de Salut
Roc Boronat 83-95
08005 Barcelona
Correo electrónico: pedro.plans@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

La seroepidemiología se puede definir como el estudio de la distribución de las enfermedades infecciosas mediante la detección sérica de los marcadores de infección e inmunidad^{1,2}. Las encuestas seroepidemiológicas se definen como los estudios seroepidemiológicos desarrollados en muestras poblacionales para investigar el nivel de protección inmunitario frente a enfermedades vacunables y no vacunables, las coberturas vacunales y las variables asociadas con la inmunidad y la vacunación.

En los años 30 del siglo XX se utilizaron por primera vez las técnicas de análisis serológico para investigar la prevalencia de enfermedades infecciosas. En el año 1930, Aycock y Cramer³ investigaron la prevalencia de infección poliomioelítica en una población rural norteamericana; en 1932 Sope et al.⁴ investigaron la incidencia de la fiebre amarilla en diversas poblaciones de Brasil, y en 1936, poco después del descubrimiento del virus de la gripe, Francis y Magill⁵ investigaron la incidencia de la infección gripal en individuos de diversas edades. En 1950 Paul y Riordan⁶ investigaron la epidemiología de la infección poliomielítica en los esquimales de Alaska mediante la detección de anticuerpos neutralizantes en muestras de suero, poniendo de manifiesto la utilidad de los análisis serológicos para detectar y estudiar las enfermedades infecciosas. Diez años después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció tres centros de investigación seroepidemiológica de ámbito mundial, con el objetivo de realizar una vigilancia y control de las enfermedades infecciosas y de los agentes que las producen^{7,8}.

El desarrollo de las vacunas durante la década de los años sesenta y su aplicación en los programas de vacunación masivos, ha requerido la utilización de técnicas de investigación seroepidemiológica para evaluar su eficacia y efectividad⁹. En 1971,

Lamb et al.¹⁰ evaluaron el nivel de protección inmunitaria conseguido con la vacuna rubeólica en la población infantil de Syracuse (Estados Unidos) y en 1973 Gold et al.¹¹ investigaron el estatus inmunitario de la población de Cleveland mediante la utilización de técnicas serológicas. En el Reino Unido, Clark et al.^{12,13} investigaron la prevalencia de anticuerpos antirubeola en muestras de suero obtenidas entre 1969 y 1980 para evaluar el impacto del programa de vacunación rubeólica iniciado en 1970. Desde entonces se han desarrollado estudios seroepidemiológicos para determinar el nivel de protección inmunitario en la población infantil y adulta en numerosos países. En España, el Ministerio de Sanidad realizó un estudio seroepidemiológico en 1996¹⁴, la Comunidad Autónoma de Madrid ha realizado estudios seroepidemiológicos en 1995 y 2000¹⁵, y el Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña ha realizado estudios seroepidemiológicos en muestras representativas de la población escolar en 1991, 1996 y 2001¹⁶.

El objetivo de este estudio es presentar los tipos de estudios seroepidemiológicos, la metodología de las encuestas seroepidemiológicas y los problemas metodológicos y prácticos de los estudios seroepidemiológicos en población inmigrante.

TIPOS DE ESTUDIOS SEROEPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios seroepidemiológicos permiten investigar la prevalencia de marcadores de infección, evaluar la efectividad de los programas de vacunación y detectar las variables sociodemográficas y sanitarias asociadas con la inmunidad. Los estudios seroepidemiológicos también permiten investigar la incidencia y los agentes causales de las enfermedades infecciosas¹⁷.

Se pueden desarrollar tres tipos de estudios seroepidemiológicos: 1) estudios de pre-

valencia de enfermedades infecciosas, 2) de evaluación programas vacunales y 3) encuestas seroepidemiológicas.

ESTUDIOS DE PREVALENCIA

Los estudios seroepidemiológicos de prevalencia permiten tener un conocimiento preciso del impacto de una enfermedad infecciosa en la comunidad, ya que permiten detectar los casos clínicos y subclínicos que se han producido. En contraste, el sistema tradicional de vigilancia epidemiológica basado en la declaración de los casos detectados no permite conocer el impacto real de la infección. Esto se debe a que mediante este sistema sólo se detectan una parte de los casos que se producen. En primer lugar, muchos de los casos no son detectados con precisión y sólo se declaran una parte de los casos que se detectan. Por este motivo la prevalencia de infección declarada puede ser un 50 a 100% menor que la prevalencia real. Por ejemplo, en un estudio realizado en los Estados Unidos se pudo comprobar que sólo se declaraba el 11 % de los casos de hepatitis vírica, el 32 % de los casos de meningitis por *H. influenza*, el 50 % de los casos de meningitis meningocócica y el 11 % de los casos de tuberculosis¹⁸. En segundo lugar, una parte de la infección que se produce en la comunidad es subclínica, es decir, no se acompaña de manifestaciones clínicas que permitan su detección¹⁹. La infección por el virus de la hepatitis A, por ejemplo, se adquiere mayoritariamente de forma subclínica durante la infancia y juventud, por lo que la prevalencia de infección declarada no corresponde a la prevalencia de infección que se produce. En el caso de la infección por el virus de Epstein-Barr se ha constatado también que la mayor parte de casos se producen de forma subclínica durante la edad infantil,²⁰ de tal manera que en Cataluña a partir de los 10-11 años la prevalencia de anticuerpos supera el 75 % (datos no publicados).

Para distinguir la prevalencia de infección pasada y presente se pueden determinar los anticuerpos IgG e IgM. La presencia de anticuerpos IgM indica contacto reciente primario con un germen, mientras la presencia únicamente de anticuerpos IgG indica infección pasada. En algunos casos, como en la infección por el virus del herpes, la reinfección por el germen produce tanto anticuerpos IgG como IgM, por lo que en este caso el tipo de anticuerpos detectado en el suero no permite distinguir la infección pasada de la presente.

La prevalencia obtenida en un estudio seroepidemiológico puede estar influida por la duración de la inmunidad. Sin embargo para enfermedades como la gripe, la rubeola, el sarampión, la fiebre amarilla y la poliomielitis es posible detectar anticuerpos mucho después de superar la infección, por lo que la prevalencia de anticuerpos coincide con la prevalencia de infección¹⁸. Evidentemente, en estos casos consideramos que la prevalencia de infección se investiga en individuos no vacunados. Otro factor que puede influir en la prevalencia de infección es la capacidad de detección de la prueba serológica que se utilice. Una infección puede producir anticuerpos para los cuales no se dispone de un procedimiento preciso de detección.

EVALUACION DE LOS PROGRAMAS VACUNALES

Los estudios seroepidemiológicos permiten evaluar los programas vacunales con mayor precisión que los sistemas tradicionales de vigilancia epidemiológica y los registros de ventas y distribución de vacunas. Se define como nivel de protección inmunitario el porcentaje de individuos con un nivel de anticuerpos protector. El sistema de evaluación basado en la declaración de los casos de enfermedad se fundamenta en que un descenso de la incidencia indica que el programa vacunal es efectivo. Sin

embargo, este sistema de evaluación no permite conocer el nivel de protección inmunitario de la comunidad. Así, un descenso en el número de casos declarados se puede deber a un descenso en la declaración o a factores que influyan en la salud de la población proporcionando una mayor resistencia a la infección y al desarrollo de la enfermedad, como los estilos de vida o el desarrollo socio-económico. En estos casos se puede detectar una falsa efectividad vacunal y si el nivel de protección inmunitario no es suficiente se puede producir una reactivación epidémica de la enfermedad infecciosa.

Los ensayos clínicos muestran la eficacia de las vacunas. Los estudios seroepidemiológicos permiten evaluar la efectividad de los programas de vacunación. La efectividad vacunal es propia de cada comunidad y depende de la población vacunada y de los procedimientos de conservación y administración de las vacunas. En general la efectividad es un 10 a 20 % menor que la eficacia. Los estudios evaluativos permiten también analizar los factores socio-demográficos que influyen en la prevalencia de anticuerpos y detectar los grupos poblacionales en los que el programa tiene una menor efectividad.

El desarrollo de los programas de vacunación masivos ha sustituido la inmunidad natural adquirida por la infección por inmunidad vacunal. En los estudios seroepidemiológicos evaluativos es necesario obtener información sobre los antecedentes vacunales y de la enfermedad para diferenciar la inmunidad adquirida con la vacuna de la adquirida al padecer la enfermedad. Estos antecedentes no siempre son fiables, y una parte de los individuos presentan antecedentes tanto de vacunación como de enfermedad. Únicamente en el caso de que la vacuna produzca anticuerpos diferentes de los producidos por la enfermedad es posible detectar la prevalencia de infección e inmunidad vacunal. Esto sucede con la hepatitis

B, ya que la vacuna está constituida por partículas HBs que en los individuos vacunados producen anticuerpos anti-HBs, mientras la infección produce anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. En la fase aguda y de portador crónico se detecta también el antígeno HBs.

Clarke et al.¹³ evaluaron el impacto del programa de vacunación antirubeola iniciado en 1970 en el Reino Unido mediante el análisis de muestras de suero recogidas entre 1969 y 1980. El programa incluía la vacunación de las adolescentes de 11-14 años y de las mujeres en edad fértil no protegidas. Para evaluar el impacto del programa se obtuvieron muestras de suero de estudiantes universitarios de 18-21 años, escolares de 10, 11 y 15 años y de donantes de sangre. Los anticuerpos antirubeola se detectaron mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación y la prueba de hemólisis radial. Los autores constataron que 5 años después de iniciar el programa la prevalencia de mujeres jóvenes susceptibles de infección había descendido desde un 20-30 % a menos del 10 %. La prevalencia de adolescentes seronegativas descendió desde un 45 % a los 10-11 años a un 6 % en las de 15 años.

Morgan-Capner et al.¹⁹ evaluaron en el Reino Unido el impacto de la vacunación frente al sarampión mediante el análisis de muestras de suero obtenidos en los laboratorios de salud pública en 1987. Estos autores constataron que el 40 % de los niños de 1-2 años presentaban un nivel protector de anticuerpos mientras menos del 20 % presentaba anticuerpos anti-rubeola y anti-parotiditis.

Si se combinan los datos de efectividad obtenidos en un estudio seroepidemiológico poblacional con los de costes del programa se puede obtener una medida de la eficiencia. Esta se puede medir en términos de coste por unidad de efectividad o beneficio conseguido. En un estudio seroepidemiológico

gico la efectividad se mide en términos de porcentaje de población protegida y la razón coste-efectividad mide consecuentemente el coste por cada 1 % de población protegida. A partir de los datos de un estudio seroepidemiológico se puede estimar también el coste-efectividad de conseguir un aumento determinado en la efectividad^{23,24}. Por ejemplo, si la efectividad inicial es del 70 % y se desea aumentarla hasta el 90 %, se puede estimar el coste de conseguir este aumento y el coste-efectividad medirá el coste por cada 1 % de aumento en la efectividad.

ENCUESTAS SEROEPIDEMIOLÓGICAS

Las encuestas seroepidemiológicas consisten en estudios seroepidemiológicos que se realizan junto a una encuesta de salud poblacional. El objetivo de las encuestas seroepidemiológicas es investigar el nivel de protección inmunitaria en la población, las variables asociadas con la infección y la inmunidad, así como determinar los grupos poblacionales prioritarios para el desarrollo de programas de inmunización.

Las encuestas seroepidemiológicas se pueden realizar en muestras representativas o no de la población, dependiendo de los objetivos del estudio y de la disponibilidad de recursos humanos y materiales. Si el estudio se realiza en una muestra representativa de la población se podrán obtener conclusiones aplicables a toda la población. Si la muestra no es representativa, los resultados obtenidos pueden ser orientativos de los que ocurre en toda la población.

El principal resultado que se investiga en una encuesta seroepidemiológica es según la prueba utilizada, la prevalencia de resultados positivos para una determinada enfermedad en diferentes grupos sociodemográficos. Esta prevalencia usualmente se denomina prevalencia de anticuerpos. Tam-

bién se puede obtener la media del nivel anticuerpos en diferentes grupos sociodemográficos, pero esto requiere utilizar pruebas de detección más precisas y costosas.

METODOLOGÍA DE LAS ENCUESTAS SEROEPIDEMIOLÓGICAS

Los aspectos a tener en cuenta al desarrollar una encuesta seroepidemiológica son: 1) método de obtención de la muestra, 2) tamaño muestral, 3) variables sociodemográficas y sanitarias, 4) marcadores de infección, inmunidad y vacunación, y 5) análisis estadístico.

Método de muestreo

El método de muestreo es fundamental para conseguir que los resultados del estudio permitan conocer la situación en la población objetivo²⁵. Para ello es necesario conseguir que el muestreo se aproxime lo más posible a un muestreo aleatorio, en el que todos los individuos de la población objetivo tienen la misma probabilidad de participar en el estudio. Obviamente, en la práctica el muestreo aleatorio es difícil de realizar, por su complejidad logística y por sus costes. En los muestreos que no tienen como objetivo obtener resultados representativos, se pueden seleccionar los individuos participantes a partir de centros de salud o centros de extracción. Esto permite reducir el trabajo de campo y los costes del estudio.

Debido a la complejidad de los muestreos aleatorios, en la mayor parte de estudios seroepidemiológicos las muestras de la población se obtienen a partir de unidades de muestreo que agrupan individuos en lugar de partir de todos los individuos de la población. Las unidades de muestreo pueden estar formadas por municipios, comarcas, regiones y cualquier otro tipo de agrupamiento poblacional. A su vez, las unidades de muestreo se pueden clasificar

en estratos para reducir el trabajo de campo en cada uno de ellos. Los estratos poblacionales están formados por las diferentes categorías sociodemográficas en las que se puede clasificar a los individuos a estudiar. Si se conoce la proporción de individuos en cada categoría, el muestreo consistirá en obtener "n" individuos de cada categoría, manteniendo la proporción en la población. Conociendo la proporción de individuos que residen en municipios de más y menos de 10.000, un muestreo estratificado por hábitat (rural<10.000 habitantes>urbano) consiste en incluir a los participantes a partir de estos dos estratos de forma independiente. En la muestra la proporción de individuos que residen en municipios de más y de menos de 10.000 habitantes debe ser igual a la de población. Este método permite reducir el trabajo de muestreo si hay muchos municipios en uno de los estratos.

Los conglomerados son los lugares en que se agrupan los individuos de la población objetivo, como por ejemplo escuelas y municipios. La suma de los individuos en todos los conglomerados debe ser igual al total de la población objetivo. Este método reduce el trabajo de campo porque seleccionando los individuos a estudiar a partir de una serie de conglomerados, podemos reducir el tiempo y los costes necesarios para obtener la muestra.

El muestreo por conglomerados consiste en: 1) realizar selección aleatoria de una muestra de los conglomerados, 2) selección de forma aleatoria de los participantes de cada conglomerado o inclusión de todos los individuos de los conglomerados seleccionados. Por ejemplo, para estudiar si el nivel de protección inmunitario frente a la parotiditis es adecuado en la población infantil, se pueden seleccionar aleatoriamente n individuos de 6-9 años a partir del censo infantil de una serie de poblaciones o seleccionar aleatoriamente una serie de escuelas y dentro de cada escuela estudiar a todos los individuos de 6-9 años.

El muestreo por conglomerados multietápico (bietápico o más) se utiliza para investigar la prevalencia de anticuerpos en poblaciones grandes, en las que puede ser impracticable realizar un muestreo aleatorio. Así, para estudiar la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en la población de un país, el muestreo puede consistir en seleccionar primero una serie de regiones, después una serie de municipios y finalmente un número n de individuos en cada municipio. En un muestreo consistente en 5 etapas, se pueden seleccionar sucesivamente provincias, municipios, distritos municipales, subdivisiones de distrito y viviendas.

En un estudio realizado en 2004 Plans et al²⁶. obtuvieron una muestra representativa de las mujeres embarazadas de Cataluña mediante un muestreo bietápico. En la primera etapa se seleccionaron aleatoriamente 27 hospitales (17 de la provincia de Barcelona, 3 de la provincia de Tarragona, 4 de la provincia de Girona y 3 de la provincia de Lleida). En la segunda etapa se seleccionó a las mujeres embarazadas que se iban a estudiar. Se incluyó en el estudio a todas las mujeres que tuvieron el parto durante dos meses, entre Agosto y Diciembre de 2004, en los hospitales seleccionados. La tabla 1 compara la distribución de la muestra estu-

Tabla 1

Comparación de la distribución de una muestra de mujeres embarazadas de Cataluña en 2003 según las variables sociodemográficas y la distribución de la población catalana*²⁶

Variable	Muestra (n=1534)	Población de Cataluña*
Edad	30,5 años	30,9 años
Hábitat: urbano	82,7 %	80,3 %
Rural	17,3 %	19,7 %
Lugar de nacimiento : España	80,0 %	80,5 %
Otro país	20,0 %	19,5 %
Nivel educativo: < Primaria	46,2 %	50,7 %
Primaria o mayor	53,8 %	49,3 %
Case social: I-V	64,0 %	65,9 %
VI	36,0 %	34,1 %

* IEC, 2002, 2003. www.idescat.es

diada según las variables socio-demográficas con la distribución de la población catalana.

Tamaño muestral

El tamaño de muestra (n) en un muestreo aleatorio se determina teniendo en cuenta la precisión que se quiere obtener en los resultados (e), el nivel de confianza (Z_a) y la prevalencia estimada (p). Por ejemplo, para una precisión de $\pm 0,04$ con un nivel de confianza del 95 %, y una prevalencia estimada del 50 %, el tamaño de la muestra necesario es de 600 individuos. Si disminuimos la precisión a $\pm 0,02$ el tamaño de la muestra aumenta hasta 2.400, mientras que si la prevalencia estimada es del 10 %, el tamaño de la muestra disminuye hasta 216.

La prevalencia estimada se puede obtener de estudios realizados anteriormente en la misma población y de estudios realizados en poblaciones del mismo ámbito socio-demográfico. Si no se dispone de información fiable sobre la prevalencia es recomendable utilizar el valor del 50 %, ya que de esta forma el tamaño muestral es mayor que el necesario para obtener una determinada precisión en los resultados con una prevalencia de anticuerpos mayor o menor del 50 %.

En los muestreos estratificados y por conglomerados el tamaño muestral es mayor que en los aleatorios y aumenta al ampliar el número de etapas de muestreo.^{27,28} Se pueden utilizar programas estadísticos para determinar el tamaño muestral.

Variables socio-demográficas y sanitarias

Las variables socio-demográficas estudiadas en los estudios seroepidemiológicos incluyen la edad, sexo, lugar de residencia, lugar de nacimiento, estado civil, estudios realizados y ocupación. Esta información se

puede obtener mediante una entrevista personal, un cuestionario autocumplimentado u otro procedimiento. El instrumento utilizado con mayor frecuencia para recoger la información obtenida es el cuestionario. El lugar de residencia se clasifica según el número de habitantes del municipio en rural y urbano. Se define como municipios rurales a los que tienen menos de 10.000 habitantes y como urbanos a los que tienen más. Los estudios se pueden clasificar en: menores a primarios, primarios, bachillerato y universitarios. La clase social se puede determinar a partir de la información sobre la ocupación de los participantes, agrupando las ocupaciones según la clasificación inglesa de clases sociales en las categorías I a VI²⁹. Las categorías I a III incluyen las ocupaciones no manuales, las categorías IV y V incluyen las ocupaciones manuales y la categoría VI incluye a las ocupaciones no clasificables (personas en situación de paro, jubilación o no ocupación).

Las variables sanitarias que se pueden estudiar incluyen los antecedentes de enfermedades infecciosas, antecedentes de vacunación, factores de riesgo de infección, historia de enfermedades crónicas, estilos de vida, visitas médicas recibidas, estado de salud percibido, calidad de vida y mediciones realizadas, como el índice peso-talla y análisis de laboratorio. La información sobre estas variables se puede recoger mediante un cuestionario en una entrevista personal, por teléfono, internet, correo u otro medio. La entrevista personal permite tener un conocimiento más preciso de los antecedentes investigados y evitar la confusión que alguna de las cuestiones pueda producir. Los antecedentes de vacunación se recogen mediante la entrevista personal y la inspección del carnet o cartilla vacunal.

Marcadores de infección, inmunidad y vacunación

En un estudio seroepidemiológico se pueden investigar marcadores de infección

mediante la detección de los anticuerpos que persisten después de la infección, como los anticuerpos anti-HBc en la hepatitis B. Se pueden investigar marcadores de inmunidad, cuando no es posible determinar con total seguridad su origen vacunal o natural, como en el caso de los anticuerpos anti-hepatitis A en escolares. Los marcadores de vacunación consisten en anticuerpos que sólo se producen en las personas vacunadas.

Las pruebas de análisis serológico se definen por su especificidad, sensibilidad, complejidad, inocuidad y coste. Existen múltiples técnicas de análisis serológico que se pueden utilizar para determinar la prevalencia de anticuerpos. Para un agente infeccioso determinado, es posible disponer de varias pruebas de análisis, por lo que es necesario determinar la que se va a utilizar en función de la finalidad del estudio y las características técnicas de las pruebas. En los últimos años se han desarrollado técnicas sensibles y específicas de enzimo-inmunoensayo (ELISA) para detectar la presencia de anticuerpos frente a numerosas enfermedades infecciosas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico consiste en: 1) comparación de las prevalencias, 2) comparación de medias, 3) determinación del intervalo de confianza de prevalencias y medias, 4) determinación de las Odds Ratios, 5) ajuste de las Odds Ratios estadísticamente significativas en el análisis univariable mediante análisis de regresión logística múltiple.

Para realizar el análisis estadístico se pueden utilizar diferentes programas informáticos, incluyendo el programa PASW Statistics (SPSS Inc), BMDP, SAS y Epidat. Para cada tipo de variable es necesario utilizar un test estadístico diferente (tabla 2). Se utiliza la prueba de Chi-cuadrado para investigar las diferencias entre prevalencias y el test t para investigar las diferencias entre medias. Se considera un nivel de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

En el estudio realizado en 2004, Plans et al.³⁰ estudiaron la prevalencia de anticuerpos anti-pertusis (PT) en una muestra representativa ($n=508$) de mujeres atendidas durante el embarazo en Cataluña. Los anticuerpos Ig G anti-PT se determinaron mediante la técnica ELISA. Se consideró que un nivel ≥ 195 eU/ml indicaba infección reciente (12 meses) por *B. pertusis* en las mujeres embarazadas. La tabla 3 presenta los resultados del estudio. Se observó una media de la concentración de anticuerpos anti-PT de 23.9 eU/ml. La prevalencia de infección reciente por *B. pertussis* fue del 1.8 % (IC 95 %: 0,5-3,0 %) y la prevalencia de anticuerpos detectables (>4 eU/ml) fue del 72,8 % (IC 95 %: 68,9-76,8 %). La prevalencia de infección reciente por *B. pertussis* descendía con la edad ($p < 0,01$) y la prevalencia de anticuerpos detectables anti-PT aumentaba con la edad ($p < 0,05$). La prevalencia de infección reciente era >2 % en las madres de los siguientes grupos socio-demográficos: edad de 15-24 años, hábitat rural, nacidas en Cataluña, clase social VI.

Buti et al.³¹ investigaron en 2002 las variables socio-demográficas y médicas asociadas

Tabla 2

Análisis estadístico de los resultados de una encuesta seroepidemiológica

Resultados del estudio	Análisis bivariante		Análisis multivariable
	Variable dicotómica	Variable continua	
Prevalencia de anticuerpos (%)	Chi-cuadrado	Test-t	Regresión logística múltiple
Nivel de anticuerpos	Test-t	Correlación	Regresión lineal múltiple
Cobertura vacunal (%)	Chi-cuadrado	Test-t	Regresión logística múltiple

Tabla 3

Media del nivel de anticuerpos anti-PT, prevalencia de niveles detectables y prevalencia de infección reciente por *Bordetella pertusis* en mujeres embarazadas de Cataluña según variables socio-demográficas. Cataluña, 2003³⁰

		Media del nivel de anticuerpos anti-PT (eU/ml)		Prevalencia de niveles anti-PT detectables (anti-PT >4eU/ml)		Prevalencia de infección reciente (anti-PT ≥195 eU/ml)		n
		Media	DS	Nº	%	Nº	%	
Edad (años)	15-24	23,3	53,3	59	60,8**	3	3,1	97
	25-29	23,0	70,5	102	76,1	3	2,2	134
	30-34	21,0	33,2	143	75,7	2	1,1	189
	35-49	26,1	45,8	66	75,0	1	1,1	88
	Total	23,9	51,2	370	72,8	9	1,8	508
Hábitat	Urbano	22,6	41,8	303	72,5	7	1,7	418
	Rural	30,1	81,7	67	74,4	2	2,2	90
Lugar de nacimiento	Cataluña	23,8	54,3	269	72,5	8	2,2	371
	Otro lugar	24,3	41,5	101	73,7	1	0,7	137
Nivel educativo	<Primaria	24,2	59,6	144	73,1	2	1,0	197
	≥Primaria	22,3	41,3	158	72,8	4	1,8	217
Clase social	I-III	20,5	36,8	79	68,1	2	1,7	116
	IV-V	23,5	59,6	146	76,8	2	1,1	190
	VI	26,3	49,7	145	71,8	5	2,5	202
Infección reciente	Sí	217,6*	144,6					9
	No	16,3	20,6					499

* p<0,001

** p<0,01 frente a ≥ 25 años

con la infección por el virus de la hepatitis E en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. La tabla 4 presenta los resultados de este estudio. Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante incluían la cirugía menor, cirugía abdominal y mujer unípara o múltipara. El análisis de regresión logística multivariante mostró que sólo la cirugía menor se asociaba de forma independiente con la prevalencia de infección (OR=1,68, p<0,05).

Cuestiones éticas en los estudios seroepidemiológicos

Los estudios seroepidemiológicos se deben realizar con el permiso de los participantes y es necesario asegurar la confidencialidad de los datos. A todos los individuos seleccionados para formar parte de la muestra se les debe explicar la finalidad del estudio, qué información se va a recoger y qué mediciones se van a realizar. Se debe obtener el consentimiento informado para la

obtención de muestras de sangre y de otras muestras biológicas y explicar qué marcadores se van a estudiar.

Problemas metodológicos y prácticos de los estudios seroepidemiológicos en población inmigrante

Los principales problemas relacionados con las enfermedades infecciosas en la población inmigrante consisten en que en los países desarrollados los individuos no nativos presentan una mayor prevalencia de infección por los virus de la hepatitis A, B y C³²⁻³⁵, una mayor probabilidad de ser portadores crónicos de los virus de la hepatitis B y C, menores niveles de inmunidad frente al sarampión³⁶ y rubéola³⁷ y menores tasas de vacunación^{36,37}. Por otra parte, al viajar a sus países natales pueden adquirir infecciones que pueden transmitir al regresar³⁸. Por esta razón, es prioritario investigar el nivel inmunitario y las tasas de vacunación en la población no nativa, y, si es necesario, des-

Tabla 4

Variables asociadas con la prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis E (anti-VHE) en la población adulta de Cataluña³¹

Factor de riesgo		Anti-VHE N° +	Anti-VHE % (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %) OR aj. (IC 95 %)	p
Cirugía menor	Sí	30	11,6 (7,7-15,5)	259	1,96 (1,24-3,11)	0,003
	No	63	6,3 (4,8-7,8)	1.008	1,68 (1,03-2,70)	0,035
Cirugía Abdominal	Sí	33	10,4 (7,0-13,8)	317	1,74 (1,12-2,73)	0,013
	No	59	6,2 (4,7-7,7)	947	1,38 (0,86-2,20)	0,183
Mujer unípara o múltipara	Sí	43	8,3 (5,9-10,7)	517	2,84 (1,19-6,79)	0,014
	No	6	3,1 (0,7-5,5)	194	1,81 (0,76-4,33)	0,177
Sexo	Varón	44	7,8 (5,6-10,0)	567		
	Mujer	50	7,0 (5,1-8,9)	713		
Hábitat	Urbano	80	7,5 (5,9-9,1)	1.060		
	Rural	14	6,4 (3,2-9,6)	220		
Clase social	I-III	32	6,5 (4,3-8,7)	489		
	IV-V	43	7,0 (5,0-9,0)	610		
Lugar de nacimiento	España	87	7,1 (5,7-8,5)	1.220		
	Otro	3	8,3 (0-17,3)	36		
Drogadicción parenteral	Sí	0	0,0	5		
	No	91	7,4 (5,9-8,9)	1.233		
Tatuaje (s)	Sí	6	6,0 (0-12,6)	50		
	No	91	7,4 (5,9-8,9)	1.222		
Transfusiones	Sí	8	7,8 (2,6-13,0)	102		
	No	84	7,2 (5,7-8,7)	1.167		
Inyecciones	Sí	43	8,2 (5,8-10,6)	524		
	No	49	7,0 (5,1-8,9)	697		
Hospitalizaciones	Sí	37	8,6 (5,9-11,2)	429		
	No	57	6,8 (5,1-8,5)	838		
Accidentes con heridas sangrantes	Sí	33	6,0 (4,0-8,0)	550		
	No	59	8,2 (6,2-10,2)	720		
Profesional sanitario	Sí	2	4,3 (0-10,1)	47		
	No	91	7,4 (5,9-8,9)	1.222		
Endoscopia (s)	Sí	16	7,8 (4,1-11,5)	205		
	No	77	7,2 (5,6-8,7)	1.068		
Hemodiálisis	Sí	0	0,0	6		
	No	92	7,3 (5,9-8,7)	1266		
Contactos con prostitutas	Sí	1	10,0 (0-28,6)	10		
	No	85	7,3 (5,8-8,8)	1.161		
Utilizan el preservativo	Sí	21	5,5 (3,2-7,8)	382		
	No	72	8,4 (6,5-10,2)	862		
Hepatitis en el Cónyuge/pareja	Sí	5	7,6 (1,2-14,0)	66		
	No	86	7,4 (5,9-8,9)	1.150		

OR: Odds Ratio, OR aj: Odds Ratio ajustado mediante análisis de regresión logística múltiple incluyendo las variables significativas en el análisis univariante, la edad y el sexo. IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %

arrollar programas de inmunización dirigidos a ella.

El principal problema de los estudios seroepidemiológicos en población inmi-

grante radica en que para poder evaluar con precisión su nivel inmunitario, cobertura vacunal, prevalencia de infecciones y factores de riesgo es necesario obtener una muestra de tamaño suficiente que sea

representativa de la población no autóctona.³⁹ En los estudios seroepidemiológicos en población adulta, las muestras se obtienen a partir del censo municipal, por lo que los participantes inmigrantes no son representativos de la población inmigrante que residen en el país. Y en los estudios en escolares, que no están afectados por este hecho, pueden existir problemas de participación de los escolares inmigrantes y de los hijos de inmigrantes, ya que es necesario obtener el consentimiento informado y el permiso paterno.

Otro problema metodológico es la definición de la variable “inmigración”. En los estudios realizados en España se define como “no haber nacido en España”, pero si el estudio se realiza en una comunidad autónoma se puede definir como “no haber nacido en la Comunidad”. En los estudios seroepidemiológicos realizados en los Estados Unidos, donde la inmigración ha sido intensa desde hace un siglo, la variable “grupo étnico” más que el hecho de ser inmigrante o no se utiliza para investigar los problemas relacionados con la inmigración. En Cataluña, en las encuestas seroepidemiológicas la variable inmigración se ha definido en unos estudios como “no haber nacido en España” y en otros como “no haber nacido en Cataluña”.

Para solucionar los problemas de representatividad y participación de la población no autóctona en las encuestas seroepidemiológicas es necesario desarrollar nuevos métodos de muestreo y concienciar a la población para conseguir su participación. En la actualidad, en España el número de personas no autóctonas de segunda o más generación es bajo, pero en las encuestas seroepidemiológicas que se realicen en el futuro puede ser necesario recoger la información sobre el lugar de nacimiento de padres y abuelos y el grupo étnico para investigar los problemas relacionados con la inmigración.

CONCLUSIÓN

Las encuestas seroepidemiológicas desarrolladas en los últimos 50 años en España y en otros países han permitido determinar el nivel inmunitario de la población e investigar los factores socio-demográficos y sanitarios que se asocian con la inmunidad y la vacunación. Las encuestas seroepidemiológicas permiten evaluar la efectividad de los programas vacunales y detectar las variables que se asocian con el nivel inmunitario y las enfermedades infecciosas, por lo que son uno de los instrumentos fundamentales para guiar y evaluar los planes de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salleras L, Plans P, Domínguez A, Vidal J. Encuestas seroepidemiológicas. En: Vacunaciones preventivas, Salleras L, Ed. Barcelona: Masson; 2003: 763-772.
2. Evans AS. Surveillance and Seroepidemiology. En: Human Viral Infection. Evans AS (ed). New York: Plenum Press; 1989: 51-73.
3. Aycock WL, Kramer SD. Immunity to poliomyelitis in normal individuals in urban and rural communities as indicated by the neutralization test. *J Prev Med.* 1930; 4: 189-200.
4. Soper FL, Penna H, Cardosa E, Serafin J, Frosbisher M, Pinheiro J. Yellow fever without *Aedes aegypti*: Study of rural epidemic in the Valle do Chanaan, Espirito Santo, Brazil. *Am J Hyg.* 1932; 18: 555-587.
5. Francis TF, Magill TP. The incidence of neutralizing antibodies for human influenza virus in serum of human individuals of different ages. *J Exp Med.* 1936; 63: 655-668.
6. Paul JR, Riordan JT. Observations on serological epidemiology: Antibodies to Lansing strain of poliomyelitis virus in sera from Alaskan Eskimos. *Am J Hyg.* 1950; 52: 202-212.
7. Evans AS. Serological surveys: the role of the WHO Serum Reference Banks. *WHO Chron.* 1967; 21: 185-190.
8. Paul JR. Aims, purposes, and method of the World Health Organization Serum Banks. *Yale J Biol Med.* 1963; 36: 2-4.

9. Evans AS. The need for serologic evaluation of immunization programs. *Am J Epidemiol.* 1980; 112: 725-731.
10. Lamb GA, Feldman HA. Rubella vaccine response and other viral antibodies in Syracuse children. *Am J Dis Child.* 1971; 122: 117-121.
11. Gold E, Fevrier A, Hatch MH, Hermann KL, Jones WL, Krugman RD, Parkman PD. Immune status of urban children determined by antibody measurement. *N Engl J Med.* 1973; 289: 231-234.
12. Clarke M, Boustred J, Schild GC et al. Effect of rubella vaccination programme on serological status of young adults in United Kingdom. *Lancet.* 1979; 1: 1224-1226.
13. Clarke M, Seagroatt V, Schild GC, Pollock TM, Miller C, Finlay SE, Barbara JAJ. Surveys of rubella antibodies in young adults and children. *Lancet.* 1983; 1: 667-669.
14. Ministerio de Sanidad. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Ministerio de Sanidad; 1996.
15. Comunidad de Madrid. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid.* 2002; 8: 3-36.
16. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Avaluació dels objectius per a l'any 2000 del Pla de Salut de Catalunya. Barcelona: Departament de Sanitat; 2003.
17. Paul JR. *Clinical Epidemiology.* Chicago: University of Chicago Press; 1966.
18. Marier R. The reporting of communicable diseases. *Am J Epidemiol.* 1977; 105: 587-590.
19. Evans AS. Subclinical epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1987; 125: 545-555.
20. Evans AS. The history of infectious mononucleosis. *Am J Med Sci.* 1974; 267: 189-195.
21. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology.* New York: Oxford University Press; 1986.
22. Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibodies to measles, mumps, and rubella by age. *Br Med J.* 1988; 297: 770-773.
23. Creese AL, Sriyabbaya N, Casabal G, Wiseso G. Cost-effectiveness appraisal of immunization programmes. *Bull WHO.* 1982; 60: 621-632.
24. Willems JS, Sanders CR. Cost-effectiveness and cost-benefit analysis of vaccines. *J Infect Dis.* 1981; 144: 486-493.
25. Cochran WC. *Sampling techniques.* New York: Wiley & Sons, 1963.
26. Plans P, Costa J, Espuñes J, Plasencia A, Salleras L. Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia. Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol.* 2007; 114: 1122-1127.
27. Katz J, Zeger SL. Estimation of design effects in cluster surveys. *Ann Epidemiol.* 1994; 4: 295-301.
28. Henderson RH, Sundaresan T. Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bull WHO.* 1982; 60: 253-260.
29. Office of Population Censuses and Surveys. *Classification of occupations, 1980.* Londres: HMSO; 1980.
30. Plans P, Jansà JM, Noshi N, Harrison TG, Plasencia A. Prevalence of pertussis antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 1023-1025.
31. Buti M, Domínguez A, Plans P, Jardí R, Schaper M, Espuñes J, Cardeñosa N, Rodríguez-Frías F, Esteban R, Plasència A, Salleras L. Community-based seroepidemiology survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13: 1328-1332.
32. Termorshuizen F, Dorigo-Zetsma JW, De Melker HE, Van den Hof S, Conyn-Van Spaendonck MAE. The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in The Netherlands: a population-based survey. *Epidemiol Infect.* 2000; 124: 459-466.
33. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, Batalla J, Plasència A. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine.* 2007; 25: 8726-31.
34. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Plasencia A, Salleras L. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 73.
35. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Cardeñosa N, Plasència A.

- Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia (Spain). *J Clin Virol.* 2009; 44:329-332.
36. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardeñosa N, Batalla J, Plasència A, Salleras L. Sero-prevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 23:310-317.
 37. Domínguez A, Plans P, Espuñes J, Costa J, Torner N, Cardeñosa N, Plasència A, Salleras L. Rubella immune status of indigenous and immigrant pregnant women in Catalonia, Spain. *Eur J Public Health.* 2007; 1-5.
 38. Castelli F, Matteelli A, Signorini L, Scalvini C, Romano L, Tanzi E, Brunori A, Cadeo GP, Zanetti AR. Pediatric migration and hepatitis A risk in host population. *J Travel Med.* 1999; 6:204-206.
 39. Malmusi D, Jansà Lopez del Vallado JM. Recomendaciones para la investigación e información en salud sobre definiciones y variables para el estudio de la población inmigrante de origen extranjero. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 399-409.

COLABORACIÓN ESPECIAL**EVOLUCIÓN DEL SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS
DESDE LA III ENCUESTA DE SEROVIGILANCIA
DE LA COMUNIDAD DE MADRID 1999-2000 (III ESVCM)**

Juan Carlos Sanz Moreno (1,2), Luis García Comas (3), Rosa Ramírez Fernández (4), Belén Ramos Blázquez (1) y María Ordoñas Gavín (3)

(1) Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid.

(2) CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP.

(3) Servicio Epidemiología. Comunidad de Madrid.

(4) Subdirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Política Social.

RESUMEN

En el presente trabajo se han revisado los resultados de seroprevalencia frente a sarampión, rubéola y parotiditis obtenidos en la III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid (III ESVCM) realizada en 1999-2000 y la posterior evolución de estas tres enfermedades en esta región.

En la III ESVCM la prevalencia de anticuerpos frente a sarampión, rubéola y parotiditis fue respectivamente >90%, >95% y <90%. Pese a los buenos resultados obtenidos para rubéola y sarampión, en los años 2005 y 2006 surgieron en Madrid dos importantes brotes de estas enfermedades. El brote de rubéola de 2005 (460 casos) afectó especialmente a población inmigrante de ambos sexos (procedentes mayoritariamente de América Central y del Sur) y varones adultos españoles. El brote de sarampión de 2006 (174 casos) fue importado, una elevada proporción de casos eran adultos, la mayoría de los pacientes no estaban vacunados y no se observaron diferencias por del sexo. En la Comunidad de Madrid la circulación del virus de la parotiditis ha continuado desde 1999 hasta la actualidad y se han detectado ondas epidémicas en los periodos 2000-2001 y 2006-2007. Durante el período 2006-2007 una importante proporción de los casos presentaron antecedentes de vacunación.

Cada una de estas tres enfermedades presenta características propias. Sin embargo, las tres muestran en común el cambio en la edad de aparición con una frecuencia cada vez mayor de casos entre adultos jóvenes.

Palabras clave: Sarampión. Rubéola. Parotiditis. Seroprevalencia. Brotes epidémicos.

ABSTRACT**Evolution of Measles, Rubella and Mumps from the Third Seroepidemiological Survey in the Autonomous Region of Madrid, Spain**

In this study results against measles, rubella and mumps obtained in the III Sero-epidemiological Survey of the Autonomous Region of Madrid, performed in 1999-2000, were related to the posterior evolution of these diseases in this Region.

The prevalence of antibodies against measles, rubella and mumps was >90%, >95% and <90 %, respectively. Despite of the good results obtained for rubella and measles, in 2005 and 2006 two important outbreaks of these diseases occurred in Madrid. The rubella outbreak in 2005 (450 cases) affected especially to immigrants of both sexes (mainly from Central and South America) and Spanish adults males. The 2006 measles outbreak (174 cases) was imported, a high proportion of cases were adults and most of the patients were unvaccinated. No differences according to sex were observed. In Madrid mumps virus circulation has continued from 1999 to present. Two epidemic waves in the periods 2000-2001 and 2006-2007 have been detected. During 2006-2007, an important proportion of cases showed antecedents of vaccination.

Each one of these three diseases has typical characteristics. However, the three has in common the change in the age of apparition, with a growing frequency of cases among young adults.

Key words: Measles. Rubella. Mumps. Seroprevalence. Outbreaks.

Correspondencia:

Juan Carlos Sanz.

Laboratorio Regional de Salud Pública.

Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

C/ General Oráa 15

28006 Madrid.

Teléfono 91 745 22 84. Fax 91 411 22 96

Correo electrónico: juan.sanz@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En el año 2003 la OMS elaboró el plan estratégico para la eliminación del sarampión y el control del síndrome de rubéola congénita en la Región Europea. Este plan establece la interrupción de la transmisión del sarampión indígena y la reducción de la incidencia del síndrome de rubéola congénita (SRC) a menos de 1 caso por 100.000 nacidos vivos¹⁻³ para el año 2010. Recientemente se ha incorporado la eliminación de la rubéola endémica como un nuevo objetivo a nivel nacional⁴. Algunas comunidades autónomas (CCAA) han instaurado un programa propio y específico de eliminación de la rubéola⁵ y lanzado planes autonómicos de eliminación de la parotiditis⁶. Sin embargo, a pesar de los logros evidentes en el control de estas infecciones, en los últimos años se han originado en países desarrollados (incluyendo a España) diversos brotes de sarampión, rubéola y parotiditis. Aunque los motivos de reaparición de estas tres enfermedades son complejos, existen ciertos aspectos (no necesariamente comunes) que pueden ayudar a explicar la re-emergencia de cada una de ellas.

Las encuestas de serovigilancia aportan datos referidos a un entorno poblacional concreto en un momento determinado, sobre la prevalencia de anticuerpos frente a ciertas enfermedades infecciosas. En lo referente a las enfermedades vacunables como sarampión, rubéola y parotiditis, existen estimaciones sobre los niveles de seroprevalencia que pueden otorgar inmunidad de grupo⁷. A partir de estas encuestas se realizan previsiones para el futuro. No obstante, estas previsiones pueden alterarse por cambios ecológicos, motivados por factores como los movimientos poblacionales, las modificaciones en la composición de algunas vacunas y las variaciones antigénicas de los agentes infecciosos.

En el presente trabajo se han revisado los resultados de seroprevalencia frente a

sarampión, rubéola y parotiditis obtenidos en la III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid realizada en 1999-2000 (III ESVCM)⁸ y la posterior evolución de estas tres enfermedades en esta región.

SARAMPIÓN

La inmunización sistemática con la vacuna triple vírica (VTV) frente a sarampión, rubéola y parotiditis fue introducida en la Comunidad de Madrid en 1981 con una dosis a los 12-15 meses. En 1996 se añadió una segunda dosis a los 11 años⁹. Se ha estimado que se precisa al menos una cobertura vacunal del 80% para impedir la expansión del sarampión¹⁰. Esta cobertura está superada en nuestro medio^{11,12}. En la III ESVCM, la prevalencia de anticuerpos frente a sarampión superó el 90% en todos los grupos de edad (tabla 1). La mayor proporción de sujetos susceptibles se observó en dos grupos de edad: el de 2-5 años (9,5%) seguido del de 16-20 (4,6%)⁸. En 1999 la segunda dosis de VTV se había adelantado en la Comunidad de Madrid a los cuatro años¹³ por lo que se estimó que muy previsiblemente se elevaría la protección de los niños a partir de esta edad. El siguiente grupo con más individuos susceptibles correspondía a sujetos no vacunados y nacidos cuando la circulación del virus salvaje había comenzado a declinar (en la actualidad en torno a los 26-30 años). Estas tasas de seronegatividad frente a sarampión cumplían los requerimientos de

Tabla 1

III Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad de Madrid 1999-2000. Seropositividad frente a sarampión⁸

Grupo de Edad	%	LI	LS
2-5 años	90,5	86,2	93,6
6-10 años	97,0	93,5	98,6
11-15 años	98,2	95,6	99,3
16-20 años	95,4	92,3	97,3
21-30 años	99,4	97,6	99,9
31-40 años	99,4	97,7	99,9
Total	97,9	97,0	98,5

la OMS¹⁴ para la eliminación de la enfermedad (con valores inferiores al 5% en los niños mayores de 10 años, inferiores al 10% en los niños de 5 a 9 años, e inferiores al 15% en los menores de 5 años).

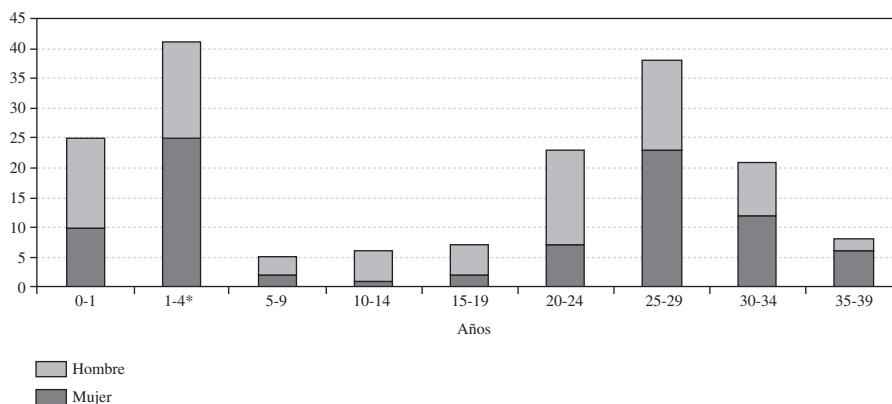
Dado que el nivel global de susceptibilidad al sarampión se consideraba dentro de los estándares establecidos¹⁵ y que la circulación del virus había descendido en la Comunidad de Madrid desde 1998¹⁶, no parecía existir un riesgo alarmante para el sarampión. Sin embargo, en 2006 se produjo en Madrid un brote de grandes dimensiones, con 174 casos (2,92 por 100.000 habitantes)¹⁷. La mayoría de las personas afectadas no estaban vacunadas (90,8%). Las personas no inmunizadas presentan, en relación con las vacunadas, un riesgo 200 veces mayor de padecer sarampión¹⁸. No obstante, es posible la aparición de casos en sujetos vacunados¹⁹, especialmente en los que recibieron una sola dosis²⁰. Estos casos se incrementan en función de la edad²¹⁻²³. En el brote no se observaron diferencias según sexo (figura 1). A diferencia de otros brotes epidémicos recientes registrados en otras CCAA, que afectaron mayoritariamente a niños menores de 15 meses^{24,25}, una

elevada proporción de casos del brote de Madrid de 2006 eran adultos (el 47,4% eran individuos de 20-34 años)¹⁷. El perfil de casos y brotes de sarampión en España muestra un predominio en personas menores de 15 meses y adultas jóvenes²⁶. En otros países occidentales se ha detectado también un incremento de la incidencia de sarampión entre jóvenes^{27,28}. Entre los años 1993 y 2001 más de un tercio de los brotes registrados en Estados Unidos se produjeron de manera predominante en población adulta²⁹. Durante 2006 se detectaron otros brotes de sarampión prácticamente por todo el continente Europeo (Grecia³⁰, Ucrania³¹, Alemania³², Polonia³³, Bielorrusia³⁴, Italia³⁵, Reino Unido³⁶, Suecia y Dinamarca³⁷). En muchos de estos brotes la infección se propagó fundamentalmente entre personas adultas. Sin embargo, cuando el virus alcanza a colectivos de niños no vacunados (menores de 15 meses en nuestro entorno) se alcanzan tasas de ataque extremadamente elevadas³¹.

En países desarrollados, tras la eliminación de la transmisión endémica, muchos brotes pueden tener su origen a partir de casos importados³⁸. No obstante, dado que

Figura 1

Número de casos de sarampión por edad y sexo.
Comunidad de Madrid brote de sarampión año 2006¹⁷



* En el grupo de 1-4 años 15 de los casos en niñas y 10 de los casos en varones se dieron en pacientes de 12 a 14 meses.

en todo el mundo la vacunación frente a sarampión ha estado más extendida que la de rubéola, los cambios poblacionales derivados del fenómeno de la inmigración, una vez iniciados estos brotes, no parecen tener tanta importancia en su mantenimiento. Se ha sugerido que las personas inmigrantes pueden representar un grupo de riesgo para el sarampión²⁶. En principio, este riesgo sería aplicable a personas recién llegadas de zonas con alta endemia (África y Asia) que pudieran estar infectadas en el momento de entrar en nuestro país. Sin embargo, la mayor parte de los casos importados en Europa durante 2006 y 2007 provenían de otros países europeos²⁰. Aunque el origen del brote de Madrid en 2006 fue importado (el caso índice procedía del Reino Unido), la mayoría de los afectados eran españoles (84,6%)¹⁷. El hecho de que la proporción de casos entre inmigrantes fuera muy similar a la de individuos extranjeros empadronados en nuestra región³⁹ sugiere que los primeros no presentan un riesgo muy superior para contraer la enfermedad. Pese al marcado descenso de la incidencia mundial de sarampión alcanzado en los últimos años^{40,41}, el incremento de viajes internacionales (se estima que al año transitan por el aeropuerto de Barajas más de 50 millones de pasajeros⁴²), hace que continúe el peligro de introducción en nuestro país de cepas importadas. En el brote de Madrid en 2006 el 2,9% de los casos contrajeron la infección en el entorno del aeropuerto¹⁷.

El sarampión es una infección con una elevadísima capacidad de transmisión. Su número reproductivo básico, que indica cuántos casos secundarios pueden generarse a partir del caso índice en una población susceptible, puede llegar a ser superior a 15⁴⁰. Por ello, aún consiguiendo eliminar la transmisión endémica de sarampión, es posible la aparición de brotes entre grupos de individuos inmunológicamente desprotegidos. Un problema que puede interferir en el control del sarampión radica en la posibilidad de difusión en el ámbito sanitario⁴³⁻⁴⁶.

Es importante señalar que en el brote de Madrid de 2006 en el 9,2% de los casos la transmisión del virus fue nosocomial¹⁷. Esta forma de extensión de la infección⁴⁴⁻⁴⁶ y la ocurrencia de casos entre profesionales asistenciales^{24,36,43,47,48} han sido documentadas en otros brotes. En situación de brote y debido a sus mayores probabilidades de exposición, el riesgo relativo de enfermar de los trabajadores sanitarios resulta entre 7 y 45 veces superior al de la población general adulta⁴⁹. Este riesgo se potencia por el incumplimiento de las medidas básicas de autoprotección, como son el lavado de las manos, el uso de mascarilla y el aislamiento respiratorio de los casos sospechosos⁵⁰. Por todo ello, se recomienda la vacunación de los trabajadores sanitarios que carezcan de inmunidad específica^{48,50-53}. Estas personas deberían tener acreditada la vacunación con dos dosis³¹. Su inmunoprotección, aparte de los evidentes beneficios a nivel individual, es imprescindible para evitar que, tras el contacto con una persona enferma, surjan nuevas cadenas de casos secundarios en el ámbito asistencial.

RUBÉOLA

En la III ESVCM la prevalencia de anticuerpos frente a rubéola superó el 95% en

Tabla 2

III Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad de Madrid 1999-2000. Seropositividad frente a rubéola⁸

Grupo de Edad	%	LI	LS
2-5 años	95,5	92,7	97,2
6-10 años	95,2	92,2	97,1
11-15 años	98,8	97,1	99,6
16-20 años	95,9	92,9	97,7
21-30 años*	98,7	94,8	99,7
31-40 años*	99,1	93,9	99,9
41-45 años*	97,3	83,1	99,6
Total**	96,5	95,3	97,4
Total***	98,6	96,8	99,4

* Sólo mujeres.

** Seroprevalencia en la población de 2-20 años (hombres y mujeres).

*** Seroprevalencia en mujeres en edad fértil (16-45 años).

todos los grupos de edad (tabla 2)⁸. Estos resultados situaban a nuestra región como una zona de bajo riesgo para rubéola⁵⁴. A partir de los 6 años la prevalencia fue más elevada en el sexo femenino. Esta diferencia resultó significativa en el grupo de 16-20 años (en la actualidad 26-30 años: 98,7% en mujeres versus 93,1% en varones)⁸. La mayor seroprevalencia en mujeres, descrita también en otras encuestas de serovigilancia llevadas a cabo en nuestro país^{12,55}, es consecuencia de las campañas de inmunización selectiva de niñas adolescentes realizadas a finales de los años setenta del pasado siglo. Estas campañas tenían como finalidad reducir el riesgo de SRC. Algunos datos específicos en mujeres en edad fértil aportan cifras de prevalencia aún más elevadas próximas al 99%^{5,56}. Sin embargo, la seroprevalencia resulta más baja en las poblaciones de origen inmigrante⁵⁷.

El grado de protección frente a rubéola varía entre diferentes países dependiendo del tipo de vacunación (generalizada o no) y nivel previo de circulación natural del virus⁵⁸. En algunas naciones hasta hace poco tiempo se ha vacunado frente a sarampión pero no frente a rubéola⁵⁹. En Latinoamérica la susceptibilidad a rubéola entre adultos en la década de los 90 era elevada⁶⁰. En Europa, los países del Este y las Repúblicas ex-Soviéticas acumulan la mayoría de los casos⁶¹. Se han publicado datos de prevalencia que oscilan entre el 68,5% en Nigeria⁶² y el 97,7% en Irlanda⁶³, pasando por cifras intermedias como el 76% en Sri Lanka⁶⁴; el 77,5% en la Federación Rusa⁶⁵ y el 89% de Brasil⁶⁶.

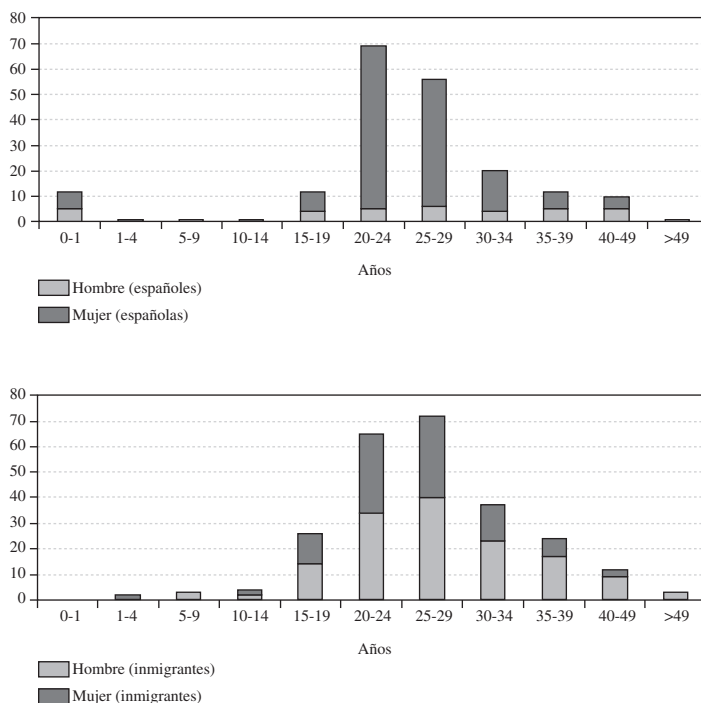
En los últimos años en la Comunidad de Madrid se ha producido un brusco cambio demográfico (el porcentaje de extranjeros empadronados ha pasado de un 2,6% en 1999 a un 15,4% en 2007)³⁹. El continente Americano (América del Sur y Central) es el principal lugar de ori-

gen de estas personas³⁹. Como resultado de este importante flujo migratorio puede propiciarse que, por un efecto de "dilución poblacional", se registre un incremento de la susceptibilidad general frente a la rubéola. Estos cambios pueden favorecer la aparición de brotes con características comunes.

Entre febrero y marzo de 2003 se produjo un brote de rubéola en Madrid, con 19 casos en mujeres de origen latinoamericano en edad fértil⁶⁷ (14 casos confirmados por laboratorio)⁶⁸. En el primer semestre de 2005 tuvo lugar el mayor brote de rubéola registrado en España en los últimos años (460 casos)^{69,70}, que afectó especialmente a población de 15 a 39 años (88,4%). La mayoría de los pacientes (56,2%) eran inmigrantes de ambos sexos (procedentes principalmente de América Central y del Sur) y varones adultos españoles (81,5% de los casos en población autóctona) (figura 2). Este brote alcanzó una incidencia de 8,04 casos por 100.000 habitantes (16,8 veces superior a la incidencia anual media entre 1998 y 2004)⁶⁹. A finales de ese mismo año se detectó en Cataluña otro brote, aunque de menores dimensiones (8 casos), entre personas originarias de Brasil⁷¹. Un riesgo de estos brotes es que pueden preceder a la aparición de agregaciones de casos de SRC meses después⁷²⁻⁷³. En el último cuatrimestre de 2005 se registraron en la Comunidad de Madrid 3 casos de SRC (algo que no ocurría desde el año 2000)⁷⁴. En la Comunidad de Madrid la tendencia creciente de casos de rubéola entre inmigrantes es continua desde 2001 hasta la actualidad⁷⁵. En conjunto han predominado los casos entre varones y menos del 10% se ha dado en menores de 15 meses⁷⁵. En resumen, se puede considerar que los grupos más vulnerables a la rubéola están constituidos por personas inmigrantes (Latinoamérica) y varones jóvenes⁷⁴⁻⁷⁶. Como en el caso de sarampión, es preciso que los profesionales sanitarios

Figura 2

Número de casos de rubeola por edad y sexo. Comunidad de Madrid brote de rubeola año 2006¹⁷



estén adecuadamente protegidos. Los casos de rubéola en menores de 15 meses parecen ser menos frecuentes que los de sarampión.

PAROTIDITIS

En la III ESVCM la prevalencia de anticuerpos frente a parotiditis no alcanzó el 90% en ningún grupo de edad (tabla 3). La cifra más baja se observó en el grupo de 2-5 años. En comparación con el sarampión y la rubéola, otros estudios también han detectado una menor seroprevalencia a parotiditis^{12,55}, especialmente en niños pequeños^{12,77}. Esta baja prevalencia en niños se atribuyó al empleo de la cepa vacunal Rubini (administrada en Madrid entre noviembre de 1996 y mayo de 1999).

En España el número de casos de parotiditis es muy superior al de sarampión y rubéola. En los últimos años se han detectado picos de mayor incidencia en 2000 y en 2006-2007^{70,78}. En la Comunidad de Madrid también se ha observado la aparición de ondas epidémicas en los periodos 2000-2001 y 2006-2007⁷⁵. La reemergencia

Tabla 3

III Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad de Madrid 1999-2000. Seropositividad frente a parotiditis⁸

Grupo de Edad	%	LI	LS
2-5 años	57,2	51,7	62,6
6-10 años	76,5	71,3	81,0
11-15 años	86,4	80,9	90,5
16-20 años	77,7	73,1	81,8
21-30 años	86,9	83,5	89,6
Total	80,9	79,0	82,8

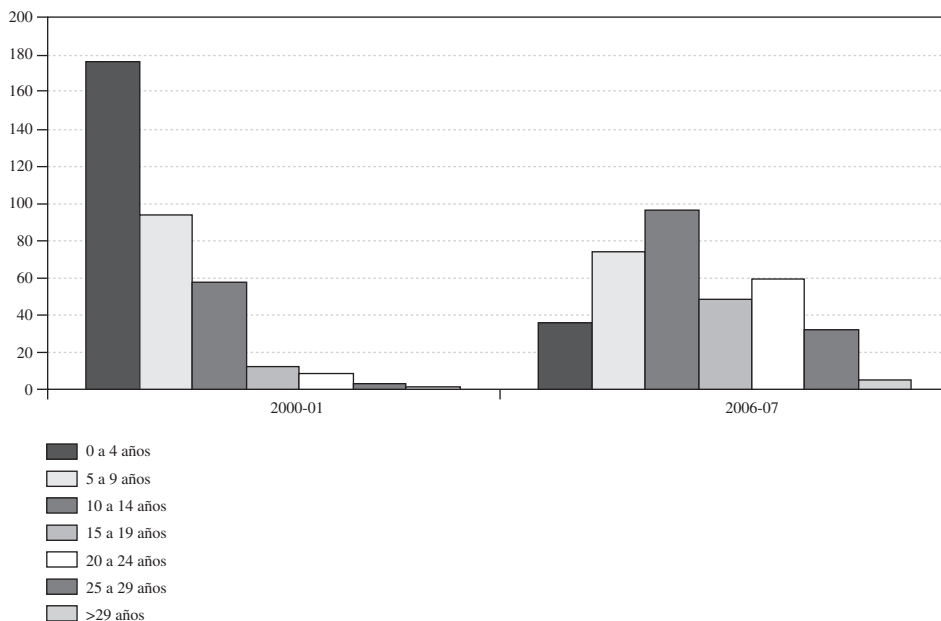
de esta enfermedad se ha relacionado, en parte, con el uso de la vacuna Rubini^{78,79} durante la década de los años noventa. En nuestro país se han administrado diferentes cepas vacunales de parotiditis. En 1992 se retiró la cepa Urabe por sus mayores efectos secundarios. A partir de entonces se utilizaron las cepas Rubini y Jeryl Lynn. Entre las ventajas de la cepa Rubini se postuló que evitaba la sensibilización a proteínas aviarias⁸⁰. Esta cepa se considera menos inmunógena⁸¹ y menos eficaz⁸² que otras como Jeryl Lynn. Ésta proporciona niveles significativamente más elevados de anticuerpos⁸³ y a partir de 1999 se empleó sistemáticamente en la Comunidad de Madrid. Sin embargo, tampoco parece garantizar una total protección^{84,85}. La eficacia estimada de esta cepa en los ensayos clínicos controlados pre-comercialización era del 95%, mientras que en los estudios de efectividad post-licencia osciló entre 62%-85%^{86,87}. Durante 2005 y 2006 el 77% de los casos de

parotiditis en España ocurrieron en mayores de 15 años, y el 46% entre 15 y 24 años (correspondientes a cohortes no vacunadas, vacunadas con una sola dosis o vacunadas con la cepa Rubini)⁷⁸. La figura 3 muestra la incidencia de parotiditis por grupos de edad (casos por 100.000 habitantes) en la Comunidad de Madrid durante los años 2000-01 y 2006-07. Durante el periodo 2006-2007 una importante proporción de los casos presentaron antecedentes de vacunación (67,8% [42,8% con dos dosis])⁷⁵. El mayor número de casos (52,5%) se dio en las cohortes de nacidos entre 1996-1999 (22,6%; 8-11 años en 2007) y 1980-1988 (29,9%; 19-24 años en 2007). Según el calendario vacunal del momento, estas personas habrían recibido al menos una dosis de Jeryl Lynn⁷⁵.

Para explicar el incremento de parotiditis se han postulado factores tales como la posibilidad de aparición de casos subclíni-

Figura 3

Incidencia de parotiditis por grupos de edad (casos por 100.000 habitantes).
Comunidad de Madrid. Años 2000-01 y 2006-07⁷⁵



cos que facilitan la transmisión de la infección y la pérdida de inmunidad a lo largo del tiempo⁸⁸. Entre los casos registrados en la Comunidad de Madrid durante el periodo 2006-2007 se ha observado un incremento de la incidencia en función del tiempo transcurrido desde la administración de la segunda dosis⁷⁵. De forma similar a lo que ocurre con rubéola y sarampión, los casos y brotes de parotiditis son cada vez más frecuentes en adultos jóvenes^{75,89,90}. Este cambio de tendencia en la edad también se ha observado en otros países^{88,91-93}. Sin embargo la inmigración no parece constituir un factor especialmente predisponente, al contrario de lo que sucede con la rubéola⁷⁵. A diferencia de otras enfermedades víricas, la inmunidad frente al virus de parotiditis puede no ser completa y son posibles las reinfecciones⁹⁴. Se ha comprobado que los anticuerpos neutralizantes frente a una determinada cepa no necesariamente protegen frente a genotipos heterólogos⁹⁵. Entre 1996 y 2007 circularon en España 6 genotipos distintos. El genotipo H1, que fue el predominante durante la onda epidémica de 2000-2001, ha sido reemplazado en 2006-2007 por el G1. No obstante, para aclarar la posible variabilidad de la eficacia vacunal en función del genotipo mayoritario en un determinado momento y lugar se requiere la realización de estudios específicos.

Se considera que el diagnóstico de laboratorio es necesario aún en el contexto de un brote de parotiditis. Sin embargo, se estima que sólo el 10% de los casos sospechosos llegan a confirmarse⁹⁶. Los antecedentes de vacunación representan un problema para el diagnóstico serológico convencional de parotiditis (detección de IgM específica). Una elevada proporción de los casos en individuos previamente vacunados muestran resultados negativos de IgM junto con títulos muy elevados de IgG^{97,98}. Este patrón serológico, con títulos elevados de IgG de alta avidéz es característico de una respuesta inmune secundaria y sugiere un

fallo vacunal secundario¹⁰⁰. Dado que la detección de IgM puede infraestimar la incidencia real de parotiditis, es necesario recurrir a otras alternativas como son la amplificación de ARN vírico por RT-PCR o la titulación de IgG específica⁷⁸. En la Comunidad de Madrid se ha introducido una nueva categoría de clasificación de caso⁷⁵ basada en puntos de corte de IgG respecto a la población general^{97,98}. Según esta estrategia, que sólo es aplicable en situaciones epidémicas o brotes, un 33,6% de los casos sospechosos de parotiditis en el período 2006-2007 fueron confirmados, mientras que un 19,4% se consideraron probables⁷⁵.

El mantenimiento de una circulación estable del virus, la elevada incidencia de la enfermedad, los cambios en la edad de presentación, la aparición de un elevado número de casos en personas vacunadas y las dificultades de confirmación diagnóstica, hacen que la parotiditis continúe siendo un problema en nuestro medio.

CONCLUSIONES

Estas tres enfermedades, aunque muestran características epidemiológicas comunes (ya no se pueden seguir considerando exclusivamente enfermedades propias de la infancia), presentan a su vez rasgos distintivos de cada una de ellas.

La cobertura vacunal con VTV en nuestro medio es muy alta. En los casos del sarampión y la rubéola esta excelente cobertura se asocia con una elevada seroprevalencia y con la interrupción de la circulación autóctona de estos virus. No obstante continúa el riesgo de brotes epidémicos a partir de casos importados. Estos casos pueden proceder de países con alta endemia, pero también pueden importarse desde naciones desarrolladas con brotes puntualmente activos. Los grupos de mayor riesgo en brotes de sarampión inclu-

yen, junto a los niños menores de 15 meses (todavía no vacunados), a personas adultas jóvenes. En estos brotes existe la posibilidad de transmisión nosocomial a partir de trabajadores sanitarios desprotegidos. En el caso de la rubéola los adultos jóvenes (en especial varones e inmigrantes de ambos sexos) también constituyen un sector poblacional de riesgo.

En lo referente a la parotiditis, la menor eficacia de la vacuna hace que la seroprevalencia resulte subóptima, que la circulación del virus continúe y que la incidencia de esta infección sea muy superior a la del sarampión o la rubéola. En esta enfermedad la presencia de anticuerpos específicos no implica una absoluta inmunoprotección. Además estos anticuerpos pueden interferir en la confirmación serológica de algunos casos, dando lugar a problemas de infra-diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanon FX, Spika John J, Wassilak Steven S, Emiroglu N. WHO European Region's strategy for elimination of measles and congenital rubella infection. *Euro Surveill.* 2003; 8: 129-38.
- World Health Organization. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office For Europe; 2003. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/e81567.pdf>.
- World Health Organization. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan 2005-2010. Copenhagen: WHO Regional Office For Europe; 2005 Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E87772.pdf>
- Martínez de Aragón MV, Peña-Rey I, Cortés García M, Suárez Rodríguez B. Protocolo de vigilancia de la Rubéola y del síndrome de Rubéola congénita en la fase de eliminación. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2008. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/Protocoloeliminacionrubeola.pdf>
- Domínguez A, Torner N, Martínez A, Costa J, Plans P, Ciruela P, et al. Rubella elimination programme strengthened through measles elimination programme in Catalonia. *Vaccine.* 2006; 24: 1433-7.
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Guia per a l'eliminació de la parotiditis a Catalunya. Bases científiques i programa. Quaderns de salut pública. N° 20. Disponible em: <http://www.gen-cat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/gparo.pdf>
- Anderson RM, May RM. Immunisation and herd immunity. *Lancet.* 1990; 335: 641-5.
- III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Bol Epidemiol Comunidad Madrid* 2002; 8: 3-41. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3Dmayo2002.pdf&blobwhere=1119142927576&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>
- Nuevo Calendario vacunal. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid.* 1996; 19: 25-7.
- Rosenthal J, Raymond D, Morita J, McCauley M, Diaz P, David F, et al. African-American children are at risk of a measles outbreak in an inner-city community of Chicago, 2000. *Am J Prev Med.* 2002; 23: 195-9.
- Plan de Eliminación del Sarampión en la CM. Documento Técnico de Salud Pública num 73. Madrid: Instituto de Salud Pública de la CM; 2002. Disponible en: http://www.madrid.org/sanidad/salud/publicaciones/pdf_DT/DT73.pdf
- Amela C, Pachón I, de Ory F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18: 71-9.
- Calendario vacunal 1999. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid.* 1999; 4: 50-9.
- World Health Organization. Measles. A strategic framework for the elimination of measles in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen: World Health Organization; 1999.
- de Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ, Lévy-Bruhl D, Valle M, Rota MC, et al. The seroepidemiology of measles in Western Europe. *Epidemiol Infect.* 2001; 126: 249-59.
- González M, Castañeda R, Ramírez R, Rodríguez SF, García-Comas L, Sanz JC, et al. Sarampión: situación actual en la Comunidad de Madrid. *Rev Ped Aten Primaria.* 2002; 5: 47-62.

17. García Comas L, Ordoñas Gavín M, Rodero Garduño L, Gutiérrez Rodríguez A, García Fernández C, Sanz Moreno JC et al. Brote de sarampión en la Comunidad de Madrid. Año 2006. *Bol Epidemiol Sem.* 2007; 15: 1-12.
18. van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenberghe JE. Measles epidemic in the Netherlands, 1999-2000. *J Infect Dis.* 2002; 186: 1483-6.
19. Aurangzeb B, Nisar YB, Hazir T, Burki F, Hassan M. Clinical outcome in children hospitalized with complicated measles. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005; 15: 547-51.
20. Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, Glismann S, Mølbak K; EUVAC.NET Group. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet.* 2009; 373: 383-9.
21. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Castro-Silva R, Bruno BF, Cohen BJ. Use of RT-PCR on oral fluid samples to assist the identification of measles cases during an outbreak. *Epidemiol Infect.* 2003; 130: 101-6.
22. Sharma MK, Bhatia V, Swami HM. Outbreak of measles amongst vaccinated children in a slum of Chandigarh. *Indian J Med Sci.* 2004; 58: 47-53.
23. Lee KY, Lee HS, Hur JK, Kang JH, Lee BC. The changing epidemiology of hospitalized pediatric patients in three measles outbreaks. *J Infect.* 2007; 54: 167-72.
24. Perucha M, Ramalle-Gómara E, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M, et al. A measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain, 2005-2006. *Euro Surveill.* 2006;11: 267-70
25. Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Cayla J, et al. Large outbreak of measles in a community with high vaccination coverage: implications for the vaccination schedule. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1143-9.
26. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Mosquera MM, de Ory F, Echevarría JE. Measles Elimination Plan Working Group in Spain. Measles risk groups in Spain: Implications for the European measles-elimination target. 1: Vaccine. 2009 Jun 19;27(30):3927-34.
27. Ehresmann KR, Crouch N, Henry PM, Hunt JM, Habedank TL, Bowman R, et al. An outbreak of measles among unvaccinated young adults and measles seroprevalence study: implications for measles outbreak control in adult populations. *J Infect Dis.* 2004; 189, Supl 1: S104-7.
28. Zandotti C, Jeantet D, Lambert F, Waku-Kouomou D, Wild F, Freymuth F, et al. Re-emergence of measles among young adults in Marseilles, France. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 891-3.
29. Yip FY, Papania MJ, Redd SB. Measles outbreak epidemiology in the United States, 1993-2001. *J Infect Dis.* 2004; 189, Supl 1: S54-60.
30. Georgakopoulou T, Grylli C, Kalamara E, Katereolos P, Spala G, Panagiotopoulos T. Current measles outbreak in Greece. *Euro Surveill.* 2006; 11: E060223.2.
31. Spika JS, Aidryalieva C, Mukharskaya L, Kostyuchenko NN, Mulders M, Lipskaya G, et al. Measles outbreak in the Ukraine, 2005-2006. *Euro Surveill.* 2006; 11: E060309.1.
32. van Treeck U. Measles outbreak in Germany: over 1000 cases now reported in Nordrhein Westfalen. *Euro Surveill.* 2006;11: E060511.1.
33. Stefanoff P, Czarkowski MP. Unexpected rise in measles incidence in Poland in 2006 may be related to Ukrainian outbreak. *Euro Surveill.* 2006; 11: E060629.3.
34. Samoilovich EO, Yermalovich MA, Semeiko GV, Svirchevskaya EI, Rimzha MI, Titov LP. Outbreak of measles in Belarus, January-June 2006. *Euro Surveill.* 2006; 11: E060727.3.
35. Boncompagni G, Incandela L, Bechini A, Giannini D, Cellini C, Trezzi M, et al. Measles outbreak in Grosseto, central Italy, 2006. *Euro Surveill* 2006; 11: E060803.4.
36. English PM, Lang N, Raleigh A, Carroll K, Nicholls M. Measles outbreak in Surrey. *BMJ* 2006; 333: 1021-2.
37. Muscat M, Christiansen AH, Persson K, Plesner AM, Bottiger BE, Glismann S, et al. Measles outbreak in the Oresund region of Denmark and Sweden. *Euro Surveill* 2006; 11: E060330.4.
38. Papania MJ, Seward JF, Redd SB, Lievano F, Harpaz R, Wharton ME. Epidemiology of measles in the United States, 1997-2001. *J Infect Dis.* 2004; 189, Supl 1: S61-8.
39. Desván. Banco de datos estructurales. Madrid: Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. <http://infomadrid/desvan/desvan/desvan.html>
40. Rima BK, Duprex WP. Morbilliviruses and human disease. *J Pathol.* 2006; 208: 199-214.

41. WHO 2008. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Copenhagen: WHO; 2008. Measles. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/measles/en/index.html
42. AENA. Estadísticas de los Aeropuertos. Madrid: Aena; Disponible en: <http://www.aena.es/csee/Satellite?pagename=Estadísticas/Home>
43. Mendelson GM, Roth CE, Wreghitt TG, Brown NM, Ziegler E, Lever AM. Nosocomial transmission of measles to healthcare workers. Time for a national screening and immunization policy for NHS staff? *J Hosp Infect.* 2000; 44: 154-5.
44. Blake KV, Nguyen OT, Capon AG. Nosocomial transmission of measles in western Sydney. *Med J Aust.* 2001; 175: 442.
45. Nakano T, Ihara T, Kamiya H. Measles outbreak among non-immunized children in a Japanese hospital. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34: 426-9.
46. Marshall TM, Hlatswayo D, Schoub B. Nosocomial outbreaks—a potential threat to the elimination of measles? *J Infect Dis.* 2003; 187, Supl 1: S97-101.
47. Rooney JA, Milton DJ, Hackler RL, Harris JH, Reynolds D, Tanner M, et al. The largest outbreak of measles in the United States during 1999: imported measles and pockets of susceptibility. *J Infect Dis.* 2004; 189, Supl 1: S78-80.
48. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Castellanos T, Alcalde E, Salamanca L y Grupo de Responsables Autonómicos del Plan de Eliminación del Sarampión y Responsables de los Laboratorios de Referencia del Ámbito Nacional. Informe anual del Plan Nacional de Eliminación del Sarampión. España 2007. Madrid: Centro Nacional De Epidemiología; 2007. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/PLANELIMINACIONSSARAMPION2007.pdf>
49. Steingart KR, Thomas AR, Dykewicz CA, Redd SC. Transmission of measles virus in healthcare settings during a communitywide outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20: 115-9.
50. Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 826-34.
51. Krause PJ, Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Quality standard for assurance of measles immunity among health care workers. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 1994; 18: 431-6.
52. Zimmerman RK, Middleton DB. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2005. *J Fam Pract* 2005; 54, Supl 1: S27-36.
53. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en Adultos Recomendaciones año 2004. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccion-Salud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
54. Nardone A, Tischer A, Andrews N, Backhouse J, Theeten H, Gatcheva N, et al. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. *Bull World Health Organ.* 2008; 86: 118-25.
55. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardañosa N, Batalla J, et al. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25: 310-7.
56. Gutiérrez N, Sánchez J, Muñoz S, Tarín R, Delgado N, Saenz MC, et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubeola, virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22: 512-16.
57. Garrido E, Alvarez MJ, Gómez J, Martín S, Kloppe P, Hernando T. Seroprevalencia de anticuerpos anti-rubeola en mujeres inmigrantes en edad fértil en 2 centros de salud en Madrid. *Vacunas.* 2004; 5: 75-8.
58. Sanz JC, de Ory F. Rubéola: el nuevo escenario de una vieja enfermedad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24: 36-44.
59. WHO. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Rubella. WHO; 2008. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/rubella/en/index.html
60. Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega JL, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ.* 1997; 75: 55-68.
61. Spika JS, Wassilak S, Pebody R, Lipskaya G, Deshevoi S, Guris D, Emiroglu N. Measles and rubella in the World Health Organization European region: diversity creates challenges. *J Infect Dis.* 2003 May 15; 187 Suppl 1:S191-7.
62. Bamgboye AE, Afolabi KA, Esumeh FI, Enweani IB. Prevalence of rubella antibody in pregnant women in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med.* 2004; 23: 245-8.

63. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT. Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions. *Commun Dis Public Health*. 2004; 7: 344-8.
64. Palihawadana P, Wickremasinghe AR, Perera J. Seroprevalence of rubella antibodies among pregnant females in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34: 398-404.
65. Odland JO, Sergejeva IV, Ivaneev MD, Jensen IP, Stray-Pedersen B. Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County, Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 1025-9.
66. Reiche EM, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes AC, et al. Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000; 33: 519-27.
67. Lemos C, Ramírez R, Ordobás M, Guibert D, Sanz JC, García L, et al. New features of rubella in Spain: the evidence of an outbreak. *Euro Surveill*. 2004; 9: 9-11.
68. Sanz JC, Lemos C, Herrera D, Ramírez-Fernández R. Brote de rubéola en población inmigrante de origen latinoamericano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22: 197.
69. Ramírez R, García-Comas L, Ordobas M, Sanz JC, Barranco D. Brote de rubéola en la Comunidad de Madrid. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA editores. *Vacunas*. 2006. Barcelona: Prous Science; 2006: 37-49.
70. WHO. Spain reported cases. WHO; 2008. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/TsincidenceByCountry.cfm?C=ESP
71. Torner N, Valerio L, Costa J, Parrón I, Domínguez A. Rubella outbreak in young adults of Brazilian origin in a Barcelona suburb, October-December 2005. *Euro Surveill*; 11: E060223.3. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp>
72. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999; 319: 1462-7.
73. Salleras L. Riesgo de rubéola congénita en los hijos de mujeres inmigrantes en España. *Vacunas*. 2004; 5: 73-4.
74. Morbilidad por Enfermedades de Declaración Obligatoria en la Comunidad de Madrid año 2005. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid*. 2006; 6: 3-67.
75. Sarampión, rubéola y parotiditis. Comunidad de Madrid, 2007. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid*. 2008; 11: 4-37.
76. Carnicer-Pont D, Peña-Rey I, de Aragón VM, de Ory F, Domínguez A, Torner N, et al. Regional Surveillance Network. Eliminating congenital rubella syndrome in Spain: does massive immigration have any influence? *Eur J Public Health*. 2008; 18: 688-90.
77. Nardone A, Pebody RG, van den Hof S, Levy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC, et al. E. Sero-epidemiology of mumps in western Europe. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 691-701.
78. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de la parotiditis en España. Actualización 2008 Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2008. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/Informe_Parotiditis_CNE_junio_2008.pdf
79. Pons C, Pelayo T, Pachón I, Galmes A, González L, Sánchez C, et al. Two outbreaks of mumps in children vaccinated with the Rubini strain in Spain indicate low vaccine efficacy. *Eurosurv*. 2000; 5: 80-84.
80. Gluck R, Hoskins JM, Wegmann A, Just M, Germanier R. Rubini, a new live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells. *Dev Biol Stand*. 1986; 65: 29-35.
81. Cruz Rojo C, Rodríguez Iglesias M, Olvera J, Álvarez Girón M. Study of the immune response engendered by different combined measles, mumps and rubella (MMR) vaccines in an area of Andalusia (Spain). *Vaccine*. 2003; 22: 280-6.
82. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC; Swiss Sentinel Surveillance Network. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: a case-cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18: 569-77.
83. Crovari P, Grabutti G, Giammanco G, Dentico P, Moiraghi AR, Poncio F, et al. The Cooperative Group for the Study of MMR vaccines. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined Measles-Mumps-Rubella vaccine: results of a multicentre trial. *Vaccine*. 2000; 18: 2796-2803.

84. De los Ríos Martín R, García Marín N, Sanz Moreno JC, Ballester Orcal E. Parotiditis en un área urbana de la Comunidad de Madrid. Estado vacunal, diagnóstico y medidas de intervención. *Aten Primaria*. 2001; 28:10-16.
85. Montes M, Cilla G, Artieda J, Vicente D, Basterretxea M. Mumps outbreak in vaccinated children in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect*. 2002; 129: 551-6.
86. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008; 371: 932-44.
87. Cohen C, White JM, Savage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jan; 13: 12-7.
88. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of mumps—United States, January 1-May 2, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 559-63.
89. Rodríguez-Framil M, Campos-Franco J, Alende-Sixto R, González-Quintela A. Infección por el virus de la parotiditis en adultos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 469-70.
90. Sanz JC, de Ory F, Fernández M, Herranz N, Méndez N, Ramírez R. Evolución de los casos de parotiditis confirmados serológicamente en la Comunidad de Madrid durante un periodo de siete años (2000-2006). *Med Clin (Barc)*. 2008; 130: 292-4.
91. Schmid D, Pichler AM, Wallenko H, Holzmann H, Popow-Kraupp T, Allerberger F. Mumps outbreak affecting adolescents and young adults in Austria, 2006: update. *Euro Surveill*. 2006; 11: E060706.2.
92. Watson-Creed G, Saunders A, Scott J, Lowe L, Pettipas J, Hatchette TF. Two successive outbreaks of mumps in Nova Scotia among vaccinated adolescents and young adults. *CMAJ*. 2006; 175: 483-8.
93. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mumps epidemic—United Kingdom, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 173-5.
94. Crowley B, Afzal MA. Mumps virus reinfection-clinical findings and serological vagaries. *Commun Dis Public Health*. 2002; 5: 311-3.
95. Nojd J, Teclé T, Samuelsson A, Orvell C. Mumps virus neutralizing antibodies do not protect against reinfection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine*. 2001; 19: 1727-31.
96. Echevarría JE, Castellanos A, Sanz JC, Pérez C, Palacios G, Martínez de Aragón MV, et al. Circulation of mumps virus genotypes in Spain from 1996 to 2007. *J Clin Microbiol*. En prensa.
97. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ*. 2005; 330: 1132-5.
98. Sanz JC., Fernández M, Sagües MJ, Ramírez R. Diagnóstico de laboratorio de parotiditis en la era postvacunal: nuevas estrategias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21: 383-4.
99. Sanz JC, Mosquera MM, Echevarría JE, Fernández M, Herranz N, Palacios G, et al. Sensitivity and specificity of immunoglobulin G titer for the diagnosis of mumps virus in infected patients depending on vaccination status. *APMIS*. 2006; 114: 788-94.
100. Sanz-Moreno JC, Limia-Sánchez A, García-Comas L, Mosquera-Gutiérrez MM, Echevarría-Mayo JE, Castellanos-Nadal A, et al. Detection of secondary mumps vaccine failure by means of avidity testing for specific immunoglobulin G. *Vaccine*. 2005; 23: 4921-5.

COLABORACIÓN ESPECIAL**PROGRAMAS DE VACUNACIÓN****M^a Carmen Varela**

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

La inmunización es una intervención altamente costo-efectiva que salva muchas vidas. Su objetivo es el control y la eliminación (cuando las características de la enfermedad y de la vacuna lo hacen posible) de enfermedades inmunoprevenibles, lo cual redundará en una mejora de la salud de la población. En España el primer calendario de vacunación surgió en 1975 y en la actualidad se alcanzan coberturas superiores al 95% en los menores de dos años. Antes de tomar la decisión de introducir un programa de vacunación en una comunidad o país es necesario considerar una serie de aspectos, como son la carga de la enfermedad en la población, la efectividad y seguridad de la vacuna, los cambios en la dinámica de la infección al introducir la vacuna, el coste-efectividad de la vacuna, el potencial teórico de eliminación/erradicación de la enfermedad y la existencia de otras medidas de prevención o tratamiento. Una vez implantado el programa es necesario evaluarlo considerando aspectos como la cobertura, la efectividad, la seguridad y el impacto poblacional. En este trabajo se definen las diferentes estrategias de vacunación para tres enfermedades que disponen de vacunas eficaces y seguras: la hepatitis A, la gripe y la varicela.

Palabras claves: Vacunación. Inmunización masiva.**ABSTRACT****Vaccination Programmes**

Immunization is a highly cost-effective intervention that saves many lives. Its objective is to control and eliminate vaccine-preventable diseases (when the characteristics of the disease and the vaccine make it possible), resulting in improvements in the health of the population. In Spain, the first vaccination schedule was introduced in 1975 and currently coverages >95% are achieved in children aged < 2 years of age.

Before deciding to introduce a vaccination programme in a community or country, a series of aspects should be considered, including the disease burden in the population, the effectiveness and safety of the vaccine, the changes in the dynamics of the infection when the vaccine is introduced, the cost-effectiveness of the vaccine, the theoretical potential of elimination/eradication of the disease and the existence of other preventive or therapeutic measures. Once the programme has been introduced it should be subject to evaluation, considering aspects such as the coverage, effectiveness, safety and the impact on the population. This work defines different vaccination strategies for three diseases for which efficacious and safe vaccines are available: hepatitis A, influenza and varicella.

Key words: Vaccination. Mass Immunization.

INTRODUCCIÓN

La inmunización es una intervención altamente costo-efectiva que salva muchas vidas, cuyo objetivo es el control y potencial eliminación de enfermedades inmunoprevenibles, para mejorar la salud de la población. Desde hace muchas décadas se han desarrollado programas de inmunización eficaces que han formado parte integral de los servicios de salud pública de la Región Europea de la OMS y que han permitido la erradicación mundial de la viruela en los años setenta del pasado siglo y la certificación de la región libre de poliomielitis en 2002.

En España el programa de vacunación se inició en 1963, año en que se llevó a cabo la vacunación masiva con vacuna de la polio oral (VPO), aunque no fue hasta 1975 cuando surgió lo que sería el primer calendario de vacunación. En nuestro país el programa de vacunación es seguido por un alto porcentaje de la población, alcanzando coberturas de vacunación superiores al 95% en las series básicas en los menores de dos años.

Antes de tomar la decisión de introducir un programa de vacunación es necesario considerar los siguientes aspectos:

1. La carga de la enfermedad en el país o región.
2. La efectividad y seguridad de la vacuna. La vacuna no deber interferir significativamente con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente
3. Los cambios en la dinámica de la infección en la población al introducir la vacuna. Estos van a estar determinados por parámetros relacionados con la interacción entre el microorganismo y el huésped (el período de infectividad del agente infeccioso, la tasa de transmisión de la infección y

las características sociodemográficas de la población) y con las características de la vacuna disponible (la efectividad, la duración de la inmunidad y la cobertura de vacunación en la población). Hay que recordar que las vacunas tienen un efecto directo sobre el individuo vacunado y un efecto indirecto sobre el conjunto de la población.

4. El coste efectividad de la vacuna.

5. Otros, como el potencial teórico de eliminación/erradicación de la infección por la vacunación, o la existencia de otras medidas de prevención / tratamiento.

Tras la implantación del programa de prevención es necesaria una evaluación del mismo, tanto de la cobertura vacunal, de la efectividad y seguridad de la vacuna como del impacto de la vacunación, teniendo en cuenta que la vacunación produce unos efectos directos de disminución de la incidencia y de la mortalidad y unos efectos indirectos en el patrón epidemiológico de la infección.

La información necesaria para llevar a cabo la evaluación proviene de distintas fuentes: la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), que tiene como sistemas básicos las Enfermedades de Declaración Obligatoria; el Sistema de Brotes, ambos proporcionan información notificada por los médicos y el Sistema de Información Microbiológica que proporciona información de los laboratorios de microbiología clínica. Otras fuentes de información serían las redes de médicos centinela que proporcionan información de algunas enfermedades como la gripe, el Conjunto Mínimo Básico de Datos (datos hospitalarios), las estadísticas de defunción con causa de muerte, las encuestas de seroprevalencia, la información de farmacovigilancia o estudios puntuales diseñados específicamente.

El análisis de la información puede realizarse a través de: estudios de series temporales que permiten conocer el patrón de presentación de la infección y su evolución en el tiempo; modelos matemáticos que estudian la dinámica de transmisión de la infección, permiten realizar simulaciones y predicciones; estudios de la carga de enfermedad que establecen la magnitud de la enfermedad, y ayudan en la definición de prioridades y cuantifican el resultado de las intervenciones; estudios coste efectividad que combinan la información de costes directos e indirectos asociados a la enfermedad y permiten comparar distintas intervenciones, entre ellas vacunación versus no vacunación, siempre que se midan los mismos resultados, (por ejemplo disminución de la incidencia, o de la mortalidad).

Veamos distintas estrategias de vacunación para la hepatitis A, gripe y varicela, tres enfermedades que disponen de vacunas eficaces y seguras

HEPATITIS A

España se clasifica como un país de baja endemicidad, aunque existen diferencias regionales y Ceuta y Melilla tienen tasas de infección por virus de la hepatitis A (VHA) más altas. En estas dos ciudades autónomas se vacuna a los niños y a los adolescentes que no han sido vacunados, en el resto de Comunidades Autónomas (CCAA) la vacuna frente a la hepatitis A está recomendada sólo para determinados grupos de riesgo, con la excepción de Cataluña que vacuna a los adolescentes.

En los países con endemicidad alta, casi todos los habitantes están infectados por el VHA desde la infancia de manera asintomática, lo que previene con eficacia la hepatitis A clínica en los adolescentes y los adultos. En estos países no se recomiendan programas de vacunación en gran escala.

En los países con endemicidad intermedia se puede plantear la vacunación infantil a gran escala como complemento de la educación sanitaria y de la mejora del saneamiento. En las regiones de endemicidad baja, la vacunación contra la hepatitis A está indicada para las personas expuestas a un riesgo mayor de contraer la infección, aunque hay que tener en cuenta que los programas de vacunación orientados a grupos específicos de alto riesgo pueden tener sólo un efecto reducido en la incidencia nacional global de la enfermedad.

En este momento no hay ningún medicamento contra el VHA. Se pueden administrar inmunoglobulinas con fines de profilaxis antes o después de la exposición, sin embargo la inmunización pasiva con inmunoglobulinas ofrece sólo una protección de corta duración (3-5 meses) y es relativamente costosa en comparación con la inmunidad prolongada que confiere la vacunación.

Son necesarios más estudios para conocer la duración de la inmunidad y tras la vacunación determinar la necesidad de dosis de refuerzo, especialmente en zonas con endemicidad baja, donde no se estimula de manera natural el sistema inmunitario. Así mismo también son necesarios más estudios de coste-efectividad.

GRIPE

La estrategia de vacunación frente a la gripe tiene como objetivo reducir la incidencia de casos graves y fallecimientos prematuros. La vacunación va dirigida a los grupos con alto riesgo de padecer complicaciones gripales. En España se incluyen personas de 65 o más años de edad y en algunas CCAA se ha ampliado la edad de vacunación a los 60 años; grupos que pueden transmitir la gripe a personas con alto riesgo de complicaciones gripales y otros grupos (estudiantes y otras personas en cen-

tros institucionales que comparten dormitorios comunes, personas VIH positivas, personas de alto riesgo, antes de un viaje al extranjero: en cualquier época del año a los que viajen al trópico y a los que viajen de abril a septiembre al hemisferio sur).

Hay que tener en cuenta la considerable morbilidad por gripe en niños en edad escolar y la frecuente aparición de casos graves en los grupos de menor edad. Los niños constituyen también un factor fundamental de transmisión de la infección, además se han observado efectos significativos de inmunidad colectiva en grupos de población no inmunizados tras la inmunización de niños en Japón, la Federación Rusa y Estados Unidos.

Las coberturas vacunales en los grupos que presentan riesgo de complicaciones derivadas de la gripe y en los profesionales sanitarios no son tan elevadas como sería deseable. La OMS hace mucho hincapié en la importancia de aumentar la concienciación pública sobre la gripe y sus complicaciones, así como sobre los efectos beneficiosos de la vacunación antigripal.

Es necesario profundizar en aspectos relativos a la inocuidad y la eficacia de las distintas vacunas: vivas o atenuadas, con distintos adyuvantes, con distintas técnicas de obtención, etc.

VARICELA

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2005 la recomendación de vacunar entre los 10 y los 14 años a todas las personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad, así mismo se mantendrán las recomendaciones de vacunación, formuladas en 1998, a personas susceptibles con un alto riesgo de padecer la enfermedad y a sus contactos más próximos. El objetivo de esta estrategia de vacu-

nación es disminuir las complicaciones y las muertes, que son más elevadas cuando la infección tiene lugar en adolescentes y adultos que cuando sucede en niños, pero el número de casos de varicela en la población apenas sufrirá modificaciones. Este uso en los adolescentes y los adultos no supone ningún riesgo de cambio en la epidemiología, puesto que la exposición al virus varicela zóster (VZV) durante la infancia no se ve afectada.

Otra estrategia diferente de vacunación cuyo objetivo es la eliminación de la infección es la que llevan a cabo Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla, consistente en la administración de una dosis a los 15-18 meses y en Navarra una segunda dosis a los 3 años, además de mantener la vacunación a los susceptibles o no vacunados entre 10 y 14 años. En teoría la inmunización infantil con una cobertura menor puede modificar la epidemiología de la enfermedad y aumentar el número de casos graves en los niños de más edad y los adultos. Si, además, la aparición del herpes-zóster depende de que la inmunidad se refuerce por contactos repetidos con el virus circulante, al interrumpir su circulación podría esperarse un aumento en el número de casos de herpes zoster.

Una posible erradicación de la enfermedad estaría favorecida por la poca variación genética que muestra el VZV y que el único reservorio es el hombre, y en contra estaría el hecho de que el virus se mantiene en estado latente en los ganglios nerviosos y la existencia de breakthrough (varicela en un caso vacunado hace más de 42 días).

Algunos estudios de coste-efectividad han justificado la introducción de estas vacunas. Aunque la varicela no se suele considerar un problema de salud pública importante, no hay que subestimar las consecuencias socioeconómicas de una enfermedad que afecta prácticamente a todos los niños y obliga a ausentarse a las personas encargadas de cuidarlos. La vacuna será

más coste efectiva si se demuestra que protege contra el herpes zóster en la población general.

En cuanto a la duración de la inmunidad, estudios realizados en Japón y Estados Unidos, en los que se seguía a la población durante 20 y 10 años respectivamente mostraban que más del 90% de las personas inmunocompetentes vacunadas en la infancia seguían estando protegidas contra la varicela.

Todavía es necesaria más información acerca de la duración de la protección contra la varicela, de las consecuencias epidemiológicas de la vacunación infantil con diversos niveles de cobertura y del efecto preventivo que tiene la vacunación frente al herpes zóster.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniels D, Grytdal S, and Wasley A. Surveillance for Acute Viral Hepatitis - United States, 2007. *MMWR. Surveill Summ* 2009; 58: 1-27.
2. Barkai G, Belmaker I, Givon-Lavi N, Dagan R. The effect of universal toddlers-only hepatitis A virus vaccination program on seropositivity rate in unvaccinated toddlers: evidence for reduced virus circulation in the community. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 391-3.
3. Bernaola-Iturbe E, Giménez-Sánchez F, Baca-Cots M, De Juan-Martín F, et al. Vaccination schedule of the Spanish association of pediatrics: recommendations 2009. *An Pediatr.* 2009; 70: 72-82.
4. Bruguera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24: 649-56.
5. André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006; 304: 95-114.
6. Influenza vaccines. WHO position paper <http://www.who.int/wer>. *Weekly Epidemiological Report num 33*, 2005: 279-87.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
9. Salleras L, Bruguera M, Buti M, Domínguez A. Prospects for vaccination against hepatitis A and B in Catalonia (Spain). *Vaccine.* 2000; 18: S80-S2.
10. Hepatitis A vaccines. WHO position paper <http://www.who.int/wer>. *Weekly Epidemiological Report num 5*, 2000:37-44.
11. Varicella vaccines. WHO position paper <http://www.who.int/wer>. *Weekly Epidemiological Report num 32*, 1998: 241-48.

COLABORACIÓN ESPECIAL**ENCUESTAS SEROEPIDEMIOLÓGICAS EN ENFERMEDADES
NO INMUNOPREVENIBLES Y SU INTERÉS EN SALUD PÚBLICA****Fernando de Ory Manchón**

Servicio de Microbiología Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

RESUMEN

La seroepidemiología es el estudio epidemiológico que se realiza mediante del uso de pruebas serológicas para detectar infección; es de aplicación a las infecciones en general, y a las enfermedades inmunoprevenibles. Entre otras aplicaciones, los estudios seroepidemiológicos son de utilidad para determinar las poblaciones en riesgo para una enfermedad; para evaluar los mecanismos de transmisión, y para determinar los grupos de población que son críticos para mantener la transmisión de los agentes infecciosos. Se han analizado resultados derivados de estudios de seroprevalencia realizados en España en relación con enfermedades no inmunoprevenibles de transmisión vertical (*Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus herpes simple tipo 2, y parvovirus humano B19), enfermedades de transmisión sanguínea (virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana y *Trypanosoma cruzi*) y enfermedades emergentes (Virus del Nilo occidental, virus Toscana, y virus de la coriomeningitis linfocitaria). Se observa reducción en la seroprevalencia en la población autóctona española frente a *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana. Los patrones obtenidos en población inmigrante reflejan la situación de estas enfermedades en sus países de origen; pudiendo ser causa de situaciones de impacto en la salud pública (*Trypanosoma cruzi*, en relación con la donación de sangre). Se pone en evidencia la circulación en España de virus del Nilo Occidental, y la importancia de la infección por virus Toscana.

Palabras clave: Seroprevalencia. *Toxoplasma gondii*. *Treponema pallidum*. Citomegalovirus. herpes simple tipo 2. parvovirus humano B19. virus de la hepatitis C. virus de la inmunodeficiencia humana. *Trypanosoma cruzi*. virus del Nilo occidental. virus Toscana. Virus de la coriomeningitis linfocitaria.

ABSTRACT**Seroepidemiological Surveys
of Non Vaccine-Preventable Diseases
and their Interest in PublicHealth**

Seroepidemiological surveys are epidemiological studies carried out by the use of serum tests to detect infection; they can be applied to infections in general and to vaccine-preventable diseases in particular. Among other applications, seroepidemiological studies are useful for determining groups at risk for a specific disease; evaluating transmission mechanisms; and determining population groups who are critical in maintaining the transmission of infectious agents. We analysed the results of seroprevalence studies in Spain on vertically-transmitted non vaccine-preventable diseases (*Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 2, and parvovirus human B19), blood-borne diseases (hepatitis C virus, human immunodeficiency virus and *Trypanosoma cruzi*) and emerging diseases (West Nile virus, Toscana virus, and lymphocytic choriomeningitis virus). We found a reduced seroprevalence against *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, cytomegalovirus and human immunodeficiency virus in the Spanish indigenous population. The results found in immigrants reflect the situation of these diseases in their countries of origin and suggest they could have a substantial public health impact in Spain (*Trypanosoma cruzi*, in association with blood donation). We highlight the circulation in Spain of the West Nile virus and the importance of Toscana virus infection.

Keywords: *Toxoplasma*. *Treponema pallidum*. Cytomegalovirus. Herpesvirus 2, Human. Parvovirus B19, Human. Hepatitis C. HIV. *Trypanosoma cruzi*. West Nile virus. Toscana virus. lymphocytic choriomeningitis virus.

Correspondencia:
Fernando de Ory Manchón
Servicio de Microbiología Diagnóstica
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Majadahonda 28220 Madrid
Email: fory@isciii.es

INTRODUCCIÓN

La seroepidemiología es el estudio epidemiológico que se lleva a cabo mediante el uso de pruebas serológicas para detectar infección. Cuando se produce contacto con un agente infeccioso, y después de un tiempo de incubación, variable según el tipo de infección y del agente que la produce, tiene lugar la sintomatología clínica, característica de la infección. En los pocos días antes de la aparición de los síntomas y unos pocos días después, es posible detectar el agente en la muestra clínica adecuada; en función del tipo de infección se puede detectar en la sangre. Subsiguientemente, se empieza a producir una respuesta de anticuerpos, del isotipo IgM primero, de rápida aparición y corta duración, seguida de respuesta IgG que permanece detectable durante toda la vida del individuo¹. Ya que las técnicas serológicas son de aplicación tanto a la detección de antígenos, aunque esta aproximación sólo es aplicable a situaciones muy concretas (virus de la Inmunodeficiencia Humana [VIH], algunos virus productores de hepatitis), como a la de anticuerpos, la seroepidemiología permite tanto detectar incidencia de la infección, detectando antígenos y anticuerpos del isotipo IgM como, fundamentalmente, para conocer la exposición previa, detectando anticuerpos del isotipo IgG; así, el uso más generalizado de los estudios seroepidemiológicos consiste en estudiar la prevalencia de las infecciones, mediante el estudio de anticuerpos. De esta manera, se podría considerar a la seroepidemiología como un sistema de vigilancia y examen epidemiológico basado en el estudio masivo de suero de poblaciones. Con el estudio seriado de muestras de tales poblaciones adicionalmente se puede evaluar la evolución de las infecciones a lo largo del tiempo.

Hay dos aspectos fundamentales a considerar en los estudios seroepidemiológicos. En primer lugar, la muestra de sueros usada para la serovigilancia debe ser representati-

va del total de la población de la que queremos obtener la información, considerando todas aquellas características que puedan ser de interés (edad, sexo, así como factores sanitarios, demográficos y socioeconómicos). Es obvio que obtener una muestra poblacional de estas características tiene un coste importante; por esto en ocasiones se han utilizado para la realización de encuestas muestras que no representan a la totalidad de la población, pudiendo ser muestras de “alta calidad sanitaria”, como son los donantes de sangre, o las mujeres embarazadas, o de “peor calidad”, como son las muestras residuales de laboratorios de diagnóstico clínico. Si perseguimos obtener información sobre la evolución de las infecciones, para detectar cambios, siempre es recomendable realizar las encuestas sobre muestras con base poblacional.

El segundo aspecto importante para obtener información útil es la elección del ensayo adecuado. Se deben elegir ensayos que conjuguen adecuados valores de sensibilidad, entendiéndose como tal la probabilidad de que habiendo habido contacto previo con un agente infeccioso la prueba sea positiva, y especificidad, entendiéndose como tal la probabilidad de que no habiendo habido contacto previo, sea negativa². El cálculo de los valores predictivos positivo y negativo, entendiéndolos como los porcentajes de que los resultados positivos sean verdaderos positivos, o de que los negativos sean verdaderos negativos, puede aportar confusión como indicadores de tests de diagnóstico, ya que son dependientes de la prevalencia: el valor predictivo positivo se calculará sobre los casos con valor positivo, y el negativo sobre los casos con valor negativo. Siendo los valores de sensibilidad y especificidad valores fijos, al decrecer la prevalencia de una enfermedad, el número de casos negativos aumenta, hasta un punto en el que los verdaderos positivos son menos que los falsos positivos, expresándose como una disminución en el valor predictivo positivo.

Para la realización de encuestas de seroprevalencia son recomendables en general técnicas en fase sólida, fundamentalmente técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) o de inmunofluorescencia (IF), aunque en ocasiones, como se comentará más adelante, para identificar de forma inequívoca reacciones específicas son precisas técnicas confirmatorias, de neutralización y otras.

Es obvia la aplicación de la seroepidemiología al estudio de las enfermedades inmunoprevenibles; además tienen una marcada aplicación al estudio de las enfermedades infecciosas en general. En concreto, son de aplicación a determinar las poblaciones en riesgo para una enfermedad y sus complicaciones; a evaluar los mecanismos de transmisión y a determinar los grupos de población que son críticos para mantener la transmisión de los agentes infecciosos, y a determinar las razones del fracaso del control de enfermedades, para adecuar las medidas de control de la enfermedad y proponer soluciones³.

En el presente trabajo se van a revisar las características de los estudios de seroprevalencia realizados en España en relación con enfermedades no inmunoprevenibles de Transmisión Vertical, de Transmisión Sanguínea y Enfermedades Emergentes.

Seroepidemiología de Enfermedades de Transmisión Vertical

De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, el control rutinario del embarazo normal debe incluir el estudio sistemático de rubéola, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, virus de la Hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Otros agentes con conocida capacidad de transmisión vertical, como citomegalovirus (CMV) y parvovirus humano B19 (PVHB19) no se incluyen en la actualidad en el control siste-

mático de la gestante, ya que los beneficios potenciales derivados de su estudio exceden a los inconvenientes. Por fin, un tercer grupo de agentes patógenos, que incluye a los virus de la hepatitis C (VHC), varicela-zóster (VVZ) y herpes simple (VHS) sólo deben estudiarse en función de los factores o situaciones de riesgo, y de los antecedentes clínicos o epidemiológicos que así lo justifiquen⁴.

Toxoplasma gondii

T. gondii produce una infección generalmente asintomática, aunque puede producir una enfermedad leve, o cursar en forma de cuadro agudo con linfadenopatía, o producir un cuadro similar a mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfadenopatías y linfocitosis, que puede persistir durante semanas o meses⁵. Una vez resuelta la enfermedad pueden permanecer quistes en tejidos, que pueden reactivarse cuando se producen defectos en la inmunidad, pudiendo ser causa de graves complicaciones e incluso de muerte. Cuando la infección primaria se produce en el primer trimestre de la gestación, puede producir abortos, o coriorretinitis, lesiones cerebrales (calcificaciones intracerebrales, hidrocefalia, microcefalia), fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia y convulsiones. Cuando se produce más tarde, la infección produce una enfermedad leve o subclínica, con manifestaciones tardías, como coriorretinitis crónica o recurrente, que se manifiestan desde el nacimiento o poco después⁵.

En la Tabla 1 se presentan los resultados de estudios realizados en distintas partes del Estado Español, en mujeres gestantes o en mujeres en edad fértil, en lo que se refiere a *T. gondii*^{6, 7, 8, 9, 10}. De estudios realizados a lo largo de los últimos 20 años, se observa que el porcentaje de individuos infectados de la población autóctona española está disminuyendo, situación que se explica por una mejora mantenida en los

Tabla 1

Estudios de seroprevalencia frente a *Toxoplasma gondii* realizados en el Estado Español en mujeres

Referencia	Años	Lugar	N	% de positividad
Ref. 7	1999	Barcelona	16.362	28,6%
Ref. 8	2001	Salamanca	2.929	18,8%
Ref. 9	2001-2007	Albacete	2.156	16%
Ref. 10	2006	Elche	358	11,2%
No nacidas en España				
Ref. 9	2001-2007	Albacete	356	51%
Ref. 10	2006	Elche	341	41,9%

hábitos higiénico-sanitarios, especialmente dirigidos a evitar la ingesta de oquistes, comiendo carnes bien cocinadas, manejando cuidadosamente gatos, tierra y verduras, y alimentando a los gatos exclusivamente con carnes cocinadas o enlatadas, o piensos. Esta misma disminución se ha observado incluso en estudios que se han realizado durante varios años; así en el estudio de Jaqueti et al⁶ varió la prevalencia desde 42,1% en 1986 hasta el 32,1% en 1989. Por otra parte, en aquellos estudios en que se ha obtenido la seroprevalencia separada por grupo de edad, las mujeres más jóvenes han mostrado valores inferiores de seroprevalencia que las mayores⁹. Ante el mayor porcentaje de población susceptible, se mantiene el riesgo de adquisición de la infección, debiéndose mantener las recomendaciones para la prevención de la infección.

Por el contrario, en los inmigrantes, y probablemente debido a la más tardía incorporación de estas poblaciones a las mejoras higiénicas antes citadas, la evidencia de infección previa es mayor que en la población autóctona española^{9, 10}.

Treponema pallidum

La infección por *Treponema pallidum* es una típica infección de transmisión sexual. La infección produce la sífilis primaria, caracterizada por la aparición del chancro (3 semanas después de la exposición), úlcera de bordes elevados con aspecto cartilagi-

noso e indolora, que cura en 4-6 semanas, incluso en ausencia de tratamiento específico⁵. En un tercio de los pacientes no tratados se produce una erupción máculo-papular generalizada (que incluye palmas de manos y plantas de pies), y linfadenopatías, y que se resuelven espontáneamente entre algunas semanas y 12 meses. La tercera parte de estos casos no tratados acaban teniendo infección latente, pudiendo recurrir las lesiones infecciosas de piel y mucosas. Puede producir infección vertical: la infección al feto puede ser por vía transplacentaria (sólo durante la fase bacteriémica, situación posible hasta 5 años después de la infección, en ausencia de tratamiento), o directamente en el proceso del parto, por contacto con una lesión genital activa⁴. Puede causar muerte fetal, o muerte del neonato, por parto prematuro, o por enfermedad sistémica, pudiendo producir manifestaciones tardías.

Existen dos tipos de pruebas serológicas para anticuerpos frente a *T. pallidum*: pruebas no treponémicas, basadas en el uso de una mezcla estandarizada de lecitina, colesterol y cardioplipina, presentes en las membranas de células de mamíferos (RPR [*Rapid Plasma Reagin*] y VDRL [*Venereal Disease Research Laboratory*]), que tienen algunos problemas de falta de especificidad, y pruebas treponémicas, basadas en el uso de antígenos específicos y que se emplean como técnicas confirmatorias⁴; de esta manera no se puede descartar que los estudios realizados empleando sólo técni-

cas no treponémicas puedan sobrevalorar los valores de seroprevalencia.

Existe un número importante de estudios de seroprevalencia en España, que incluyen mujeres gestantes, población inmigrante y trabajadores del sexo (Tabla 2). Entre las mujeres gestantes nacidas en España, la seroprevalencia fue del 0,15% en 1989¹¹, siendo nula en diversos estudios realizados desde entonces^{8, 10, 12}. Entre extranjeras el porcentaje es mayor, cuando se compara con las nacidas en España¹⁰. En población inmigrante el porcentaje de seropositivos a sífilis es mayor, pudiendo alcanzar el 0,6%¹³ y el 6,4%¹⁴. Como es obvio, dado que la sífilis es una enfermedad de transmisión sexual, el porcentaje de seropositividad es mayor en individuos de ambos sexos que ejercen la prostitución, observándose una disminución en los últimos años en el porcentaje de población infectada, que refleja una mayor seguridad en las prácticas sexuales^{15, 16, 17, 18}.

Citomegalovirus

La infección por CMV es muy frecuentemente asintomática, aunque puede causar

un síndrome mononucleósico (es la segunda causa de mononucleosis infecciosa, después del virus Epstein Barr), y es la principal causa de infección en el paciente transplantado. Cuando la infección se produce en la mujer embarazada, causa en el feto hepatoesplenomegalia, púrpura trombocitopénica, hepatitis e ictericia, microcefalia, retraso mental, sordera, así como retraso en el crecimiento⁵; esta sintomatología es más frecuente como consecuencia de la primoinfección que de la reactivación; de ahí el interés en diferenciar la infección primaria de la secundaria, para lo que se emplean ensayos que permiten la caracterización de la avidéz de IgG específica¹⁹.

Existe muy limitada información acerca de la seroprevalencia a CMV en España. Se han realizado algunos estudios en la Comunidad de Madrid, encontrándose una seroprevalencia global de 62,8% en la población general, siendo mayor en mujeres que en hombres (66,7% frente a 58,4%)²⁰. En lo que se refiere a mujeres en edad fértil, la seroprevalencia es del 75,6%, con un aumento significativo con la edad, desde el 60,6% a los 15-24 años hasta el 94,6% a 36-45 años²¹, indicándose que mientras dura la edad fértil se están produciendo infecciones

Tabla 2

Estudios de seroprevalencia frente a *Treponema pallidum* realizados en España entre mujeres en edad fértil, inmigrantes y trabajadores del sexo

	Años	Lugar	Prueba**	N	Españolas	Extranjeras
Embarazadas						
Ref 11	1989	Elche	nT+T	3.193	0,15	
Ref 12	1991-93	Jaén	nT	269	0	
Ref 8	2001	Salamanca	nT+T	2.929	0	
Ref 10	2006	Elche	nT	351	0	
Ref 10	2006	Elche	nT	326		0,3
Inmigrantes						
Ref 13	2001	Crevillente	nT+T	488		0,6
Ref 14	2001-04	Barcelona	nT+T	990		6,4
Trabajadoras/es del sexo						
Ref 15	1993*	Valladolid	T	368	35	
Ref 16	1986-91	Soria	nT+T	86	14	
Ref 17	1992*	España	nT	333	25,2	
Ref 18	1998-2003	Madrid	nT+T	762		3

en las mujeres; siendo evidente el riesgo de que se produzcan infecciones primarias durante el embarazo.

Una utilidad de los estudios seroepidemiológicos se deriva del estudio periódico de muestras de suero de poblaciones, que permita observar las variaciones que se producen a lo largo del tiempo. Se estudió la seroprevalencia frente a CMV en mujeres de la Comunidad de Madrid en dos encuestas poblacionales, observándose que disminuyó entre 1993 y 1999²². Además, los estudios de seroprevalencia permiten evaluar los mecanismos de transmisión de las infecciones; de esta manera, cuando se comparó la reducción observada frente a CMV con los resultados obtenidos frente a virus cuya vía de transmisión en bien conocida, hepatitis A (oral-fecal) y VVZ (respiratoria), se concluyó que esta disminución podría estar relacionada con una menor transmisión por contacto respiratorio directo en la primera infancia (como sucede con VZV) y, entre los adultos, con mejoras en los estándares de higiene (como sucede con hepatitis A)²².

Parvovirus humano B19

El PVHB19 es el agente responsable del eritema infeccioso, enfermedad generalmente afebril, que afecta fundamentalmente a niños. En adultos el exantema puede no aparecer, siendo frecuentes los dolores articulares. Cuando la infección afecta a la

mujer embarazada, durante la primera mitad del embarazo, puede producirse anemia e hidropesía fetal o incluso muerte fetal⁵.

Estudios realizados en España ofrecen valores de seroprevalencia de 53,18% cuando se estudia población sana de 0-60 años²³, del 64,7% en donantes de sangre²⁴, y del 72,1% en mujeres en edad fértil²⁵. Se observa un aumento de la seroprevalencia en las mujeres hasta el 70%, manteniéndose este porcentaje de seropositividad mientras dura la edad fértil; lo que indica que la tercera parte de las mujeres son susceptibles de infección por el virus²⁵.

Virus Herpes simple

Existen dos tipos de VHS, tipo 1 (VHS 1) y tipo 2 (VHS 2), que tienen diferentes mecanismos de transmisión, y producen diferente enfermedad. El VHS 1 se transmite fundamentalmente por vía oral y produce una enfermedad oral, y el VHS 2 es fundamentalmente de transmisión sexual, produciendo patología genital⁵. Ambos virus tienen grandes similitudes antigénicas, lo que hace difícil la diferenciación de la respuesta serológica inducida por cada uno de los virus; sólo con la aplicación de ensayos basados en el uso de la glicoproteína g (gG), identificada como específica de tipo, de cada uno de los virus proporciona la identificación de anticuerpos específicos²⁶. Se han hecho algunos estudios

Tabla 3

Estudios de seroprevalencia frente a VHS 2 en el Estado Español

	Años	Lugar	N	Población estudiada	% de seroprevalencia
Ref. 27	1992-93	España	3.974	Población general (5-60 años)	3,6
Ref. 28	1996	Madrid	1.234	Población general (15-45 años)	3,5 (mujeres) 1,3 (varones)
Ref. 29	1999*	España	306	Universitarios	1,3
Ref. 30	1985-97	España	85	Mujeres**	9,4
Ref. 33	1996-97	Madrid	374	Clínicas de ETS	25

* Año de publicación.

** Controles de estudios casos/control de cáncer cervical invasivo.

en la población española en relación con el VHS 2, empleando ensayos que usan la gG2 como antígeno, mostrando que los porcentajes de individuos infectados en la población general es baja, menor del 5%^{27, 28, 29, 30} (Tabla 3), a diferencia de lo que sucede en otros países europeos, como Bélgica, Finlandia y Alemania, en los que la prevalencia es mayor³¹, y en los Estados Unidos³².

La seroprevalencia en mujeres es consistentemente mayor que en hombres, tanto en población general española²⁸ comparada con la de otros países europeos³¹, como en la población atendida en clínicas de ETS³³, lo cual puede estar relacionado con un mayor riesgo de la mujer a la infección, aunque también existen explicaciones basadas en el comportamiento: las mujeres tienen mayor capacidad de elegir pareja sexual que los hombres, eligiéndolos entre los más experimentados, y que consiguientemente que ya han sido infectados por el virus³⁴.

Seroepidemiología de Enfermedades de Transmisión Sanguínea

De acuerdo con la normativa legal vigente, las donaciones de sangre y sus componentes deben ser sometidas a una serie de determinaciones analíticas, que incluyen el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, los anticuerpos contra el VIH, anti-

cuerpos contra el VHC, la detección genómica directa del VHC y una prueba de sífilis³⁵. La realización de pruebas adicionales, como son determinaciones a virus del Nilo Occidental (VNO), o *Trypanosoma cruzi* deberán estar basadas en los antecedentes epidemiológicos que lo justifiquen.

Virus de la Hepatitis C

El VHC es un virus de transmisión parenteral que causa una infección primaria usualmente asintomática, que puede terminar, en más del 75% de los casos en persistencia vírica, causando una infección crónica, que es asintomática durante muchos años; suele cursar con una ligera elevación de transaminasas. En los pacientes inmunológicamente normales, la evolución de las lesiones hepáticas es lenta y progresiva, produciendo cirrosis hepática después de más de dos décadas después de la infección; en algunos de estos, la dinámica de la infección puede inducir la aparición de carcinoma hepatocelular. La transmisión vertical del virus es infrecuente, no originando enfermedad a corto plazo, aunque sí infección crónica. El VHC es en la actualidad la principal causa de transplante hepático en España³⁶.

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos en algunos de los estudios de seroprevalencia realizados en el Estado Español.

Tabla 4

Estudios de seroprevalencia frente a virus de la hepatitis C en el Estado Español

	Años	Lugar	N	% Seroprevalencia
Mujeres embarazadas				
Ref. 8	2001	Salamanca	2.929	0,4
ref. 37	1999	Barcelona	2.615	1,4
Población general				
Ref. 38	1996	Cataluña	2.142	2,5
Ref. 39	2002*	Zamora	1.973	0,74
Inmigrantes				
Ref. 13	2001	Crevillente	488	1
Ref. 14	2001-2004	Barcelona	1.848	3,1
Trabajadores/as del sexo inmigrantes				
Ref. 18	1998-2003	Madrid	762	0,8

En población general y mujeres embarazadas la seroprevalencia está entre el 0,4% y el 2,5%^{8, 37, 38, 39}, en tanto que en inmigrantes en superior, entre el 1% y el 3,1%^{13, 14}, reflejando la seroprevalencia de sus países de origen.

Virus de la Inmunodeficiencia humana

El VIH (*Lentivirus*, familia *Retroviridae*) es el agente responsable del sida, que tiene su origen en África Central. Debido a migraciones se propagó a grandes ciudades. La infección primaria puede ser asintomática, o producir un síndrome similar a mononucleosis. Las personas infectadas pueden permanecer subclínicas durante meses o años. La gravedad de las infecciones oportunistas relacionadas con el virus, o de cánceres que aparecen, está relacionada directamente con el grado de disfunción del sistema inmunitario⁵.

Existe un número importante de estudios poblacionales sobre la prevalencia del VIH

en España. En población general la seroprevalencia es inferior al 0,5% en diversos estudios realizados^{8, 10, 40, 41}. En inmigrantes la seroprevalencia depende fundamentalmente del origen de la población estudiada^{13, 14}, así en subsaharianos es del 4%, en latinoamericanos del 2,1% y en europeos del este, del 1,4%¹⁴. Es una enfermedad con un componente importante de transmisión sexual; así la prevalencia en población sexualmente activa (prostitutas, homosexuales, bisexuales, y población atendida en clínicas de ETS) es más alta, si bien se está observando una disminución en los últimos años, como consecuencia de mayor seguridad en las prácticas sexuales^{16, 17, 18, 42, 43, 44}.

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi es un protozoo flagelado, productor de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, enfermedad endémica en el continente americano. Está transmitido por insectos hematófagos (chin-

Tabla 5

Estudios de seroprevalencia frente al VIH en el Estado Español

Ref.	Años	Lugar	N	% de seroprevalencia
Población general				
Ref. 40	1996	España	2.144	0,43
Gestantes				
Ref. 11	1989	Elche	3.193	0,05
Ref. 8	2001	Salamanca	1.349	0,15
Ref. 10	2006	Elche	350 325	0 (españolas) 0 (extranjeras)
Ref. 14	1996-2005	España	1.036.058	0,141
Inmigrantes				
Ref. 13	2001	Crevillente	488	0,2
Ref. 14	2001-2004	Barcelona	1.835	2,8
Población sexualmente activa				
Ref. 16	1986-91	Soria	86	5,81
Ref. 17	1992*	España	327	16,5
Ref. 18	1998-2003	Madrid	762	5,2
Ref. 42	1992	España	9383	20,3
Ref. 42	2000	España	9383	8,4
Ref. 43	1998-2001	Barcelona	4.993	1,8
Ref. 44	1998	España	5.968	3,7%
Ref. 44	2000	España		1,7%

ches), que defecan durante la succión de sangre. Se puede transmitir igualmente por transfusión o por transplante. La enfermedad tiene dos fases: una fase aguda que muy generalmente es asintomática, o que cursa con una sintomatología que incluye fiebre, malestar general y tumefacción en el sitio de la picadura; pueden aparecer linfadenopatías y esplenomegalia, o producir complicaciones graves como miocarditis o encefalitis. Si no hay tratamiento, la enfermedad se cronifica, estado que puede ser inaparente, o producir años después entre el 15-30% de casos manifestaciones cardíacas, o gastrointestinales⁴⁵.

Existen diversas evidencias que justifican el control de *Trypanosoma cruzi* en la donación de sangre en España. Se han producido al menos 5 casos de enfermedad en España, como consecuencia de 4 donaciones⁴⁵, el incremento de inmigrantes procedentes de países en los que la enfermedad de Chagas es endémica aumenta de forma ostensible el riesgo de la transmisión parenteral. Un estudio sobre la seroprevalencia de la infección en donantes de riesgo en Cataluña, ofrecen valores del 0,62%, llegando a ser del 10,2% entre bolivianos⁴⁶. Como consecuencia de esto, se plantea una estrategia de selección de donación que incluye el screening serológico (no universal) o el rechazo de donantes originarios de zonas endémicas.

Seroepidemiología de Enfermedades Emergentes

Son enfermedades emergentes las enfermedades infecciosas descubiertas en los últimos años y las ya conocidas, consideradas controladas, en franco descenso o casi desaparecidas, que volvieron a emerger. Entre las principales causas de la emergencia y reemergencia en enfermedades se cuentan las alteraciones de hábitats, el cambio climático, modificaciones en el comportamiento de vectores, incremento de circulación de personas y de mercancías, las guerras y otras

catástrofes, así como los fallos vacunales⁴⁷. Igualmente tienen consideración de enfermedades emergentes aquellas de las que se adquieren conocimientos nuevos acerca de su significación patológica.

Virus del Nilo Occidental

El VNO pertenece al género *Flavivirus*, que contiene otros virus que afectan al hombre (dengue, encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre amarilla, entre otros). Tiene su reservorio en aves de diferentes especies, y se transmite por mosquitos del género *Culex*, y tiene a mamíferos grandes (caballos, humanos) como huéspedes accidentales. En el hombre puede producir una infección asintomática, una enfermedad febril limitada o afectación del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis o mielitis), en el 0,5-1% de los casos⁴⁸. Se han producido casos de enfermedad tanto en humanos como en equinos en la cuenca mediterránea⁴⁹. Su importación en los EEUU en 1999 produjo una epidemia que se extendió a todo el país, y a todo el continente. La alta incidencia en humanos en los Estados Unidos ha hecho importante la transmisión mediante transfusión y transplante⁵⁰.

En España existen humedales que son puntos de parada en las migraciones de aves. Esto, junto con la reciente introducción del mosquito *Aedes albopictus*, que también puede actuar como vector para el VNO, y que se ha detectado en Cataluña⁵¹ y otras zonas del Levante español, hace que la península ibérica tenga unas condiciones óptimas que se establezca el virus. Recientemente, se ha diagnosticado el primer caso de infección por VNO en España⁵², en un paciente cuyo único antecedente de interés es una visita a otra región española los días previos.

Dado que los *Flavivirus* muestran una gran similitud antigénica, son frecuentes las reacciones cruzadas con otros miembros,

cuando se miden anticuerpos frente a VNO; por esto, a pesar de existir ensayos de ELISA e IF, fácilmente aplicables en la gran mayoría de laboratorios para la realización de estudios en gran escala, es necesario realizar ensayos de neutralización, para caracterizar la respuesta serológica frente a VNO y otros flavivirus relacionados antigénicamente. Se han realizado encuestas de seroprevalencia empleando ensayos confirmatorios de neutralización, en dos de los más importantes humedales de la península ibérica, en el Delta del Ebro⁵³ y en la provincia de Sevilla⁵⁴, encontrándose respectivamente valores de seroprevalencia del 0,2% y del 0,6%, resultados que indican la exposición de la población humana al VNO en ambas regiones.

Virus Toscana

El virus Toscana (género *Phlebovirus*, familia *Bunyaviridae*) es un agente importante productor de meningitis en España y otros países mediterráneos⁵⁵. Produce una infección asintomática, o un síndrome febril; un bajo porcentaje de casos cursa con meningitis. Su vector es *Phlebotomus perniciosus*, que está presente en el centro y sur de la península, así como en la costa mediterránea, regiones en las que se han detectado casos de meningitis^{56, 57}. Se han realizado estudios de seroprevalencia en España, tanto en Granada, donde se ha obtenido una seroprevalencia del 24,9%⁵⁸, como en la Comunidad de Madrid, en 1993-94, con una seroprevalencia del 7,2% y en 1999-2000, del 5,7%⁵⁹. La seroprevalencia es mayor en áreas rurales que en las urbanas⁵⁸. Por otra parte, la disminución en la seroprevalencia observada en la Comunidad de Madrid pudiera estar causada por cambios ambientales y ecológicos relacionados con el vector⁵⁹.

Virus de la Coriomeningitis Linfocitaria

El virus de la coriomeningitis linfocitaria (familia *Arenavirus*) es un *robovirus* (virus

transmitido por roedores, *rodent borne virus*), transmitido al hombre por contacto respiratorio con excretas de roedores. Produce un cuadro pseudogripal, pudiendo causar meningitis aséptica. Excepcionalmente es causa de transmisión vertical (hidrocefalia, coriorretinitis)⁵. Su interés como microorganismo patógeno emergente deriva de la capacidad de producir infección a través de trasplante⁶⁰. En España se ha confirmado como responsable del 1,2% de los casos de meningitis aséptica negativos a los virus más frecuentes productores de enfermedad neurológica (enterovirus, VHS, VVZ)⁶¹, habiéndose documentado una seroprevalencia del 1,7%⁶².

BIBLIOGRAFÍA

1. Fenner F. Viruses and the immune response. *Adv Exp Med Biol.* 1972; 31: 7-17.
2. Griner NR, Mayewski R, Mushlin A, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med.* 1981; 94: 553-600.
3. Rabinovich NR, Orenstein WA. Overview. *Epidemiol Rev.* 1999; 21: 1-6.
4. De Ory Manchón F, Delgado-Iribarren García-Campero A, Fuentes Ortiz de Urbina A, García Bermejo I, Sierra Soler M. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. En: Cercenado E y Cantón R editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004.
5. Chin J, editor. *El control de las enfermedades transmisibles.* Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2001.
6. Jaqueti J, Hernández-García R, Nicolás D, Martínez-Hernández D, Navarro-Gallar F, García-Esteban J. Serología frente a *Toxoplasma gondii* en mujeres gestantes. Evolución de las tasas de prevalencia a lo largo de cuatro años. *Rev Clin Esp.* 1991; 188: 278-280.
7. Muñoz Batet C, Guardià Llobet C, Juncosa Marros T, Viñas Domenech L, Sierra Soler M, Sanfeliu Sla I, et al. *Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16362 gestantes de Barcelona.* *Med Clin.* 2004; 123: 12-16.

8. Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Sáenz MC et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B, C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22: 512-516.
9. Bartolomé Álvarez J, Martínez Serrano M, Moreno Parrado L, Lorente Ortuño S, Crespo Sanchez MD. Prevalencia e incidencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres en edad fértil en Albacete (2001-2007). *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 82: 333-842.
10. Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Gutiérrez F. Seroprevalencia frente a *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B, VIH y sífilis en gestantes extranjeras en Elche y comarca. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129: 677-678.
11. Moreno R, Hernández I, Estellés MA, Tourne I, Álvarez-Dardet C. Prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B y la sífilis en embarazadas a término. *Med Clin (Barc)*. 1992; 23: 768-780.
12. Ribes Bautista A, Saniger Herrera JM, Reche Navarro C, Segovia Martínez A, Peis Redondo JI, Cruz Rios MC. Estudio serológico de las infecciones de transmisión vertical en las mujeres embarazadas controladas en tres centros de salud de Jaén. *Rev Esp Salud Pública*. 1996; 70: 313-318.
13. Ramos JM, Pastor C, Masiá MM, Cascales E, Royo G, Gutiérrez-Rodero F. Examen de salud en la población inmigrante prevalencia de infección tuberculosis latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21: 540-542.
14. Manzardo C, Treviño B, Gómez i Prat J, Cabezos J, Mongui E, Clavería I et al. Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public Health issues. *Travel Med Infect Dis*. 2008; 6: 4-11.
15. Bratos MA, Eiros JM, Orduña A, Cuervo M, Ortiz de Lejarazu R, Almaraz, A, et al Influence of syphilis in hepatitis B transmission in a cohort of female prostitutes. *Sex Transm Dis*. 1993; 20: 257-261.
16. Ulla M, Campos A, Baranda J, San Juan I, del Villar V, Merino FJ, et al. Enfermedades de transmisión sexual en una población de alto riesgo en la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1993; 11: 299-303.
17. Estébanez P, Sarasqueta C, Fitch K, Zunzunegui V, Contreras, Valera JM. Prevalencia de VIH-1 y otras enfermedades de transmisión sexual en prostitutas españolas. *Med Clin (Barc)*. 1992; 99: 161-167.
18. Gutiérrez M, Tajada P, Alvarez A, De Julián R, Baquero M, Soriano V, et al. Prevalence of HIV-1 non-B subtypes, syphilis, HTLV, and hepatitis B and C viruses among immigrant sex workers in Madrid, Spain. *J Med Virol*. 2004; 74: 521-527.
19. Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2001; 1: 19-29.
20. De Ory Manchón F, Sanz Moreno JC, Castañeda López R, Ramírez Fernández R, León Rega P, Pachón del Amo I. Seroepidemiología frente a citomegalovirus en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75: 55-62
21. De Ory F, Castañeda R, Ramírez R, Pachón I. Estudio seroepidemiológico frente a CMV en mujeres en edad fértil de La Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111: 286-287.
22. De Ory F, Ramírez R, García Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 85-89.
23. Güerri ML, Prior C, Merino R, Zapico R. Seroprevalencia de parvovirus B19 en nuestra área y su distribución por edades y sexo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000; 18: 243-244.
24. Muñoz S, Alonso A, Fernandez MJ, Muñoz JL, García Rodríguez JM. Seroprevalencia frente a parvovirus B-19 en donantes de sangre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16: 161-162
25. De Ory F, Pachón I, Ramírez R, Echevarría JM. Anticuerpos frente al parvovirus humano B19 en la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999; 17: 364-365.
26. Sánchez-Martínez D, Schmid DS, Whittington W, Brown D, Reeves WC, Chatterjee S, et al. Evaluation of a test based on Baculovirus expressed glycoprotein virus G for the detection of the detection of herpes simplex virus type-specific antibodies. *J Infect Dis*. 164; 1196-1197.
27. García-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L, Granizo JJ, García-de-Lomas J. Is sexual transmission an important pattern for herpes simplex type 2 virus seroconversion in the Spanish general population? *J Med Virol*. 1999; 59: 194-197.

28. De Ory F, Echevarría JM, Pachón I, Ramírez R. Seroprevalencia frente al virus herpes simple tipo 2 en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000; 18: 420-421.
29. García-Corbeira P, Hogrefe W, Aguilar L, García-de-Lomas J, Gil A, Bayas JM, et al. Whole cell lysate enzyme immunoassays vs. Recombinant glycoprotein G2-based immunoassays for HSV-2 seroprevalence Studies. *J Med Virol.* 1999; 59: 502-506.
30. Patnaik P, Herrero R, Morrow A, Muñoz N, Bosch FX, Bayo S et al. Type-specific seroprevalence of herpes simplex virus type 2 and associated risk factors in middle-aged women from 6 countries: the IARC multicentric study. *Sex Transm Dis.* 2007; 34: 1019-1024.
31. Pebody RG, Andrews N, Brown D, Gopal R, de Melker H, Francois G, et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect.* 2004; 80: 185-191.
32. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA.* 2006; 296: 964-973.
33. Varela JA, García-Corbeira P, Agüañell V, Boceta R, Ballesteros J, Aguilar L. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain. *Sex Transm Dis.* 2001; 28: 47-50.
34. Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S. The social organization of sexuality: sexual practices in the United States. Chicago: University Chicago Press; 1994.
35. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, 3ª ed. Madrid: SETS; 2006.
36. Delgado-Iribarren García-Campero A, Echevarría Mayo JM, León Rega P. Serología de las hepatitis víricas. En: Cercenado E y Cantón R editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004.
37. Muñoz Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillén JJ, González-Cuevas A, Latorre C. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en mujeres embarazadas y transmisión vertical de este virus. *Med Clin (Barc).* 2002; 118: 452-454.
38. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol.* 2001; 65: 688-693.
39. Chimenno MM, Chocarro A, Brezmes P, Ochoa C, Pérez J. Seroprevalencia del virus de la hepatitis C en población general. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20: 64-67.
40. Castilla J, Pachón I, González MP, Amela C, Muñoz L, Tello O, et al. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population. *Epidemiol Infect.* 2000; 125: 159-162.
41. Seisdedos T, Díez M, Díaz A, Muñoz L, García A, Grupo de Trabajo del Estudio de Recién Nacidos. Evolución de la seroprevalencia de la Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en madres de recién nacidos vivos en 8 comunidades autónomas. *Med Clin (Barc).* 2008; 131: 250-252.
42. del Romero J, Rodríguez C, García S, Ballesteros J, Clavo P, Neila MA. Prevalencia del virus de la inmunodeficiencia humana en varones homosexuales y bisexuales, 1992-2000. *Med Clin (Barc).* 2002, 119: 413-415.
43. The Primary Care STI Study Group. Seroprevalence of HIV among sexually transmits infections clinic attenders voluntarily tested for HIV in Barcelona, 1998-2001. *Sex Transm Dis.* 2003; 876-879.
44. Grupo para el Estudio Anónimo no Relacionado de Seroprevalencia de virus de la inmunodeficiencia humana en Consultas de ETS. Seroprevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes de consultas de enfermedades de transmisión sexual, 1998-2000. *Med Clin (Barc).* 2002, 119: 249-251.
45. Castro E. Chagas´disease: lessons from routine donation testing. *Transfus Med.* 2009; 19: 16-23.
46. Piron M, Vergés M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymó RM, et al. Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection in at risk blood donors in Catalonia, Spain. *Transfus.* 2008; 48: 1862-1868.
47. Aguirre AA, Tabor GM. Global factors driving emerging infectious diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1149: 1-3.
48. Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 171-181.
49. Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 147-156.
50. Petersen LR, Hayes EB. West Nile virus in the Americas. *Med Clin North Am.* 2008;92:1307-1322.

51. Roiz D, Eritja R, Molina R, Melero-Alcibar R, Lucientes J. Initial distribution assessment of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the Barcelona, Spain, area. *J Med Entomol*. 2008; 45: 347-352.
52. Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, et al. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39: 70-71.
53. Bofill D, Domingo C, Cardeñosa N, Zaragoza J, De Ory F, Minguell S, et al. Human West Nile Virus Infection, Catalonia, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 1163-1164.
54. Bernabeu Wittel M, Ruiz Pérez M, del Toro MD, Aznar J, Muniain A, De Ory F, et al. West Nile virus past infections in the general population of Southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 561-565
55. Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *J Neurovirol*. 2003; 9: 577-583.
56. Navarro JM, Fernández Roldán C, Pérez Ruiz M, Sanbonmatsu S, de La Rosa M, Sánchez Seco, MP. Meningitis por virus Toscana en España. Descripción de 17 casos. *Med Clin (Barc)*. 2002; 122: 20-422.
57. Echevarría JM, De Ory F, Guisasaola, ME, Sánchez Seco M; Tenorio A, Lozano A, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among Spanish patients from both the Mediterranean region and the Region of Madrid. *J Clin Virol*. 2003; 26: 79-84.
58. Sanbonmatsu Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, de la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1701-1707.
59. De Ory Manchón F, Sanz Moreno JC, Arangué Ruiz E, Ramírez Fernández R. Seroprevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la Comunidad de Madrid: años 1993-1994 y 1999-2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 187-189.
60. Brief Report: Lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation. Massachusetts, 2008. *MMWR*. 2008; 57: 799-801.
61. De Ory F, Gegúndez MI, Fedele CG, Sánchez-Seco MP. Virus Toscana, West Nile y de la coriomeningitis linfocitaria como causantes de meningitis aséptica en España. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 587-590.
62. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Bahamontes N, Beltrán M. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from the general population and wild rodents, *J Med Virol*. 2003;70:273-275.

COLABORACIÓN ESPECIAL**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LOS BROTES DE GASTROENTERITIS VÍRICAS EN CATALUÑA****Nuria Torner (1,2)**

- (1) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
(2) Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.

RESUMEN

La gastroenteritis aguda es un problema de salud importante que afecta a niños y adultos, especialmente a los ancianos. Se estima que estos virus pueden suponer casi el 80% del total de gastroenteritis agudas. La verdadera magnitud de estos procesos es difícil de estimar puesto que los casos aislados más o menos leves suelen pasar desapercibidos por los sistemas de notificación y vigilancia. En Cataluña, durante el año 2006, se declararon 261.222 casos de enteritis y diarreas, lo que supone una tasa de incidencia de 3.661/100.000 personas/año. Con el propósito de contribuir al mejor conocimiento de la relevancia de los brotes de gastroenteritis por norovirus en Cataluña, se llevó a cabo un estudio clínico-epidemiológico de los brotes de gastroenteritis de etiología vírica ocurridos durante un año. Los resultados obtenidos indican que aunque *Salmonella* sigue siendo el agente causal más implicado (41%; 74 de 180) en los brotes de gastroenteritis de etiología conocida, el segundo agente causal es norovirus (33,3%; 60 de 180). El mayor conocimiento de las características y de las ventajas de los métodos moleculares en el diagnóstico de dichos brotes se ha traducido en un descenso en número de brotes de gastroenteritis de cualquier etiología y en especial a las causadas por norovirus.

Palabras clave: Brote epidémico. Gastroenteritis vírica. Norovirus. Toxiinfección alimentaria.

ABSTRACT**Clinical and Epidemiological Study of Viral Gastroenteritis Outbreaks in Catalonia**

Acute gastroenteritis is an important health problem that it affects children and adults, especially the elderly. It is estimated that virus can account for 80% of totality of gastroenteritis. The true magnitude of these processes is difficult to consider since the more or less slight cases usually pass through the systems of notification and monitoring unnoticed. In Catalonia 261,222 cases of enteritis and diarrhoeas were declared during 2006, which is equivalent to an incidence rate of 3,661/100,000 persons/year. In order to contribute to a better knowledge of the relevance of gastroenteritis outbreaks caused by norovirus in Catalonia, a study was carried out to assess the clinical-epidemiological features of viral gastroenteritis outbreaks occurring during one year. The results obtained indicate that although *Salmonella* is still the most frequent causal agent implied (41%; 74 of 180) in gastroenteritis outbreaks of known aetiology, the second causal agent is norovirus (33.3%; 60 of 180). The greater knowledge of the characteristics and the ascertainment of molecular methods in the diagnosis of these outbreaks translated in a reduction in the number of gastroenteritis outbreaks of any aetiology and especially of those caused by norovirus.

Keywords: Epidemic outbreak. Viral gastroenteritis. Norovirus. Foodborne disease.

Correspondencia:
Nuria Torner Gracia
Roc Boronat 81-95
Barcelona 08005
nuria.torner@gencat.cat

Trabajo financiado parcialmente por CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y por Fondo de Investigaciones Sanitarias PI 040877

La autora certifica que no existe ningún conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda es una de las patologías más comunes en el hombre y sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo¹. Los niños menores de 5 años se encuentran especialmente predisuestos, y se calcula que dentro de este grupo de edad se producen más de 700 millones de casos de diarrea aguda al año^{2,3}. En Cataluña la tasa de incidencia en fue en el año 2006 de 3.661/100.000 personas/año (261.222 casos)⁴. Si bien la etiología de muchos de estos procesos, especialmente los que se dan como casos esporádicos, no se llega a conocer, los datos disponibles indican que la mayoría están producidos por virus⁵ y que les siguen, por orden de frecuencia, las bacterias y los parásitos.

A mediados del siglo XX se sospechaba de los virus como causa importante de gastroenteritis, ya que en muchos casos la etiología no llegaba a identificarse. Sin embargo no fue hasta 1972 que Kapikian et al. identificaron por primera vez un virus redondo de tamaño pequeño (virus Norwalk o *Small Round Structured Virus*, SRSV) en muestras de heces procedentes de afectados por un brote de gastroenteritis⁶. Una año más tarde, Bishop et al. observaron la presencia de rotavirus en la mucosa duodenal de niños con gastroenteritis⁷ y posteriormente, se identificaron también astrovirus y adenovirus entéricos en muestras de heces de niños con diarrea aguda^{8,9}. Así pues, los principales virus causantes de gastroenteritis en el hombre son rotavirus, calicivirus, astrovirus y adenovirus. Otros virus, tales como coronavirus, torovirus, picornavirus (virus Aichi) y picobirnavirus son también causa de diarrea, pero con menor trascendencia epidemiológica¹⁰. Rotavirus ha sido considerado como la causa más común de gastroenteritis infecciosa en niños y lactantes, pero en cambio su papel en las gastroenteritis del adulto ha sido infra-estimado. Si bien es cierto que

la infección en adultos es generalmente asintomática, se han descrito brotes nosocomiales en instituciones geriátricas. Los calicivirus, en especial norovirus, se consideran como la principal causa de gastroenteritis en forma de brotes epidémicos.

Las características de variabilidad antigénica con más de 40 genotipos descritos, de resistencia a desinfectantes y a condiciones ambientales (anexo 1), así como de susceptibilidad del huésped (susceptibilidad universal con ausencia de inmunidad duradera por lo que existen reinfecciones ya que la exposición durante la infancia no confiere protección en la edad adulta) aunque por otro lado se ha observado la existencia de resistencia a la infección determinada genéticamente según fenotipo sistema ABO^{11,12}.

En cuanto a la supervivencia en superficies y fómites, el estudio llevado a cabo por Clay y col se observó que la supervivencia de los calicivirus era de 8 a 72 h, muy superior a la supervivencia de otros virus como poliovirus y virus hepatitis A¹³. Todo ello hace que el impacto de norovirus como causante de enfermedad deba ser considerado de gran importancia, incluso en niños pequeños, población que clásicamente se ha considerado más afectada por rotavirus, se ha visto un incremento en las hospitalizaciones llegando a tasas comparables a las de rotavirus. En un estudio reciente llevado a cabo por Sanchez-Fauquier y col. en 15 hospitales españoles, hallaron que aunque rotavirus representaba un 40% de las hospitalizaciones por gastroenteritis en menores de 5 años, norovirus se encontraba en segundo lugar con un 33%¹⁴.

El estudio de los brotes de gastroenteritis, entendiendo por *brote* la existencia de dos o más personas que presentan una clínica similar siempre que estén relacionadas epidemiológicamente, permite destacar la

importancia que tiene el norovirus como agente causal y, además, permite conocer el mecanismo de transmisión por el cual se ha llegado a producir el brote, cosa que no sucede con los casos esporádicos. Un dato ilustrativo es el resultado de un estudio llevado a cabo en Estados Unidos en el cual se observó que sólo el 5 % de los profesionales de salud pública consideraba que norovirus era uno de los patógenos más frecuentes entre los agentes causantes de brotes de gastroenteritis vehiculados por alimentos¹⁵. Así mismo, no se puede obviar que los brotes representan solo la parte más pequeña de todos los casos, ya que incluyen exclusivamente los que han consultado con los servicios sanitarios, que se han podido relacionar epidemiológicamente, que se han notificado a los servicios de salud pública y que finalmente han sido investigados¹⁶.

El año 1982, Kaplan et al., reconociendo que no se disponía de pruebas diagnósticas adecuadas para establecer la etiología de los brotes de gastroenteritis que podían estar causados por norovirus, desarrolló un conjunto de criterios clínicos y epidemiológicos que permitieran distinguir estos brotes de los de etiología bacteriana. Estos criterios son: presencia de vómitos en más del 50 % de los afectados, un periodo de incubación medio de 24 a 48 horas, una duración media de la enfermedad de 12 a 60 horas y ausencia de agentes bacterianos o parasitarios¹⁷.

Tras aplicar estos criterios a los brotes vehiculados por alimentos notificados en EEUU durante el periodo 1998-2000 para los que se disponía de datos clínicos y epidemiológicos pero sin resultados de laboratorio, se concluyó que, como mínimo, un 28% cumplían los criterios de Kaplan y podían atribuirse a norovirus¹⁸. Especialmente notorio es el papel de norovirus como agente causante de brotes de gastroenteritis de transmisión alimentaria. En Estados Unidos se estima que cada año se

producen 23 millones de casos de gastroenteritis por norovirus de los cuales el 40% tienen origen alimentario y supuso en el año 2006 un 53% del total de afectados por dichos brotes^{19;20}.

A nivel europeo, se considera que norovirus causa aproximadamente un 10% de las gastroenteritis en países como Holanda²¹. En un estudio europeo con más de 3.700 brotes de gastroenteritis no bacterianas ocurridos entre 1995 y 2000, el 85% de los brotes se asociaron a norovirus²². La red europea de vigilancia de infecciones víricas transmitidas por alimentos (*Foodborne Viruses in Europe, FBVE*) detectó durante el periodo 2005-2006 un incremento en el número de brotes alimentarios junto a la aparición de nuevas variantes del genotipo II.4²³. En España, desde 1999 a 2003, se observó un incremento en el número de brotes de gastroenteritis por norovirus que confirma la importancia de estos como causantes de gastroenteritis. El número de brotes por norovirus seguramente fue superior al constatado debido al cuadro de carácter leve que producen, a la recogida inadecuada de las muestras y a las dificultades diagnósticas existentes, especialmente durante el inicio del período estudiado. El ámbito en que se produjeron los brotes fue mayoritariamente el de las residencias geriátricas y el mecanismo de transmisión más frecuente el interpersonal, pero con una creciente aportación de la transmisión alimentaria en los dos últimos años (2002-2003). En el año 2003, en el conjunto de comunidades autónomas (CCAA), el porcentaje de brotes transmitidos por vía alimentaria fue de 24,2%, aunque en Cataluña el 60% de brotes por norovirus fueron transmitidos por alimentos^{24;25}.

Hasta hace pocos años, las técnicas de laboratorio disponibles para el diagnóstico tenían una sensibilidad muy baja y sólo algunos laboratorios de apoyo a la Salud

Pública o de investigación las utilizaban. En la actualidad, los laboratorios especializados disponen ya de técnicas mucho más sensibles como la RT-PCR²⁶, por lo que se hacen más diagnósticos etiológicos y además se solicitan estas pruebas con mayor frecuencia. Sin embargo, los laboratorios a nivel asistencial aún no tienen incorporado el uso rutinario de dichas técnicas.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LOS BROTES DE GASTROENTERITIS AGUDA DE ETIOLOGÍA VÍRICA EN CATALUÑA. OCTUBRE 2004-OCTUBRE 2005

Los resultados del estudio llevado a cabo por Domínguez et al²⁷ permitieron obtener una descripción de las características clínico epidemiológicas de los brotes de gastroenteritis por norovirus en Cataluña poniendo de manifiesto el incremento observado en los años previos a dicho estudio y su relevancia en comparación con entidades de importancia patogénica ampliamente reconocida como *Salmonella* spp. Se observó que la tasa de incidencia de los brotes de gastroenteritis de etiología vírica era elevada (8,1 brotes por millón de personas/año) y comparable a la que presentan los brotes de salmonelosis no tifo-

dica (10,2 brotes por millón de personas/año), y que la tasa de incidencia de los casos asociados a brotes de gastroenteritis de etiología vírica (24,9 por 100,000 personas/año) fue superior a la que presentan los casos asociados a brotes de salmonelosis no tifoídica (9,2 por 100,000 personas/año)²⁸. En la tabla 1 se presenta un resumen de las características epidemiológicas de los brotes de gastroenteritis aguda de etiología vírica estudiados en este periodo. Los grupos de edad que presentaron una tasa de incidencia mayor fueron los niños de 5-11 años (52,4 por 100.000 personas-año) y los mayores de 65 años (42,4 por 100.000 personas/año). La prevalencia de vómitos, dolor abdominal y mal estar general fue mayor en niños y adolescentes, mientras que la diarrea y las mialgias fueron los síntomas más prevalentes en los adultos²⁹.

De todos los brotes de etiología vírica registrados durante el periodo de estudio, norovirus fue el agente causal mayoritario, habiendo sido detectado en al menos una muestra clínica en un 90% (55/60) de los brotes. En dos brotes se detectó en muestras clínicas la presencia de otro virus además de norovirus (astrovirus genogrupo A y adenovirus entérico, respectivamente), también se identificaron dos brotes con coin-

Tabla 1

Tabla resumen de las características epidemiológicas de los brotes de gastroenteritis aguda de etiología vírica en Cataluña. Octubre 2004-October 2005. Modificado de Domínguez y col.²⁷

Ámbito	Número de brotes (%)	Número de afectados (%)	Edad mediana (rango)	Mecanismo de transmisión			Mediana (rango)	
				A	PP	H	Afectados	Expuestos
Familiar	11 (18,3)	68 (3,8)	34 (1-90)	6	5	0	4 (2-15)	6 (2-20)
Restauración	22 (36,7)	611 (34,1)	39 (2-84)	20	2	0	14 (2-174)	27 (3-432)
Escuela	2 (3,3)	268 (15,0)	10 (3-57)	1	0	1	134 (125-143)	419 (371-467)
Residencia geriátrica	11 (18,3)	382 (21,3)	66 (10-100)	2	9	0	33 (5-92)	87 (23-172)
Acampada	6 (10,0)	101 (5,6)	13 (8-50)	1	2	3	11 (7-40)	77 (50-95)
Hospital / Centro socio-sanitario	6 (10,0)	298 (16,6)	71 (18-100)	0	6	0	26 (12-163)	90 (39-473)
Centro lúdico infantil	2 (3,3)	63 (3,4)	8 (3-44)	0	2	0	32 (17-46)	109 (89-129)
Total (%)	60 (100,0)	1.791 (100,0)	44 (1-100)	30	26	4	15 (2-174)	42 (2-473)

A = alimentario.
PP = persona-persona.
H = hídrico.

fección bacteriana, uno por *Salmonella enterica* serovar Typhimurium y otro por *Vibrio parahaemolyticus*³⁰. Aunque las hospitalizaciones fueron pocas (solamente 4 pacientes), el grado de absentismo y de utilización de servicios sanitarios generado fue importante (19,2% y 16,9% respectivamente). En la mitad de los brotes el mecanismo de transmisión de la infección fue alimentario con una elevada tasa de ataque (65,6%). En los brotes de transmisión alimentaria no familiar se observó un porcentaje de casos secundarios del 3,8%, siendo el porcentaje muy superior en las residencias geriátricas (41,7%)^{27;31}. Se identificaron 5 genotipos distintos de *Norovirus*, siendo el genotipo GGII.4 el más frecuente (83,3%) como se muestra en la Tabla 2. Dichos datos coinciden con los resultados hallados en España³² y en otros países³³.

La mediana de tamaño de brote fue tres veces superior para norovirus [mediana 15 (rango 2-174)] que para los brotes causados por *Salmonella* [mediana 5;(rango 2-44)]. El mayor tamaño de los brotes de norovirus

sugiere un mayor grado de infranotificación de los brotes con menor número de afectados. Se han observado diferencias en el patrón estacional de los brotes por norovirus y los brotes por *Salmonella*. En el caso de norovirus se distribuyeron de forma uniforme a lo largo del año (Figura 1), mientras que los brotes de *Salmonella* ocurrieron principalmente en los meses cálidos²⁸. Aunque se concluyó que debería estudiarse un periodo más prolongado para confirmar esta observación.

En casi la mitad (43,3%) de los brotes de etiología vírica y origen alimentario se vio implicado un manipulador, aunque sólo se pudo verificar dicha implicación mediante estudio molecular en uno de los brotes. En los brotes de etiología bacteriana se estudió la implicación de un manipulador en el 34% de los brotes alimentarios, confirmándose dicha implicación en el 8% de los brotes. Probablemente ello refleja que los recursos técnicos para el estudio de los agentes víricos todavía son inferiores que para los agentes bacterianos³¹.

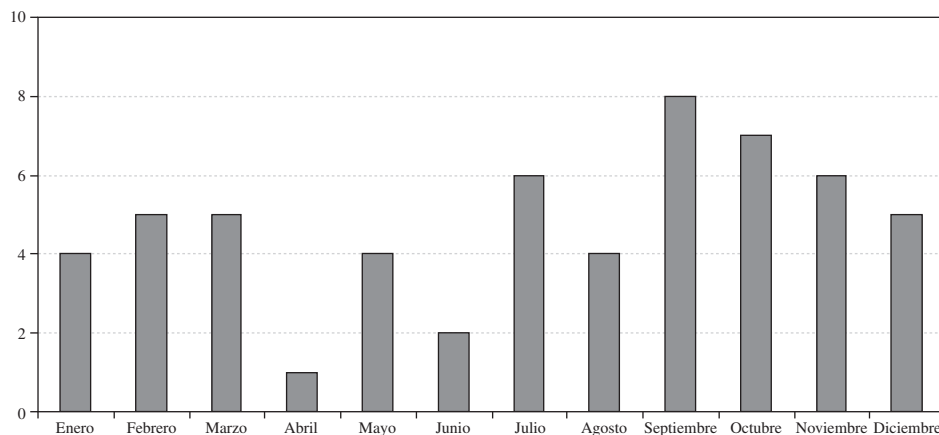
Tabla 2

Distribución genotípica de los brotes de gastroenteritis aguda de origen vírico en Cataluña: Octubre 2004-Octubre 2005. Modificado de Domínguez y col.²⁷

Ámbito	Alimentario Número de brotes/genotipo	Interpersonal Número de brotes/genotipo	Híbrido Número de brotes/genotipo	Tasa de ataque promedio (rango) SD
Familiar	2 2 GGII.4-Lordsdale	3 1 GGI.1-Norwalk; 1 GGII.4-Lordsdale and 1 No Determinable	—	Genogrupo I: 0,32 (0,14-0,50) DS ± 0,18 GGI.1-Norwalk: 0,50 GGI.6-Sindleshm: 0,14
Restauración colectiva	8 5 GGII.4-Lordsdale 3 No Determinable	2 1 GGII.4-Lordsdale; 1 No Determinable	—	
Escolar	1 GGII.2 - Melksham	—	—	Genogroup II: 0,40 (0,32-0,50) DS ± 0,09 GGII.2-Melksham: 0,34 (0,32-0,53) ± 0,1 GGIIb: 0,34 GGII.4-Lordsdale: 0,48 (0,08-1,00) DS ± 0,27
Residencia geriátrica	1 1 GGII.4-Lordsdale	7 7 GGII.4-Lordsdale	—	
Casas colonias	1 1 GGII.2-Melksham	3 2 GGII.4-Lordsdale; 1 No Determinable	3 1 GGI.6-Sindleshm; 1 GGII.4-Lordsdale and 1 No Determinable	
Hospital/Centro sociosanitario	—	6 1 GGIIb; 5 GGII.4-Lordsdale	—	No determinable: 0,49 (0,14-1) ± 0,32
Centro acogida infantil	—	1 1 No Determinable	—	
Total	13 (34%)	22 (58%)	3 (8%)	

Figura 1

Distribución mensual de los brotes de gastroenteritis vírica por norovirus.
Cataluña, Octubre 2004-October 2005²⁷



El ámbito en el que ocurren más frecuentemente los brotes de transmisión interpersonal fue el de residencias geriátricas y centros sociosanitarios para norovirus³⁴, mientras que para los de etiología bacteriana fueron los ámbitos escolar y familiar. Al igual que en el apartado de casos secundarios en los brotes alimentarios, este dato pone de manifiesto la necesidad de extremar las medidas higiénicas generales y en especial las precauciones para evitar la transmisión por contacto y la aparición de más casos³¹. La transmisión hídrica se produjo en el 7% de los brotes de etiología vírica. A pesar de haber recogido muestras de agua siguiendo los procedimientos recomendados, no se consiguió detectar norovirus en las muestras de agua. La dificultad para recoger muestras de agua antes de la cloración hace que el análisis epidemiológico sea fundamental en este tipo de brotes.

En menos de la mitad de los brotes por norovirus (47,6%) se obtuvieron tres o más muestras clínicas positivas para dicho virus. Un 8,3% de los brotes se diagnosticó teniendo en cuenta criterios clínicos y epidemiológicos. Mientras no sea posible diagnosticar mediante técnicas de laborato-

rio todos los brotes, parece razonable combinar resultados de laboratorio y criterios de Kaplan para estimar de manera adecuada la magnitud del problema de la gastroenteritis por norovirus²⁷.

En Cataluña, el número de brotes de gastroenteritis aguda en general han experimentado un descenso gradual en los últimos años, especialmente a costa de la reducción en el número de brotes producidos por *Salmonella* spp. En el año 2005 se registraron 222 brotes de gastroenteritis aguda, en el 206 fueron 175 y en el 2007 145. Los brotes producidos por norovirus disminuyeron durante el año 2006 y 2007 con 46 y 48 brotes respectivamente frente a 57 ocurridos en el 2005 aunque las tasas de incidencia se mantuvieron elevadas (18,4 por 100.000 personas/año en 2005, 26,9 y 21,3 por 100.000 personas año en 2006 y 2007 respectivamente^{35;36}.

El estudio de los brotes de gastroenteritis de origen vírico en Cataluña durante un año permitió constatar que norovirus es una entidad con relevancia propia por su afectación poblacional en Cataluña, conocer las características clínico-epidemiológicas de

dichos brotes, constatar la necesidad de difusión de métodos (RT-PCR) para la confirmar la etiología y conocer la distribución de genotipos. También evidenció la necesidad de adoptar medidas preventivas inmediatas en instituciones para evitar una mayor tasa de ataque y contribuyó a la divulgación de la importancia de la transmisión alimentaria de estos brotes y la aparición de casos secundarios especialmente en el ámbito de las residencias geriátricas. Cabe destacar la importancia de la contaminación ambiental y resaltar la necesidad de mantener una correcta higiene de manos, y superficies de contacto limpias. Los cambios en el estilo de vida y el envejecimiento de la población aumentan la población vulnerable y hacen necesario mantener una dinámica de vigilancia e investigación de dichos brotes para poder constatar su evolución y emergencia de nuevas variantes.

El mayor conocimiento de las características clínico-epidemiológicas, las ventajas de la utilización de métodos moleculares en el diagnóstico que permiten llevar a cabo actuaciones preventivas y de educación sanitaria se han traducido en un descenso en el número de brotes y muy especialmente en el número de afectados. Si bien no se dispone de datos definitivos para el 2008 (23 brotes confirmados con una tasa de incidencia de 7,3 por 100.000 personas/año a 15 de Abril 2009) * Fuente Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. Quadrisemanas 1-52, 2008. Datos pendientes de publicación en Butlletí Epidemiològic de Catalunya. Parece que dicha tendencia a la baja es evidente, tanto al número de brotes como en las tasas de incidencia.

Es evidente que el mayor conocimiento a cerca del comportamiento de los brotes de gastroenteritis causadas por norovirus y los esfuerzos llevados a cabo para hacer difusión de dicha información a través de artículos científicos publicados en revistas con factor de impacto, hacen que sea posible

una mayor educación sanitaria a nivel de manipuladores de alimentos y de cuidadores en instituciones cerradas. Dicha educación sanitaria es imprescindible para la prevención de estos brotes y para que los que ocurran se contengan con mayor celeridad y por tanto afectando a un menor número de personas.

AGRADECIMIENTOS

Grupo de Trabajo para el estudio de las gastroenteritis aguda de etiología vírica en Cataluña:

Angela Domínguez (Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona) Glòria Carmona, Ana Martínez, Laura Ruiz, Neus Cardeñosa, Maria Rosa Sala, Josep Álvarez, Irene Barrabeig, Ariadna Rovira, Ignasi Parrón, Caritat Planas y Cesar Arias, Neus Camps, Nuria Fullia y Maria Asunción Company, Pere Godoy, Miquel Alseda, Joan Torres y Antoni Artigues, Sofia Minguell y Pilar Jorgina Balaña, Analía Pumarés (Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña), Maria Dolors Ferrer y Mercedes de Simón (Laboratory of the Public Health Agency, Barcelona, Spain), Rosa Maria Pintó, Unai Perez y Alberto Bosch (Laboratorio de Virus Entéricos. Universidad de Barcelona) Rosa Maria Bartolomé, Gemma Codina (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron Hospital), Javier Buesa, Jesús Rodríguez y Rebeca Montava (Departamento de Microbiología, Universidad de Valencia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Glass, R. I. and Kilgore, PE. Etiology of acute viral gastroenteritis. Lippincott-Raven. 39-54. 1997. Philadelphia. Diarrheal disease. Nestlé Nutrition Workshop Series. Gracey, M and Walker, JA.
2. Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. The global burden of diarrhoeal disease in children. Bull. World Health Organ. 2003; 81: 236.

3. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin.Microbiol.Infect* 2003; 9: 247-262.
4. Departament de Salut. Resum de les malalties de declaració obligatòria a Catalunya durant l'any 2006. Butlletí Epidemiològic de Catalunya(BEC) XXVIII(Extra Novembre), 181-189. 2007.
5. Thomas T, Lynch E. In: Slaven E, Stone S, and López F (eds). *Infectious diseases*. New York: McGraw-Hill, 2007; 166-175.
6. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol*. 1972; 10: 1075-1081.
7. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973; 2: 1281-1283.
8. Madeley CR, Cosgrove BP. Letter: 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet*. 1975; 2: 451-452.
9. Morris CA, Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. *Lancet*. 1975; 1: 4-5.
10. Buesa J, López-Andújar P, and Rodríguez Díaz J. Diagnóstico de infecciones víricas gastrointestinales. http://www.seimc.org/control/revi_viro/rotavirus.htm. 2006. 15-11-2007.
11. Bucardo F, Kindberg E, Paniagua M, Granh A, Larson G, Vildevall M et al. Genetic susceptibility to symptomatic norovirus infection in Nicaragua. *J Med Virol* 2009; 81: 728-735.
12. Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP. Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis* 2005; 191: 749-754.
13. Clay S, Maherchandani S, Malik YS, Goyal SM. Survival on uncommon fomites of feline calicivirus, a surrogate of noroviruses. *Am.J Infect Control* 2006; 34: 41-43.
14. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Wilhelmi I, Colomina J, Glass R. I. Rotavirus in Hospitalized Spanish Children. 27th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Infectious Disease. Brussels; 2009. *Ped Infect Dis J*. 2009; 18: e-99.
15. Jones TF, Gerber DE. Perceived etiology of foodborne illness among public health personnel. *Emerg.Infect Dis* 2001; 7: 904-905.
16. Breese JS, Widdowson MA, Monroe SS, Glass RI. Foodborne viral gastroenteritis: challenges and opportunities. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 748-753.
17. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C, Gary GW. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am.J Public.Health* 1982; 72: 1329-1332.
18. Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI. Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. *Clin.Infect Dis* 2006; 42: 964-969.
19. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Breese JS, Shapiro C et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg.Infect Dis* 1999; 5: 607-625.
20. Surveillance for foodborne disease outbreaks - United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 609-615.
21. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wan-net WJ, Vinje J, VanLeusden F et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 666-674.
22. Lopman BA, Reacher MH, Van Duijnhoven Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg.Infect Dis* 2003; 9: 90-96.
23. Kroneman A, Vennema H, Harris J, Reuter G, vonBonsdorff CH, Hedlund KO et al. Increase in norovirus activity reported in Europe. *Euro.Surveill*. 2006; 11: E061214.
24. Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus. Brotes de gastroenteritis por norovirus en España, 2003. *Boletín Epidemiológico Semanal (BES)* 2005; 13: 241-252.
25. Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus. Brotes de gastroenteritis por norovirus en España 1999-2002. *Boletín Epidemiológico Semanal (BES)* 2004; 12: 1-4.
26. Lopman B, Van Duynhoven Y., Hanon FX, Reacher M, Koopmans M, Brown D. Laboratory capability in Europe for foodborne viruses. *Euro.Surveill*. 2002; 7: 61-65.
27. Dominguez A, Torner N, Ruiz L, Martinez A, Barrabeig I, Camps N et al. Aetiology and epidemiology of viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia (Spain) in 2004-2005. *J Clin Virol* 2008; 43: 126-131.

28. Torner N, Dominguez A, Ruiz L, Martínez A, Bartolome R, Buesa J et al. Acute gastroenteritis outbreaks in Catalonia, Spain: norovirus versus Salmonella. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43: 567-573.
29. Arias C, Sala MR, Dominguez A, Torner N, Ruiz L, Martínez A et al. Epidemiological and clinical features of norovirus gastroenteritis in outbreaks: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2009. En prensa
30. Sala MR, Arias C, Dominguez A, Bartolome R, Muntada JM. Foodborne outbreak of gastroenteritis due to Norovirus and *Vibrio parahaemolyticus*. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 626-629.
31. Martínez A, Dominguez A, Torner N, Ruiz L, Camps N, Barrabeig I et al. Epidemiology of foodborne norovirus outbreaks in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 47.
32. Buesa J, Montava R, bu-Mallouh R, Fos M, Ribes JM, Bartolome R et al. Sequential evolution of genotype GII.4 norovirus variants causing gastroenteritis outbreaks from 2001 to 2006 in Eastern Spain. *J Med Virol* 2008; 80: 1288-1295.
33. Siebenga J, Kroneman A, Vennema H, Duizer E, Koopmans M. Food-borne viruses in Europe network report: the norovirus GII.4 2006b (for US named Minerva-like, for Japan Kobe034-like, for UK V6) variant now dominant in early seasonal surveillance. *Euro.Surveill.* 2008; 13.
34. Godoy P, Dominguez A, Alvarez J, Camps N, Barrabeig, Bartolome R et al. High incidence of outbreaks of norovirus GGII.4 in hospitals and nursing homes in Catalonia. *J Hosp.Infect* 2009; 72: 275-277.
35. Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2005. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya(BEC) XXVII*, 157-174. 1-12-2006.
36. Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2006. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya(BEC) 2008; XXVIII*: 153-167.

Anexo 1

Características de transmisibilidad, resistencia y de prevención de las infecciones por norovirus

Transmisibilidad

- Dosis infectiva muy baja (10-100 partículas víricas)
- Elevada concentración en heces y vómitos (sintomáticos)
- Dispersión en forma de aerosoles
- Supervivencia en superficies
- Excreción durante días e incluso semanas (inicio horas antes de aparición de síntomas-30% infecciones asintomáticas)

Resistencia

- Resistencia a temperaturas extremas (<0°C-60°C)
- Resistencia a Cl liure (concentraciones de 0,5-1 mg/L)
- Resistencia a pH ácido (2-3)

Prevención

- Lavado de manos (agua y jabón, i/o soluciones alcohólicas)
- Higiene de superficies (hipoclorito 10%)

Evicción de personal enfermo (instituciones, manipuladores)

COLABORACIÓN ESPECIAL**BROTOS DE GASTROENTERITIS AGUDA VÍRICA
EN RESIDENCIAS DE ANCIANOS. SISTEMA DE DETECCIÓN
POR UMBRAL DE PREVALENCIA (SIDUP)**

Juan B Bellido-Blasco (1, 2, 3), Carmina Rubert-Escrig (4), M^a del Mar Salvador-Ribera (2, 3), Ester Silvestre-Silvestre (1, 2), M^a Dolores Tirado-Salvador (2, 5), Susana Sabater-Vidal (2, 5) Javier Buesa (6) y Alberto Yagüe-Muñoz (7)

- (1) Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Generalitat Valenciana.
- (2) Grupo EDICS (Estudio de la Diarrea Infecciosa en Castellón).
- (3) CIBER-ESP (Centros de Investigación Biomédica en Red. Epidemiología y Salud Pública).
- (4) Servicio Médico de Residencia de Ancianos.
- (5) Servicio de Microbiología del Hospital General de Castellón. Generalitat Valenciana.
- (6) Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia.
- (7) Servicio de Microbiología. Hospital de la Plana, Villarreal (Castellón).

RESUMEN

Se describen las intervenciones llevadas a cabo en una unidad de epidemiología local, durante varios años, relacionadas con la epidemiología de la gastroenteritis por norovirus en residencias de ancianos de Castellón. Desde varios brotes acaecidos en un mismo geriátrico, hasta el estudio de los casos esporádicos que determinan la situación endémica en varias residencias. Este trabajo se centra en el análisis de esa situación endémica de síntomas digestivos en periodos de silencio epidémico y la propuesta de un método sencillo para detectar el inicio de brotes de GEA de transmisión progresiva (persona-persona) que hemos denominado Sistema de Detección por Umbral de Prevalencia (SiDUP). Se discute el espectro epidemiológico de la gastroenteritis por norovirus en estas instituciones para personas mayores.

Palabras clave: Norovirus. Epidemiología. geriátricos, brotes.

ABSTRACT**Outbreaks of Acute Viral
Gastroenteritis in Geriatric Homes.
Threshold Detection System
for Prevalence (SiDUP)**

We describe the interventions carried out in a local epidemiology unit related to the epidemiology of gastroenteritis due to norovirus in geriatric homes in Castellón (Spain) during several years. These range from various outbreaks in the same geriatric home to the study of sporadic cases which determine the endemic situation. This study focuses on the analysis of this endemic situation of digestive symptoms in silent epidemic periods and proposes a simple method to detect the initiation of GEA of progressive transmission (person-person) which we call System of Detection by Prevalence Threshold (SiDUP). The epidemiological spectrum of gastroenteritis due to norovirus in geriatric homes is discussed.

Key words: norovirus, epidemiology, geriatrics, outbreaks.

Correspondencia:
Dr. Juan B Bellido-Blasco,
Sección de Epidemiología Centro de Salud Pública
de Castellón.
Avenida del Mar 12, 12003 Castellón.
Correo electrónico: bellido_jua@gva.es

Conflicto de interés: ninguno.
Financiación: Una parte de este trabajo se ha financiado con fondos CIBER-ESP (ayuda específica: AI08_009)

INTRODUCCIÓN

Hace veinte años, en 1989, ocurrió un brote de infección alimentaria que afectó a varias decenas de niños en una escuela de un pueblo de Castellón. El cuadro clínico fue el de una gastroenteritis aguda (GEA) y la curva epidémica mostró los rasgos típicos de una exposición puntual¹. Entonces no había las posibilidades diagnósticas de hoy, pero siguiendo los criterios de Kaplan^{2,3} y apoyados en el examen de heces mediante microscopía electrónica llegamos a la conclusión de que el brote fue causado por un virus tipo Norwalk. Según creemos, este brote fue el primero publicado en España atribuido a este virus, cuya importancia ha ido en aumento en los últimos años⁴.

Norovirus es capaz de originar brotes no solo a partir de una exposición puntual y explosiva, sino que muchas veces se producen por transmisión persona-persona o a partir de fomites, de manera que lo que podíamos llamar el “despertar epidémico” de tales brotes no es brusco sino progresivo. Por otra parte, uno de los lugares más frecuentes donde se dan casos y brotes de GEA es en instituciones cerradas, entre las que cabe destacar las residencias de ancianos.

En este artículo repasamos varios brotes de GEA por norovirus acaecidos a lo largo de varios años en un geriátrico de Castellón y los estudios que alrededor de ellos se generaron, centrándonos especialmente el intento de identificar un umbral epidémico para la detección precoz de brotes de GEA de inicio paulatino en estas instituciones.

PRIMER BROTE, 2004: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En noviembre del año 2004 se produjo un brote de GEA por norovirus en una residencia de ancianos en El Grao de Castellón

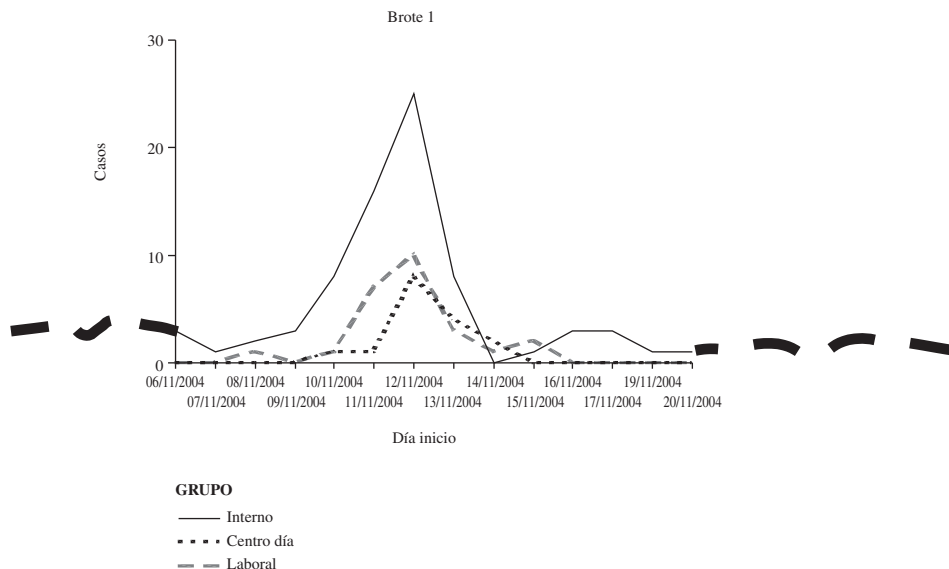
que albergaba 130 residentes, de los que 75 cayeron enfermos (19 positivos a norovirus genogrupo II Lorsdale), alcanzando una incidencia máxima diaria de 25 casos. El brote fue estudiado mediante métodos de epidemiología de campo convencional y, además, a sugerencia del Dr. Javier Buesa, microbiólogo del Hospital Clínico Universitario de Valencia, se aprovechó la oportunidad para ampliar el análisis virológico e investigar la susceptibilidad genética a esta infección⁵. En aquel brote el mecanismo de transmisión principal fue persona-persona, y al dibujar la curva epidémica nos encontramos con el problema de que no había un caso índice donde situar claramente el inicio de la epidemia, e incluso en la parte opuesta de la curva epidémica resultaba difícil dar por cerrado completamente el episodio porque no se alcanzaba de forma estable el estado de ausencia de casos (figura 1). El motivo es fácil de entender: en una residencia de ancianos con bastantes internos es relativamente frecuente que haya cierta prevalencia de casos aquejados por síntomas gastrointestinales (vómitos y diarrea) indistinguibles apenas de los casos incidentes epidémicos. Dicho con otras palabras, un brote de GEA viene a caer sobre un fondo endémico de GEA.

SEGUNDO BROTE, 2005: FONDO ENDÉMICO Y SISTEMA DE DETECCIÓN POR UMBRAL DE PREVALENCIA (SIDUP)

Mediado febrero de 2005, otro brote de GEA por norovirus, de características más leves al del año anterior, pero con similares mecanismo de transmisión y perfil temporal, se produjo en la misma residencia. De nuevo esa mezcla de casos epidémicos y endémicos que enturbiaban ambas colas de la curva epidémica. Así que nos planteamos como objetivo conocer el fondo endémico de síntomas e identificar desviaciones anormales, desviaciones que pudieran significar el inicio de un brote de esas características.

Figura 1

Curva epidémica del brote de gastroenteritis por norovirus en una residencia de ancianos en la que se distingue a los internos, trabajadores y centro de día. Primer brote, noviembre de 2004. En línea roja gruesa discontinua el presumible fondo endémico de casos con síntomas digestivos de GEA en ambas colas de la curva



En esquema:

— PROBLEMA: identificación del inicio de un brote de GEA de transmisión progresiva en población institucionalizada.

— CAUSA: fondo endémico de síntomas (diarrea y vómitos).

— OBJETIVO: Conocer ese fondo endémico de síntomas e identificar desviaciones

— MÉTODO:

- Revisar registros de casos y calcular de manera sencilla, aplicando la distribución de Poisson, el umbral epidémico (*retrospectivo*).

- Crear registros apropiados y verificar el umbral (*prospectivo*).

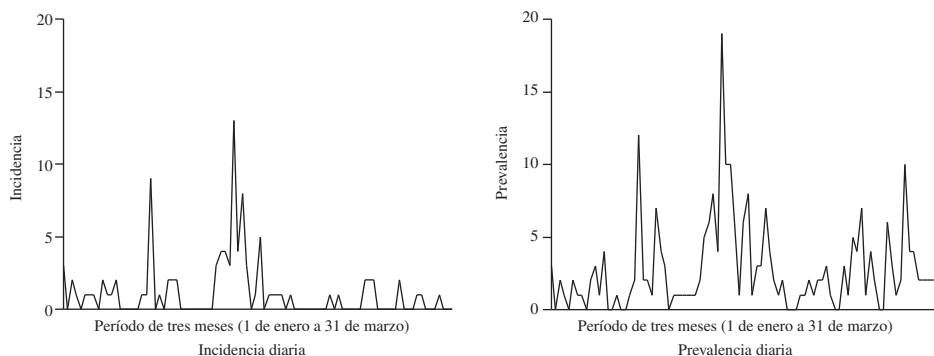
— UTILIDAD: Detección precoz y aplicación de medidas de control.

Así que, en colaboración con los Servicios Médicos de la residencia revisamos los libros de control de enfermería de un trimestre, desde el 1 de enero del mismo año hasta 30 de marzo, un mes y medio antes y un mes y medio después del brote, aproximadamente. Decidimos usar como definición de caso la presencia de algún síntoma de los referidos, que no tuviera una explicación inmediata no infecciosa (por ejemplo, la administración previa de un laxante). Decidimos distinguir los casos nuevos y los prevalentes. En la figura 2 se representan separadamente la incidencia y la prevalencia diaria para todo el trimestre. Se observa una incidencia diaria máxima de 13 casos en el centro del brote de febrero. Además, se observa una “punta” de casos de un día de duración a finales de enero, que había pasado desapercibida a los servicios médicos,

Figura 2

Incidencia y prevalencia diaria de casos con síntomas de gastroenteritis aguda durante un trimestre (01.01.2005 a 31.03.2005) en una residencia de ancianos. Se aprecia el brote acaecido a mediados de febrero y un pico de casos un par de semanas antes.

Brote 2



no había sido notificada como brote y se había autolimitado. Y, por último, se observa el fondo endémico diario de personas con síntomas digestivos, incidentes y prevalentes.

A partir de estos datos cuantificamos la presencia diaria de casos en momentos de silencio epidémico (excluyendo el periodo aparente del brote). La calificación de caso nuevo, incidente, con este tipo de síntomas tan frecuentes, es en cierto modo arbitraria, pues depende del momento en que se inicie el periodo de estudio (para nosotros casos a partir de 1.1.2005). El uso de la prevalencia diaria de síntomas evita este problema, de manera que se optó por usar esta medida epidemiológica que no depende de ningún criterio temporal anterior. Así, cualquier caso registrado cada día es caso prevalente, y se registra tantos días como esa persona padezca síntomas.

Para identificar cada caso registrado se utilizó una plantilla en la que decidimos anotar la habitación y cama donde se hospedaba, pues con eso es suficiente para saber de que residente se trata y al mismo tiempo lo ubica en el espacio.

Para el cálculo del promedio de casos prevalentes fueron excluidos los días que claramente pertenecían a este brote de febrero de 2005. El promedio así calculado fue de 1.9 casos por día, o sea, casi 2 residentes presentaban síntomas en el primer trimestre como fondo endémico diario. Mediante la distribución de Poisson se infiere que la presencia de cinco o más casos prevalentes en un único día es poco probable que ocurra ($p < 0.05$). Ahora bien, poco probable no significa imposible, y a lo largo del año se pueden producir agrupaciones de casos que no representen un brote, sino un hecho aleatorio. Sin embargo, como eso no se puede saber hasta que no pasan los días, esta cifra fue propuesta como signo de alerta en la residencia.

Signo de alerta quiere decir que en ese momento debe ser advertido el servicio médico, examinar detenidamente a quienes presenten síntomas y verificar que se estén cumpliendo las medidas de higiene correspondientes. Actúa como un semáforo epidémico en luz ámbar. La presencia de más de 8 casos en un día o la repetición en días consecutivos de este umbral de alerta puede

Figura 4
Prevalencia diaria de síntomas digestivos (vómitos y/o diarrea)
durante 2006 en una residencia de ancianos de Castellón con 130 residentes.
Casos diarios prevalentes y línea suavizada (media móvil)

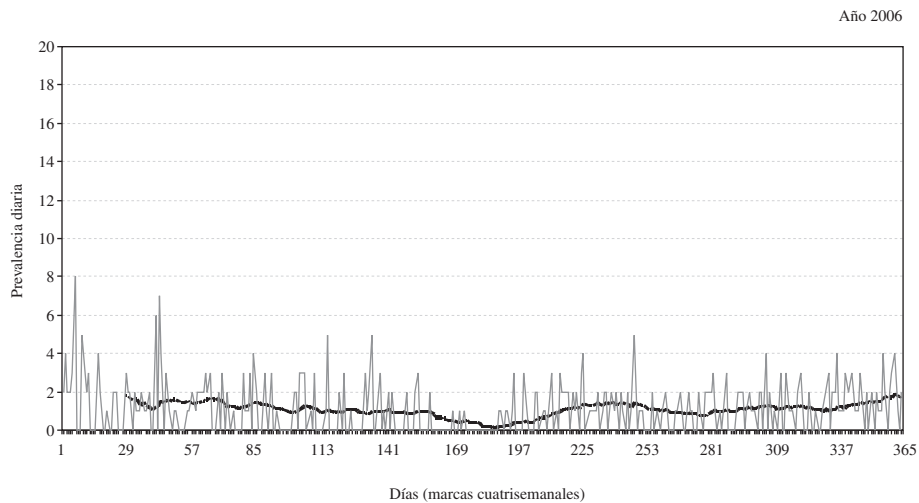


Figura 5
Media de la prevalencia diaria de síntomas digestivos (vómitos y/o diarrea)
en cada mes durante 2006 en una residencia de ancianos de Castellón con 130 residentes

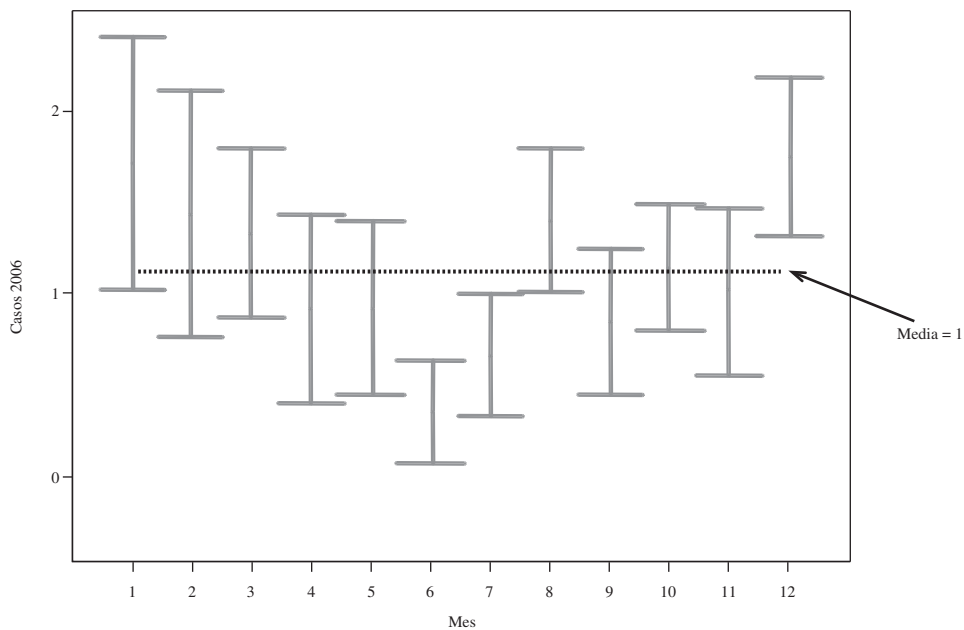
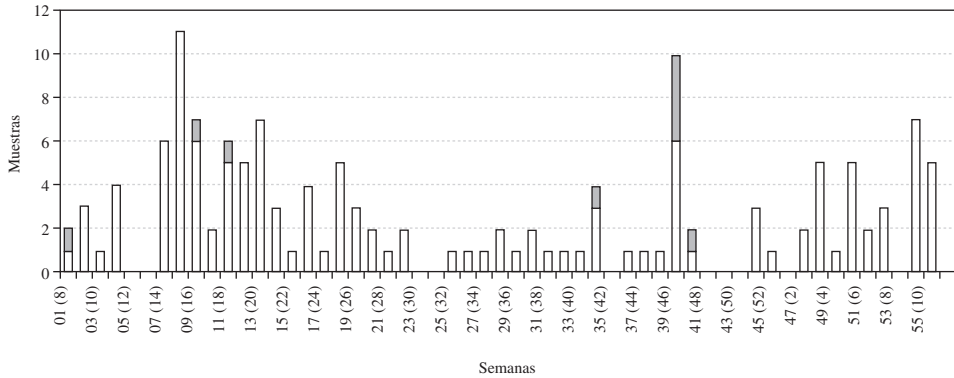


Figura 6

Número de muestras de heces tomadas en el estudio NoVirEnd, durante un año, desde la semana 8 de febrero 2008 hasta la semana 10 de febrero 2009, en cinco residencias de ancianos de Castellón. Representación semanal e identificación de las semanas en las que hubo muestras positivas a norovirus (en gris)



Nota: Se observó un pico en la semana 39 del estudio (46 de 2008), en una única residencia donde se tomaron 9 muestras y 4 fueron positivas a norovirus.

identificación precoz del brote mediante el sistema de detección por umbral de prevalencia contribuyera a que el brote no alcanzara la dimensión de los anteriores, aunque se observaron casos durante más de una semana. Se identificó norovirus en 7 de los afectados. La proporción de casos leves en este brote fue superior a los anteriores, probablemente debido a que en el sistema de detección precoz hemos usado una definición de caso muy sensible que a su vez aplicamos en la descripción del brote. A este respecto, cabe decir que no es excepcional que haya casos leves confirmados microbiológicamente, son casos de apenas un día o menos de duración y sin superar las dos deposiciones diarreas; asimismo, la eliminación del virus en varios pacientes fue detectable hasta cinco días después de cesar los síntomas, por lo menos. Otro rasgo particular que hemos observado en la evolución clínica de alguno de estos pacientes es la intermitencia de los síntomas en el curso de su enfermedad a lo largo del periodo del brote, alternando días con y sin diarrea. Esto son rasgos que se han de tener en cuenta, pues contribuyen a la propagación del brote en una institución.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA DE DETECCIÓN POR UMBRAL DE PREVALENCIA (SIDUP)

El sistema de detección por umbrales propuesto, en síntesis, se basa en cinco puntos:

1. Medida: prevalencia
2. Periodicidad: diaria ; anotación diaria y hoja mensual.
3. Definición de caso: síntomas diarrea o vómitos sin causa evidente no infecciosa
4. Registro de casos: cifra absoluta.
5. Identificación: por habitación y cama

La prevalencia ofrece las ventajas ya comentadas de ser independiente del periodo de inicio de cualquier estudio y ser fácilmente registrable sin más cuestión de que haya una persona sintomática en ese momento.

La periodicidad diaria parece buena opción para el objetivo que perseguimos. A

diferencia de otras opciones, como la notificación semanal clásica en las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), por ejemplo, permite observar agrupaciones en un día importantes en el contexto de los brotes de GEA (no es lo mismo siete casos en un día que un caso diario durante una semana). La hoja mensual de seguimiento es fácil de manejar y de acoplar a las variaciones estacionales (cada mes, cada hoja, puede tener su umbral).

Una definición de caso sensible se corresponde bien con los criterios de un sistema de vigilancia epidemiológica local y con la realidad de los casos leves que existen en la infección por norovirus.

El uso de la cifra absoluta en lugar de un porcentaje diario tiene las ventajas de ser fácil de contabilizar y de anotar por cualquier personal sanitario. Sus variaciones son paralelas a las que observaríamos con una tasa ya que el denominador es prácticamente constante debido a que el índice de ocupación en estas instituciones se mantiene alrededor de 100% continuamente (en nuestro ejemplo hubo un mínimo 126 sobre un total de 130 durante pocos días)

La identificación de la habitación y la cama es lo más conveniente para dar la idea de la ubicación espacial y suficiente para identificar al individuo afectado cada día.

APLICACIÓN DEL SIDUP

El sistema puede servir para mantener la vigilancia continua y la atención puesta en este tipo de síntomas que pueden resultar epidémicos. En cuanto a la aplicación práctica del SIDUP cuando se alcanza o sobrepasa el umbral determinado para cada residencia las **recomendaciones** pueden ser estas:

— Identificación y seguimiento de casos, individualización, relación entre ellos, ubicación.

— Comprobación y, si es necesario, intensificación de medidas preventivas

— Solicitar coprocultivo, análisis de heces según capacidad del laboratorio

— Plantear notificación a Sanidad

Este sistema facilita la detección de desviaciones de la prevalencia diaria de diarrea y vómitos. Además de lo ya reseñado, cabe decir que, según nuestra experiencia, en los días epidémicos la diarrea fue porcentualmente mayor que en los no epidémicos, de manera que el cambio en la cifra de casos no sería el único indicador de anormalidad, pero esta circunstancia no la tenemos suficientemente analizada y podría variar de un brote a otro. El sistema, como ya hemos advertido, tiene la ventaja de ser simple. El uso de la cifra absoluta de casos anotados en una plantilla fácil de examinar visualmente le confiere sencillez, aunque no presentaría ninguna complicación modificarlo hacia un seguimiento de la tasa, de un porcentaje diario. A este respecto, la comparación con las tasas que hubiera en varias instituciones podría ser interesante para comparar síntomas de GEA en ellas.

ESTUDIO NOVIREND, 2008-2009: CIRCULACIÓN DE NOROVIRUS EN MOMENTOS DE SILENCIO EPIDÉMICO EN GERIÁTRICOS

Una limitación del sistema de detección es que se basa en la recogida sistemática de síntomas inespecíficos, sin diagnóstico etiológico, sin análisis de muestras de heces. Para intentar averiguar si norovirus circula durante esos periodos de silencio epidémico, iniciamos un pequeño proyecto denominado NoVirEnd (Noro-Virus-Endemia) desarrollado en forma de proyecto piloto entre febrero de 2008 y febrero de 2009 con financiación parcial del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiolo-

gía y Salud Pública (CIBER- ESP). El geriátrico donde se habían desarrollado los hechos narrados hasta aquí participó en este estudio, pero no solo este geriátrico, sino cuatro más. Veámoslo.

De manera muy resumida, el proyecto NoVirEnd consistió en un seguimiento durante un año en cinco residencias de ancianos, con un total de aproximadamente 600 residentes, para saber si norovirus se identificaba entre los casos de diarrea ocurridos en ese periodo. Se tomaron muestras de heces cuando fue posible y se realizó la identificación de norovirus mediante métodos de ELISA (IDEA Norovirus kit, Oxoid Ltd. Nº K604411-2). También se realizó de manera rutinaria y siguiendo métodos habituales, coprocultivo para bacterias y determinación de rotavirus y adenovirus (látex). En definitiva, intentar saber en que medida norovirus circula en estos entornos y si pudiera ser responsable de casos esporádicos y de esas “puntas” observadas en las series mostradas anteriormente que podrían ser consideradas como la expresión de un pequeño brote de muy corta duración.

Los resultados más importantes en lo que aquí nos concierne fueron los siguientes. Sobre 140 muestras de heces tomadas, 8 fueron positivas a norovirus (casi un 6%). Se detectó norovirus tanto en los casos esporádicos del fondo endémico como en uno de esos pequeños brotes autolimitados que hemos denominado picos y no llegan a tener mayor eco en el geriátrico. Concretamente se obtuvieron 4 muestras positivas de 9 tomadas en una semana. Ello indica que efectivamente el espectro epidemiológico de norovirus es amplio. Abarca desde los casos esporádicos hasta los grandes brotes, incluyendo en ese espectro esos picos de reducida magnitud y sin eco de transmisión posterior, que pueden pasar desapercibidos, de los que hemos dado cuenta a lo largo de este trabajo. Otras muestras de heces en este estudio fueron positivas a microorga-

nismos diversos (rotavirus, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*), si bien la gran mayoría resultaron negativas.

COMENTARIOS

Las GEA por norovirus en residencias de ancianos son procesos relativamente frecuentes que se presentan en forma de casos esporádicos, picos breves de incidencia autolimitados o brotes más o menos extensos y graves, con formas distintas de propagación. Su estudio se puede abordar desde puntos de vista complementarios, aunque el interés se mantiene especialmente en el estudio de brotes. Recientemente, en una amplia zona de nuestro país, se ha analizado la evolución de los brotes de GEA por norovirus de 2001 a 2006 desde el punto de vista microbiológico⁶. Nuestra aportación proviene del trabajo de epidemiología de campo propio de centros de salud pública periféricos. Hemos presentado las intervenciones llevadas a cabo a lo largo de varios años. Primero, se estas intervenciones se centraron en una sola residencia donde se sucedieron brotes de forma reiterada; en segundo lugar, intentamos describir qué ocurría cuando no había brotes e identificar entonces el umbral epidémico basado en síntomas, y verificarlo después; por último, en tercer lugar, profundizamos en los periodos de silencio epidémico –en los que hemos visto que hay abundante “ruido endémico”– incorporando el diagnóstico etiológico y ampliando el estudio a otras residencias de ancianos en el estudio NoVirEnd.

En el trabajo aquí presentado hemos dejado deliberadamente al margen los brotes de inicio súbito, con foco puntual, como son los de toxoinfecciones alimentarias. Ello puede suponer una limitación, puesto que no hay en la realidad una separación obligada entre las distintas formas de propagación de la infección por ñoro virus a partir de los puntos de infección (personas contagiosas, fomites, superficies, alimentos y agua). Otra limita-

ción de nuestra aproximación al diagnóstico etiológico durante 2008-9 fue uso de técnicas de laboratorio de baja sensibilidad. Sin embargo la especificidad es alta⁷, por lo que podemos suponer que la circulación de norovirus en residencias es mayor que la estimada por nosotros. No obstante, aun con estas limitaciones, los datos presentados en este texto pueden tener utilidad en la vigilancia sindrómica de procesos de GEA en geriátricos. Si el sistema propuesto tiene alguna virtud, esta es la sencillez, lo que lo pone al alcance de muchos centros. También se podría intentar un sistema semejante con otro tipo de síntomas, por ejemplo respiratorios. Ahora bien, recordemos que esos centros no siempre dependen de la Administración Sanitaria (Servicios Sociales, por ejemplo) y, por otra parte, son centros cuya titularidad puede ser pública o privada, aspectos ambos que conviene tener en cuenta a la hora de emprender cualquier propuesta.

AGRADECIMIENTOS

Han colaborado: Alberto Arnedo M^a Ángeles Romeu, Concepción Herrero, Lourdes Safont, José Fabregat (Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón); Rafael Villanueva, Fernando Arrufat, Manuel Roig, Lourdes Escobar, Mercedes Blasco (Servicios médicos de las residencias de ancianos); M Rosario Moreno (Hospital General de Castellón). A todo el personal y a los ancianos de las residencias incluidas en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnedo Pena A, González Moran F, Bellido Blasco J, Martí Canos JV, Safont Adsuara L, Calvo Mas C. «Brote de toxiinfección alimentaria de probable etiología vírica por virus Norwalk». *Gac Sanit.* 1991; 25(5): 169-173.
2. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C and Gary GW. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Pub Health* 1982; 72: 1329-32.
3. Kaplan JE, Gary GW, Baron RC et al. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann Int Med* 1982; 96: 756-61.
4. Álvarez-Castillo MM. Norovirus: brotes en instituciones cerradas. En: García AM, Bellido-Blasco JB (eds). *Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas*. Sexta monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. EMISA. Madrid; 2007: 119-46.
5. Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, Rydell GE, Lidón MF, Montava R, Mallouh RA, Grahm A, Rodríguez-Díaz J, Bellido J, Arnedo A, Larson G, Svensson L The G428A Nonsense Mutation in FUT2 Provides Strong but Not Absolute Protection against Symptomatic GII.4 Norovirus Infection. *PLoS ONE.* 2009; 4(5): e5593. Epub 2009 May 18.
6. Buesa J, Montava R, Abu-Mallouh, Fos M, Ribes JM, Bartolomé R et al. Sequential evolution of genotype GII.4 norovirus variants causing gastroenteritis outbreaks from 2001 to 2006 in eastern Spain. *J Med Virol* 2008; 80: 1288-95.
7. Sanz JC, Fernández M, Herranz y Sánchez-Fauquier A. Evaluación de una nueva técnica de ELISA para el diagnóstico de brotes de gastroenteritis causados por norovirus. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008; 26(7): 475-9.

COLABORACIÓN ESPECIAL**LAS GASTROENTERITIS VÍRICAS:
UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA**

Angela Domínguez (1,2), Pere Godoy (2,3), Núria Torner (2,3), Neus Cardenosa (2,3) y Ana Martínez (1)

- (1) Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.
(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III.
(3) Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña.

RESUMEN

Las gastroenteritis agudas (GA) constituyen un problema de salud importante, pudiendo estar causadas por bacterias, parásitos y virus enteropatógenos, entre los que se han reconocido hasta la actualidad rotavirus, astrovirus, adenovirus y calicivirus. La frecuencia de rotavirus como causa de casos esporádicos de GA oscila entre el 17,3% y el 37,4%. Aunque se ha sugerido que la exposición común no tiene mucha importancia para la difusión de este virus, resulta difícil relacionar casos aparentemente esporádicos, por lo que probablemente haya brotes que no llegan a detectarse. Los astrovirus causan GA con una frecuencia que oscila entre un 2 y un 26% y se han descrito brotes en escuelas y guarderías, pero también en población adulta y en ancianos. La frecuencia con que se identifican los adenovirus 40 y 41 como causa de GA esporádica en niños no inmunodeprimidos oscila entre 0,7% y 31,5%, aunque probablemente haya subdetección debido a que la sensibilidad de las técnicas convencionales es baja. Los calicivirus se separan filogenéticamente en dos géneros: Norovirus y Sapovirus. Los Norovirus se asocian frecuentemente con brotes de GA transmitidos por agua y alimentos. Se estima que el 40% de los casos de GA por Norovirus están vehiculados por alimentos. En Suecia y en algunas zonas de Estados Unidos es la primera causa de brotes de toxiinfecciones alimentarias.

Recientemente se han descrito en Canadá y Japón brotes de transmisión persona a persona y también de transmisión alimentaria causados por Sapovirus, afectando tanto a población infantil como adulta.

Palabras clave: Gastroenteritis aguda. Virus. Brotes.

ABSTRACT**The Viral Gastroenteritis:
a Public Health Problem**

Acute gastroenteritis (AG), which may be caused by bacteria, parasites and enteropathogenic viruses, including rotaviruses, astroviruses, adenoviruses and caliciviruses, is an important health problem. The frequency of rotavirus as a cause of sporadic cases of AG ranges between 17.3% and 37.4%. Although it has been suggested that common exposure is not an important factor in the diffusion of rotavirus, it is difficult to associate apparently sporadic cases, meaning that there are probably outbreaks that go undetected. Astroviruses cause GA with a frequency ranging between 2 and 26%: outbreaks have been described in schools and kindergartens, but also in adults and the elderly. The frequency of identification of adenoviruses 40 and 41 as causes of sporadic AG in non-immunosuppressed children ranges between 0.7% and 31.5%, although there is probably underreporting because the sensitivity of conventional techniques is low. Caliciviruses are separated phylogenetically into two genera: Norovirus and sapovirus. Norovirus is frequently associated with food- and water-borne outbreaks of AG. It is estimated that 40% of cases of AG due to norovirus are foodborne. In Sweden and some regions of the United States, norovirus is the first cause of outbreaks of foodborne diseases. Sapovirus outbreaks due to person-to-person and foodborne transmission affecting both children and adults have recently been reported in countries such as Canada and Japan.

Key words: Acute gastroenteritis. Viruses. Outbreaks.

Correspondencia:
Ángela Domínguez
Departament de Salut Pública
Universitat de Barcelona
Casanova, 143
08036 Barcelona
Correo electrónico:

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda (GA) es un problema de salud importante, constituyendo la primera causa de morbilidad y de mortalidad en la población infantil en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados cerca del 10% de las hospitalizaciones en menores de 5 años se produce por esta causa. Afecta también a los adultos y especialmente a los ancianos, grupo de población en el que se centran las experiencias que desarrolla el artículo de Bellido et al¹. Las GA suponen el segundo o tercer motivo de consulta en servicios sanitarios de todo tipo, pudiendo estar causadas por bacterias, parásitos y virus enteropatógenos, entre los que se han reconocido claramente hasta la actualidad rotavirus, astrovirus, adenovirus y calicivirus. Se estima que estos virus pueden suponer casi el 80% del total de GA²⁻⁴.

Los rotavirus constituyen un género de la familia Reoviridae del que se reconocen tres grupos distintos (A, B y C), siendo el grupo A la primera causa de GA a nivel mundial y ocasionando alrededor de 600.000 defunciones al año⁵. Las cepas de rotavirus pueden ser tipadas en base a las proteínas diana de los anticuerpos neutralizantes: la glicoproteína VP7 que determina los serotipos G, y la proteína VP4 que determina los tipos P. Se reconocen 15 serotipos G, incluyendo 10 que infectan humanos, y 21 tipos P, con 9 que causan infecciones en humanos. La distribución de serotipos de rotavirus varía según la geografía y el nivel socioeconómico.

Aunque la transmisión persona a persona probablemente sea el mecanismo de difusión más importante y explica los casos esporádicos y los brotes aparecidos en centros geriátricos, residencias de militares y en guarderías⁶, también se han descrito brotes de gastroenteritis por rotavirus vehiculados por alimentos⁷. La frecuencia

de rotavirus como causa de casos esporádicos de GA oscila entre el 17,3% obtenido en un estudio realizado en Francia⁴ y el 37,4% obtenido en Indonesia⁸. En España no se ha descrito hasta el momento ningún brote vehiculado por alimentos y tampoco ningún brote comunitario transmitido persona a persona. Aunque se ha sugerido que la exposición común probablemente no tenga mucha importancia para la difusión de este virus resulta difícil relacionar casos aparentemente esporádicos. Probablemente haya más brotes de exposición única que los que reflejan las estadísticas oficiales.

La magnitud del problema causado por los rotavirus llevó a desarrollar y comercializar en 1998 en los Estados Unidos una vacuna que incluía antígenos frente a los serotipos más prevalentes y que se introdujo en el calendario de vacunaciones sistemáticas en enero de 1999, aunque en octubre de ese mismo año fue retirada por haberse relacionado con problemas de invaginación intestinal⁹. Desde 2006 se dispone de vacunas seguras que se están utilizando en Estados Unidos y en diversos países europeos¹⁰. Teniendo en cuenta que la eficiencia de un preparado vacunal depende en gran medida de los serotipos circulantes entre la población receptora del mismo, es de gran interés determinar los serotipos (G y P) de los rotavirus aislados en la comunidad.

Los astrovirus son miembros la familia de virus denominada Astroviridae. Causan GA a nivel mundial con una frecuencia que oscila entre un 2 y un 9%, aunque algunos trabajos mencionan hasta un 26%¹¹. Las gastroenteritis por astrovirus afectan principalmente a la población infantil, aunque se han asociado también con la población de más edad. Existen hasta la fecha 8 serotipos descritos, siendo el 1 el más abundante y el 7 el menos frecuente. La distribución de los serotipos es un tema de interés para el futuro desarrollo de una vacuna¹².

Se han descrito brotes en escuelas y guarderías, pero también en población adulta¹³ y en ancianos¹⁴. En Japón se produjo un brote que afectó a más de 4.700 estudiantes y profesores de diversos centros y aunque no se pudo conocer el alimento vehiculador, el estudio epidemiológico implicó claramente la comida servida a estos centros como vehículo común¹⁵. En un estudio realizado en diversos hospitales de Cataluña, la frecuencia con que se detectó astrovirus en muestras de heces pertenecientes a personas con gastroenteritis fue 4,9%¹⁶, si bien hasta el momento no se ha detectado ningún brote.

Los adenovirus son virus pertenecientes a la familia Adenoviridae de los que se han descrito 51 serotipos que se agrupan en seis subgéneros (A-F). Los adenovirus de los tipos 40 y 41 pertenecientes al subgénero F y ocasionalmente el 31, perteneciente al subgénero A, producen gastroenteritis aguda. Afectan fundamentalmente a niños menores de 2 años en los que su frecuencia como causa de GA clásicamente solo se ve superada por la de los rotavirus¹⁷. Además de la clínica típica de las GA en 21% de los casos produce también sintomatología respiratoria del tracto superior (faringitis, otitis, coriza y tos). Se han producido brotes en guarderías¹⁸ y aunque teóricamente podrían vehicularse por alimentos, hasta el momento no se han descrito brotes por este mecanismo⁷.

La frecuencia con que se identifican los adenovirus 40 y 41 como causa de gastroenteritis esporádica en la población infantil no inmunodeprimida oscila entre 0,7%⁴ y 31,5%³, aunque probablemente haya subdetección debido a que la sensibilidad de las técnicas convencionales es baja.

Los calicivirus son virus pertenecientes a la familia Caliciviridae que están considerados como la principal causa de brotes de gastroenteritis no bacteriana en individuos de todas las edades¹⁹. Los calicivirus se

separan filogenéticamente en dos géneros: los Norovirus o virus Norwalk-like que incluyen los genogrupos I y II, y los Sapovirus. Los Norovirus se asocian frecuentemente con brotes de gastroenteritis transmitidos por agua y alimentos²⁰. Se estima que el 40% de los casos de GA por virus Norwalk están vehiculados por alimentos⁴ y en algunos estudios realizados en Suecia y en algunas zonas de los Estados Unidos este agente es la primera causa de brotes de toxiinfecciones alimentarias^{21,22}, por encima de Salmonella y otros agentes bacterianos, por lo que se considera un patógeno emergente.

El lugar que ocupan los calicivirus entre los brotes investigados depende de las técnicas de laboratorio empleadas, incrementándose de forma importante la capacidad de su detección cuando se utiliza técnicas de PCR. En un estudio realizado en España²³, en 14 de 30 brotes investigados (46%) la causa fue virus Norwalk. Puesto que los virus no replican en los alimentos, la contaminación de éstos a partir de manipuladores que no respetan las normas higiénicas necesarias es clave²⁴. Las tasas de ataque que se observan en los brotes con exposición única son muy elevadas, de hasta el 70%²⁴ y los casos secundarios son frecuentes²⁵, por lo que el impacto mediático y social que tienen estos brotes es importante. La frecuencia con que se detectan calicivirus entre los casos aparentemente esporádicos de GA oscila entre 7,3%⁴ y 31%²⁶.

Los norovirus suponen hasta un 18% de todos los casos de GA en países de nuestro entorno²⁷. Las infecciones por norovirus son procesos autolimitados que suelen resolverse en 48 horas, aunque debe tenerse en cuenta que en personas con enfermedades de base, como son los hospitalizados²⁸ o las personas de edad avanzada, la clínica puede ser mucho más grave (afectación renal y cardíaca) y duradera, habiéndose descrito que diversas manifestaciones (cefalea, vértigo, anorexia o letargia) pue-

den persistir hasta 19 días²⁹ y que también son posibles las recurrencias³⁰. En personas que están en residencias geriátricas, la hospitalización por norovirus puede llegar a ser del 10,2% y la letalidad del 2%³⁰. Un estudio reciente en Inglaterra y Gales estima que cada año mueren 80 personas mayores de 65 años por esta causa³¹.

Dadas las dificultades que existen para identificar todos los casos de GA de etiología vírica, una aproximación que se acepta como método apropiado para investigar sobre la epidemiología de estos norovirus es el estudio de los brotes²⁷. El estudio de los brotes de GA, entendiendo por brote la existencia de dos o más personas que presentan una clínica similar siempre que estén relacionadas epidemiológicamente, permite, además, conocer el mecanismo de transmisión por el cual se han llegado a producir los casos, lo cual no es posible con el estudio de casos esporádicos.

Los trabajos publicados a partir del estudio de brotes de etiología vírica en diversos lugares coinciden en que la etiología más frecuente es la de norovirus³²⁻³⁴. En Cataluña, una investigación cuyos resultados se muestran en la revisión que realiza Torner³⁵ con el objetivo de conocer la incidencia y características de los brotes de GA de etiología vírica en el periodo comprendido entre Octubre del 2004 y Octubre del 2005 se investigó, además de norovirus, la presencia de rotavirus, adenovirus entéricos y astrovirus, siendo norovirus el más frecuente. No se identificó ningún brote causado por rotavirus y sólo se detectaron dos brotes, uno con adenovirus y otro con astrovirus, en concomitancia ambos con norovirus³⁴.

Los brotes por norovirus se producen con frecuencia en instituciones cerradas como residencias geriátricas, centros socio sanitarios y hospitales o semicerradas pero con gran nivel de convivencia como son las guarderías, las escuelas o los

albergues juveniles. Hasta hace pocos años se pensaba que afectaba a niños mayores de 4 años, pero la disponibilidad de técnicas diagnósticas más sensibles ha permitido conocer que en niños por debajo de esa edad la infección y la enfermedad son frecuentes³⁶. Así, Fretz et al en Suiza encuentra que el 71% de los brotes por norovirus se producen en estos ámbitos³⁷; en Estados Unidos, Blanton et al encuentran que el 39% de los brotes por norovirus se producen en este tipo de establecimientos³², el 73% en Australia³⁸ y el 83% en Holanda³⁹. El artículo de Godoy et al⁴⁰ aborda detalladamente las características de los brotes causados por norovirus que se presentaron en este tipo de instituciones.

El personal en estos centros, puede contribuir al origen y a la propagación de los brotes, habiéndose señalado que tanto en personal que presenta manifestaciones clínicas como en aquellos que están infectados asintómicamente se produce excreción del virus que puede contribuir a la propagación del brote. En el estudio que realizaron Gallimore et al⁴¹ de un brote hospitalario en el 26% del personal y en el 33% de los pacientes que eran asintomáticos se detectó excreción de norovirus.

El origen más frecuente de los brotes de GA por norovirus es el consumo de alimentos contaminados. En Estados Unidos se estima que cada año se producen 23 millones de casos de gastroenteritis por norovirus de los cuales el 40% tienen origen alimentario²⁷. En Argentina un estudio de los brotes vehiculados por alimentos ocurridos durante el año 2004 reveló norovirus como el agente etiológico más frecuente⁴². Estos hallazgos concuerdan con trabajos realizados en otros países como Chile (45%)⁴³ y Australia (20,5%)³⁸.

Una gran diversidad de alimentos puede ser vehículo para norovirus, entre los cuales tienen especial importancia las ostras y

los moluscos bivalvos, los bocadillos, las ensaladas, las frambuesas y los pasteles. Las ostras y bivalvos en general, con su sistema de filtrado concentran las partículas virales presentes en el agua y al ser consumidos se implican con frecuencia en la transmisión de virus entéricos. Dado que los norovirus son relativamente resistentes a la inactivación por calor el tratamiento con vapor de los bivalvos no elimina el riesgo de transmisión, pues sólo la cocción a temperatura superior a 90°C y mantenida como mínimo durante 1,5 minutos inactiva el virus^{27,44}. Los alimentos que han sido preparados por un manipulador infectado y no se someten a tratamiento térmico posterior (como bocadillos y ensaladas) o los alimentos que se contaminan por lavado con agua con materia fecal pueden ocasionar brotes, ya que son suficientes unas decenas de partículas para que se transmita la infección²⁷. La importancia de los manipuladores en los brotes vehiculados por alimentos está reconocida y se han descrito brotes con un número muy elevado de afectados⁴⁵. Las infecciones por norovirus pueden ser asintomáticas o con síntomas muy leves y la excreción del virus en una persona infectada puede producirse incluso antes de iniciar los síntomas²⁹ y prolongarse incluso semanas o meses después de la recuperación⁴¹. Se ha señalado recientemente que la carga viral de los individuos asintomáticos es similar a la de los individuos con síntomas, lo cual pondría de manifiesto la importancia de identificar manipuladores asintomáticos en situación de brote⁴⁶. En un estudio realizado en Japón se observó que en situación de brote el 7,8% de los manipuladores que estaban asintomáticos excretaban norovirus⁴⁷.

En la anteriormente mencionada investigación que se realizó en Cataluña³⁵ se sospechó la implicación de un manipulador en 43% de los brotes vehiculados por alimentos, aunque se pudo obtener confirmación utilizando la epidemiología molecular sólo

en un brote³⁴. La detección de norovirus en los alimentos es compleja porque se precisan grandes volúmenes de muestra y porque la baja dosis infectante requiere pruebas muy sensibles para detectar la presencia del virus. Los métodos como la microscopía electrónica o el enzoinmunoanálisis requieren al menos una concentración de 100.000-1.000.000 partículas víricas por mililitro, niveles muy superiores a las dosis infectivas de 10 unidades por gramo de alimento. Las técnicas de amplificación como la RT-PCR han demostrado ser sensibles y específicas para el diagnóstico, aunque todavía necesitan mejora en el sentido de poder cubrir la diversidad antigénica de estos virus.

Los brotes por norovirus transmitidos a través del agua son menos frecuentes que los vehiculados por alimentos, aunque se han descrito brotes por consumo de agua procedente de la red de distribución pública, pozos, fuentes, hielos comerciales y también algunos relacionados con el baño en lagos y piscinas²⁷. Actualmente, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa después de la transcripción inversa se pueden aplicar para evaluar la contaminación del agua, aunque es necesaria la concentración de grandes volúmenes de agua para poder detectar la presencia del virus. En el estudio realizado en Cataluña en los años 2004-2005 los brotes vehiculados por alimentos supusieron el 50% de todos los brotes por norovirus, mientras que los vehiculados por agua supusieron sólo el 6% (4 brotes) y en ninguno de ellos se pudo detectar la presencia de virus en el agua a pesar de haber analizado adecuadamente las muestras³⁴. Hay que tener en cuenta que, desde la perspectiva de salud pública, la detección del virus en un agua que puede haber sido el mecanismo de transmisión en un brote de GA por norovirus confirmaría la etiología del brote, pero su ausencia no la excluye, siempre que los datos epidemiológicos indiquen que el consumo del agua es la explicación más plausible del origen del

brote. Obviamente, este razonamiento cobra más fuerza cuanto mayor sea el número de afectados estudiados.

Los brotes de transmisión persona-persona suponen una proporción también importante de los brotes por norovirus, que oscila entre el 35%³² y el 81%³⁷. Probablemente estas diferencias tan marcadas se expliquen por los métodos de vigilancia utilizados y por la dificultad de identificar una fuente común en brotes en los que, tras una única exposición, se produce una proporción importante de casos secundarios que puede hacer pensar en que el único mecanismo de transmisión ha sido el de persona a persona cuando en realidad la transmisión persona a persona sería la parte correspondiente a los casos secundarios del brote. La magnitud del problema que suponen los casos secundarios, especialmente cuando los brotes se producen en instituciones cerradas o semicerradas, está poco investigada, pero algunos estudios muestran que una proporción importante del total de casos en brotes con un origen común (hasta un 13%) pueden ser casos secundarios⁴⁸. En cuanto a la estacionalidad de las infecciones por norovirus, inicialmente se había descrito una frecuencia mayor durante los meses de invierno²⁷ pero en otros estudios realizados en nuestro país⁴⁹ la distribución mensual de los brotes a lo largo de un año no mostró ningún patrón estacional claro, presentándose brotes durante todo el año aunque con una mayor frecuencia en los meses de septiembre y octubre que no resultó significativa³⁴. Sería necesario un seguimiento más prolongado en el tiempo para obtener datos más sólidos al respecto. El impacto económico atribuible a brotes de GA por norovirus en centros sanitarios e instituciones cerradas es relevante. Además, la duración de la enfermedad en personas hospitalizadas es superior³⁸, lo cual permite suponer que también se alarga el período de contagio⁵⁰. En un brote nosocomial por norovirus ocurrido en Suiza con 16 pacientes y 26 trabajadores afectados, los costes

atribuibles al brote teniendo en cuenta la pérdida de ingresos, servicios adicionales de enfermería, diagnósticos microbiológicos, pérdida de productividad de los trabajadores afectados y los gastos generados por el equipo hospitalario de control de infecciones, ascendieron a 65.190 dólares americanos⁵¹. Un estudio realizado en el Reino Unido basándose en 227 brotes nosocomiales de gastroenteritis, la mayoría de los cuales estaban causados por norovirus, estimó el coste en más de 1 millón de dólares por cada 1000 camas⁵⁰. Johnston et al estiman el coste de un brote nosocomial de gastroenteritis por norovirus en un hospital de tercer nivel con 946 camas en 657.644 dólares⁵².

Por otro lado, recientemente se han descrito en países como Canadá y Japón brotes tanto de transmisión alimentaria y de transmisión persona a persona causados por otros virus pertenecientes a la familia Caliciviridae, los sapovirus, que afectan tanto a población infantil como a población adulta^{53,54}. Sin embargo, no conocemos la frecuencia con que se producen estos brotes en nuestro medio.

Todo ello, y teniendo en cuenta que es de sumo interés para las instituciones adoptar medidas preventivas lo antes posible debido a la explosividad que pueden presentar estos brotes y a su rápida⁵², ha de servir de base para impulsar decididamente la investigación sobre la epidemiología de los brotes de etiología vírica en nuestro país desde los servicios y plataformas que trabajan en la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellido-Blasco JB, Rubert C, Salvador-Ribera MM, Silvestre-Silvestre E, Tirado-Salvador MD, Sabater-Vidal S, Buesa J, Yagüe-Muñoz A. Brotes de gastroenteritis aguda vírica en residencias de ancianos. Sistema de detección por umbral de prevalencia (SIDUP). *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 669-678.

2. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-Related Illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 607-625.
3. Bereciartu A, Bok K, Gómez J. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol* 2002; 25: 197-203.
4. Marie-Cardine A, Gourlain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E, Buffet-Janvresse C. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1170-1178.
5. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JPG, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*, 1996; 174 Supl 1: S30-S36.
6. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infections in adults. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 461-469.
7. Cliver DO, Matsui SM, Casteel M. Infections with viruses and prions. En: Rieman HP, Cliver DO, editores: *Foodborne infections and intoxications diseases*. 3ª ed. Amsterdam: Elsevier, 2006; 367-448.
8. Oyoyo BA, Subekti D, Tjaniadi P, Machpud N, Komalarini S, Setiawan B, et al. Enteropathogens associated with acute diarrhea in community and hospital patients in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 34: 139-46.
9. American Academy of Pediatrics. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2009.
10. Clark HF, Offit PA, Parashar UD, Ward RI. Rotavirus vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines* 5ª ed. Philadelphia, 2008. pp. 715-34.
11. Matsui S M, Greenberg HB. Astroviruses. En: Knipe DM, Howley PM (editors). *Fields virology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. pp. 811-824.
12. Schnagl RD, Belfrage K, Farrington R, Hutchinson K, Lewis V, Erlich J, Morey F. Incidence of human astrovirus in central Australia (1995 to 1998) and comparison of deduced serotypes detected from 1981 to 1998. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4114-4120.
13. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Outbreak of gastroenteritis in military recruits associated with serotype 3 astrovirus infection. *J Med Virol* 1997; 51: 101-106.
14. Gray JJ, Wreghitt TG, Lubitt WD, Elliot PR. An outbreak of gastroenteritis in a home for the elderly associated with astrovirus type 1 and human calicivirus. *J Med Virol* 1987; 23: 377-381.
15. Oishi I, Yamazaki K, Kimoto T, Minekawa Y, Utagawa E, Yamazaki S, et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka, Japan. *J Infect Dis* 1994; 170: 439-443.
16. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, et al. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 133-139.
17. Greenberg HB, Matsui SM. Astroviruses and caliciviruses: emerging enteric pathogens. *Infect Agents Dis* 1992; 1: 71-91.
18. Van R, Wun C, O'Ryan ML, Matson DO, Jackson L, Pickering LK. Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr* 1992; 120: 516-21.
19. Green KY. The role of human caliciviruses in epidemic gastroenteritis. *Arch Virol* 1997; 13(Supl.) 153-165.
20. Frankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, Ando T, Glass RI. Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 1998; 178:1571-1578.
21. Lindquist R, Andersson Y, Lindback T, Wegscheider M, Erikson Y, Idestrom L et al. A one-year study of foodborne illnesses in the municipality of Uppsala, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 588-92.
22. Deneen VC, Hunt JM, Paule CR, James RI, Johnson RG, Raymond MJ, Hedberg CW. The impact of foodborne calicivirus disease: the Minnesota experience. *J Infect Dis* 2000; 181 Supl 2: S281-3.
23. Buesa J, Collado B, López-Andújar P, Abumallouh R, Rodríguez Díaz J, García Díaz A et al. Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2854-2859.
24. Kassa H. An outbreak of Norwalk-like viral gastroenteritis in a frequently penalized food service operation: a case for mandatory training of food handlers in safety and hygiene. *J Environ Health* 2001; 64: 37-8.

25. Gotz H, EK Dahl K, Lindback J, de Jong B, Hedlund KO, Giesecke J. Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 622-8.
26. Roman E, Negrodo A, Dalton RM, Wilnelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of human calicivirus among Spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3857-9.
27. Green KY. Caliciviridae: The noroviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. 5ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2007. pp: 949-79.
28. Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 69-74.
29. Goller JL, Dimitriadis A, Tan A, Kelly H, Marshall JA. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *J Hosp Infect* 2004; 58: 286-91.
30. Calderon-Margalit R, Sheffer R, Halperin T, Orr N, Cohen D, Shohat T. A large-scale gastroenteritis outbreak associated with Norovirus in nursing homes. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 35-40.
31. Harris JP, Edmunds WJ, Pebody R, Brown DW, Lopman BA. Deaths from norovirus among the elderly, England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1546-52.
32. Blanton LH, Adams SM, Beard RS, Wei G, Bulens SN, Widdowson MA, et al. Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in US, 2000-04. *J Infect Dis* 2006; 193: 413-21.
33. Svraka S, Duizer E, Vennema H, de Bruin E, van der Veer B, Dorresteijn B, Koopmans M. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in The Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1389-94.
34. Domínguez A, Torner N, Ruiz L, Martínez A, Barrabeig I, Camps N, et al. Aetiology and epidemiology of viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia (Spain) in 2004-2005. *J Clin Virol* 2008; 43: 126-31.
35. Torner N. Estudio clínico-epidemiológico de los brotes de gastroenteritis víricas en Cataluña. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 659-667.
36. Matson DO. Caliciviruses. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmier-Harrison GJ, Kaplan SL editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009; pp. 2213-27.
37. Fretz R, Schmid H, Kayser U. Rapid propagation of norovirus gastroenteritis illness through multiple nursing homes following a pilgrimage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 625-7.
38. Tu ET, Nguyen T, Lee P, Bull RA, Musto J, Hansman G, et al. Norovirus GII.4 strains and outbreaks, Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1128-30.
39. Siebenga J, Vennema H, Duizer E, Koopmans MP. Gastroenteritis caused by norovirus GGI.4, The Netherlands, 1994-2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 144-6.
40. Godoy P, Domínguez A, Alvarez J, Camps N, Barrabeig I, Bartolomé R et al. Brotes por Norovirus en residencias y centros sanitarios de Cataluña. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 745-750.
41. Gallimore CI, Cubitt D, du Plessis N, Gray JJ. Asymptomatic and symptomatic excretion of noroviruses during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2271-4.
42. Gomes KA, Stupka JA, Gomez J, Parra GI. Molecular characterization of calicivirus strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Argentina. *J Med Virol* 2007; 79:1703-9.
43. Vidal R, Solari V, Mamani N, Jiang X, Vollaire J, Roessler P, et al. Caliciviruses and foodborne gastroenteritis, Chile. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1134-7.
44. Marshall DI, Dickson JS. Ensuring food safety. En: Wallace RB, Kohatsu N, editors. *Public health and Preventive Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill 2008, pp. 847-62.
45. Friedman DS, Heisey-Grove D, Argyros F, Berl E, Nsubuga J, Stiles T, et al. An outbreak of norovirus gastroenteritis associated with wedding cakes. *Epidemiol Infect*. 2005; 133: 1057-63.
46. Tu ET, Bull RA, Kim MJ, McIver CJ, Heron L, Rawlinson WD, White PA. Norovirus excretion in an aged-care setting. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2119-21.
47. Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS. Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3996-4005.
48. Götz H, de Jong B, Lindbäck J, Parmet PA, Hedlund KO, Torvén M, Ekdahl K. Epidemiologi-

- cal investigation of a food-borne gastroenteritis outbreak caused by Norwalk-like virus in 30 day-care centres. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 115-21.
49. Domínguez A, Torner N, Ruiz I, Martínez A, Alvarez J, Barrabeig I, et al. Aetiology and epidemiology of viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia (Spain) in 2004-2005. *J Clin Virol* 2008; 43: 126-131.
 50. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Hill D, Perry C, Halladay T, et al. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002-2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1827-34.
 51. Zingg W, Colombo C, Jucker T, Bossart W, Ruef C. Impact of an outbreak of norovirus infection on hospital resources. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 263-7.
 52. Johnston CP, Qiu H, Ticehurst JR, Dickson C, Rosenbaum P, Lawson P, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 534-40.
 53. Pang XL, Lee BE, Tyrrell GJ, Preiksaitis JK. Epidemiology and genotype analysis of Sapovirus associated with gastroenteritis outbreaks in Alberta, Canada: 2004-2007. *J Infect Dis* 2009; 199: 547-51.
 54. Usuku S, Kumazaki M, Kitamura K, Tochikubo O, Noguchi Y. An outbreak of food-borne gastroenteritis due to Sapovirus among Junior High School students. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61:438-41.

ORIGINAL

MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

Martí Casals (1, 2, 3), Katty Guzmán (1), Joan A. Caylà (1, 2).

- (1) Servicio de Epidemiología, Agencia de Salud Pública de Barcelona.
- (2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.
- (3) Departament de ciències bàsiques. Universitat Internacional de Catalunya.

RESUMEN

Fundamento: Las enfermedades infecciosas han tenido históricamente un gran impacto en la morbilidad y en la mortalidad, lo que seguramente propició que desde hace siglos se hicieran predicciones sobre la evolución de las epidemias. El objetivo del trabajo es identificar los modelos matemáticos más utilizados y conocer las enfermedades en que más se aplicaron.

Métodos: Se revisaron las publicaciones indexadas en el sistema *Medline* entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de agosto del 2009 y se procedió a una lectura de cada resumen, descartándose aquellos artículos que no se ajustaban al objetivo de este estudio. Se recogió el tipo de enfermedad infecciosa estudiada y de modelo matemático, la técnica estadística utilizada, el modelo de transmisión y el país del primer autor.

Resultados: Se seleccionó un total de 162 artículos de entre 617 posibles. La evolución de los artículos por años muestra una tendencia creciente a partir del año 2005. Por tipo de enfermedad, destacan las enfermedades infecciosas sin especificar, seguido de VIH-SIDA, malaria, tuberculosis, etc. Por modelos matemáticos hubo un predominio de los modelos estocásticos. Por país del primer autor, destacan los países europeos, sobretudo Gran Bretaña, y EEUU. El modelo de transmisión más utilizado ha sido el modelo SIR (21 casos/451). Del total de 58 artículos con una técnica estadística identificada se observó que en 12 (20,7%) se utilizaban los modelos "Generalized Linear Model" y 11 (19,0%) modelos de Markov.

Conclusiones: La modelización de las enfermedades transmisibles despierta un interés creciente y cabe esperar grandes innovaciones en los próximos años, sobretudo si su uso se extiende y se aplican a las enfermedades transmisibles "olvidadas" o a otros problemas de salud.

Palabras clave: Enfermedades transmisibles. Artículo de revista. Modelo matemático.

Correspondencia:
Martí Casals
Servicio de Epidemiología
Agència de Salut Pública de Barcelona
Pl Llespès, 1
08023-Barcelona
Email: mcasals@aspb.cat

ABSTRACT

Mathematical Models Used in the Study of Infectious Diseases

Background: Infectious diseases have historically had a large impact on morbidity and mortality, which probably led predictions about the evolution of epidemics have been made for centuries. The objective is to identify the most-frequently used mathematical models and the diseases to which they are applied.

Methods: Publications indexed in *Medline* between 1 January 2000 and 31 August 2009 were reviewed: each abstract was read and articles that did not comply with the objectives of the study were discarded. The type of infectious disease, the mathematical model applied, the statistical technique used, the model of transmission and the country of the first author were collected.

Results: Of 617 possible articles, 162 were finally selected. The evolution of articles by years shows a rising trend since 2005. The most-common disease types were unspecified infectious diseases, HIV-AIDS, malaria and tuberculosis. Among mathematical models there was a predominance of stochastic models. The most-common country of the first author included the European countries, especially UK and USA. The most-widely used model of transmission was the SIR model (21 cases/451). Of the 58 articles which identified a statistical technique, 12 (20.7%) used generalized linear models and 11 (19.0%) used Markov models.

Conclusions: There is growing interest in the modelling of communicable diseases and substantial innovations may be expected in forthcoming years, above all if their use is extended and applied to "forgotten" communicable diseases or other health problems.

Keywords: Communicable diseases. Journal Article [Publication Type]. Mathematical model.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han tenido históricamente un gran impacto en la morbilidad y en la mortalidad, lo que seguramente propició que desde hace siglos se hicieran predicciones sobre la evolución de las epidemias. El primer artículo identificado se debe a Bernoulli que desarrolló una fórmula en relación a la viruela que publicó en 1766, aunque 5 años antes D'Alambert había desarrollado un método que tenía en cuenta riesgos competitivos de muerte¹. Otro precursor relevante fue Farr, quien en 1840 modeló la evolución de una enfermedad que tenía el ganado vacuno y que en nuestros días ha sido aplicada a la evolución del sida².

Las áreas de la estadística que más han influenciado en la biomedicina en los últimos años han sido los modelos lineales generalizados (incluida la regresión lineal múltiple), análisis de supervivencia, análisis de datos categóricos, estadística espacial y los métodos bayesianos (en ensayos clínicos y epidemiología). Los meta-análisis también han sido de gran interés en los últimos años^{3,4}.

En 1994 sugirieron nuevos métodos estadísticos que tendrían un rol importante, como son el método "bootstrap", los métodos bayesianos, los modelos generalizados aditivos, árboles de clasificación y regresión, modelos para datos longitudinales GEE ("general estimating equations"), modelos para datos jerárquicos y redes neuronales^{4,5}.

Actualmente los nuevos avances tecnológicos en biomedicina hacen que la creación de equipos multidisciplinarios sean de vital importancia. Estos grupos pueden estar formados por clínicos, epidemiólogos, matemáticos, estadísticos, informáticos, biólogos, físicos, etc. En este sentido se ha publicado un estudio en el que se reivindica la importancia de la bioestadística en la investigación médica⁶.

El gran desarrollo adquirido por diferentes ciencias, como la epidemiología, las matemáticas, la estadística, la informática, ha propiciado que actualmente se hayan generado nuevas técnicas en procedimientos emergentes y recurrentes en el campo de la bioestadística y bioinformática (estadística espacial, redes neuronales y análisis de datos funcionales, etc) para describir la importancia de los modelos matemáticos en las enfermedades infecciosas.

El objetivo de este trabajo es identificar los modelos matemáticos más utilizados para predecir la evolución de las enfermedades transmisibles y las enfermedades en las que más frecuentemente se aplicaron.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las publicaciones indexadas en el sistema *Medline* entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de agosto del 2009, utilizando las palabras clave: "Infectious disease and Stochastic model", "Infectious disease and Deterministic model", "Mathematical and transmission and infectious disease", "Stochastic model and aids", "Deterministic model and aids", "Deterministic model and tuberculosis", "Stochastic model and tuberculosis", "Deterministic model and hepatitis", "Deterministic model and malaria", "Stochastic model and malaria", "Deterministic model meningococcal disease", "Stochastic model and meningococcal disease".

Se procedió a la lectura de cada resumen de los artículos detectados, descartándose aquéllos que no se ajustaban al objetivo de este estudio.

Se creó una base de datos que de cada artículo recogía las siguientes variables: Tipo de enfermedad infecciosa y de modelo matemático, técnica estadística utilizada, modelo de transmisión y país del primer autor. Los modelos matemáticos se clasificaron en dos grupos: estocásticos y deter-

minísticos. En los estocásticos no es posible controlar los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y, en consecuencia, no producen resultados únicos. En un modelo determinístico se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio del proceso o fenómeno y por tanto se puede predecir con exactitud sus resultados. La diferencia más importante en el ámbito de la epidemiología radica en que en el modelo determinístico un solo sujeto causa una epidemia generalizada, mientras que bajo un modelo estocástico existe la posibilidad de que la epidemia se extinga^{7,8}.

Los artículos se clasificaron también por los modelos de transmisión. En los modelos epidemiológicos se parte del supuesto de que los individuos de una población se dividen en tres grupos: individuos susceptibles (S) que son aquellos individuos que pueden contraer la enfermedad, individuos infectados (I) aquellos que poseen la enfermedad y son capaces de transmitirla, e individuos recuperados (R) que son aquellos que se han recuperado de la enfermedad. Teniendo en cuenta la dinámica de los diferentes tipos de individuos, los principales modelos de transmisión de enfermedades infecciosas son: modelos

SIS, modelos SIR y modelos SEIR. Para la mayoría de las infecciones de transmisión sexual (ITS) resulta más útil el modelo SIS en el que el individuo no queda inmunizado tras sufrir la enfermedad. En los modelos SIR los individuos infectados se vuelven inmunes a la enfermedad una vez que dejan de estarlo y pasan al estado recuperado. En los modelos SEIR los individuos tienen un periodo de latencia durante el cual no tiene capacidad de transmitir la enfermedad y, por lo tanto, el individuo se dice que está expuesto⁹.

RESULTADOS

Se identificaron 617 artículos, descartándose 455 por no estar directamente relacionados con el objetivo. También se detectaron 10 artículos repetidos, 2 de ellos repetidos 3 veces. Finalmente, se seleccionó un total de 162 artículos relacionados con el objetivo de este estudio.

La evolución de los artículos por años muestra una tendencia creciente a partir del 2005. Debe tenerse en cuenta que el estudio se cerró el 31-8-2009, lo que explica la disminución observada en este año (figura 1).

Figura 1

Evolución del número anual de artículos publicados sobre modelización de enfermedades transmisibles entre enero de 2000 y agosto de 2009

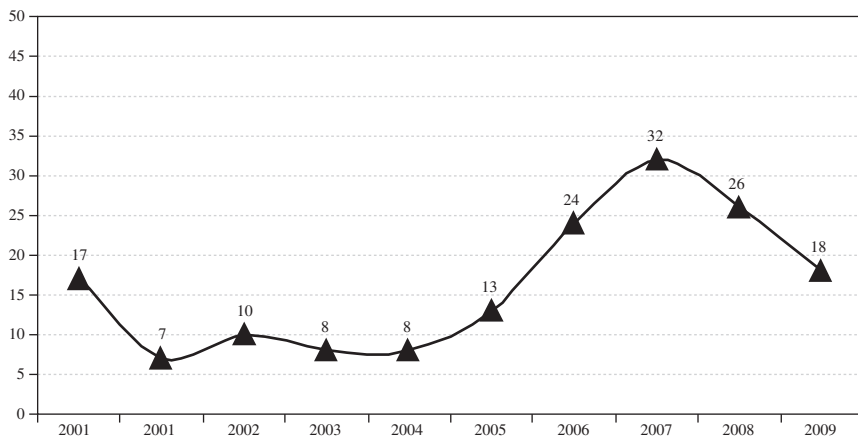
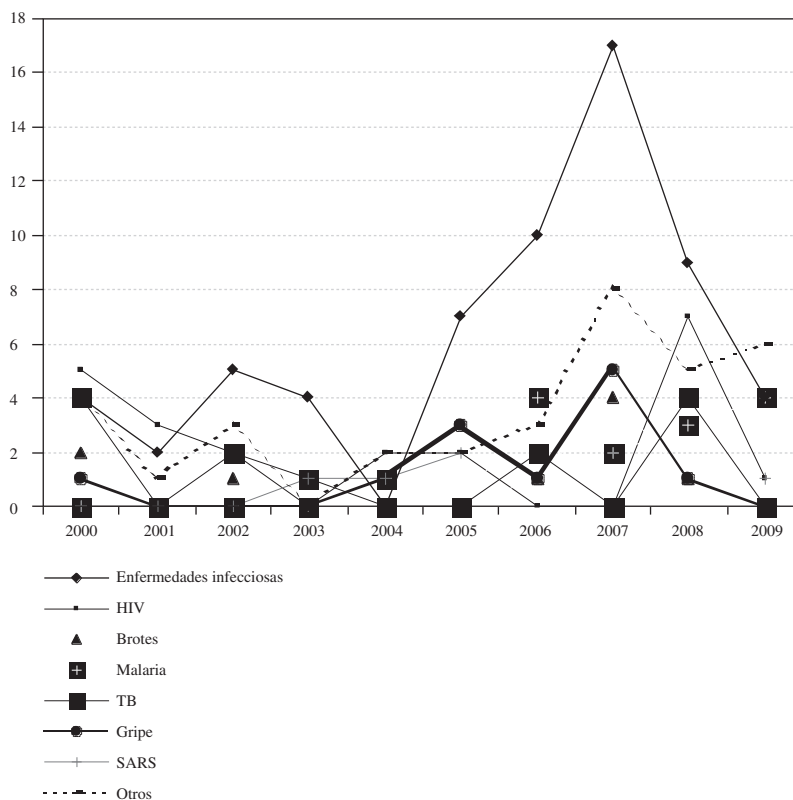


Figura 2

Evolución del número anual de artículos publicados sobre modelización de enfermedades transmisibles entre enero de 2000 y agosto de 2009 según tipo de enfermedad



En relación al tipo de enfermedad infecciosa analizada destacan las enfermedades infecciosas sin especificar, seguidas de VIH-SIDA, malaria, tuberculosis, etc, mientras que para el SARS no aparecen publicaciones a partir de 2005 (figura 2).

La distribución de los artículos según el modelo matemático empleado muestra un predominio de los modelos estocásticos con unas tendencias a lo largo del estudio bastante paralelas entre ambos tipos de modelos (figura 3).

En cuanto a la distribución de los artículos por país del primer autor se aprecia

un gran predominio de los países europeos, donde destaca Gran Bretaña, y de EEUU (figura 4). Se encontró tan sólo un artículo donde el país del primer autor era España.

El modelo de transmisión de enfermedades infecciosas más utilizado ha sido el modelo SIR (21 casos/ 45 total), seguido del modelo SIS (7casos/45 total) y otros (17/45 total) correspondían a los modelos SEIR, SI, SEIS o EIR.

Del total de 58 artículos con una técnica estadística identificada se observó que 12 (20,7%) utilizaban los modelos

Figura 3

Evolución del número anual de artículos publicados sobre modelización de enfermedades transmisibles entre enero de 2000 y agosto de 2009 según tipo de modelo matemático

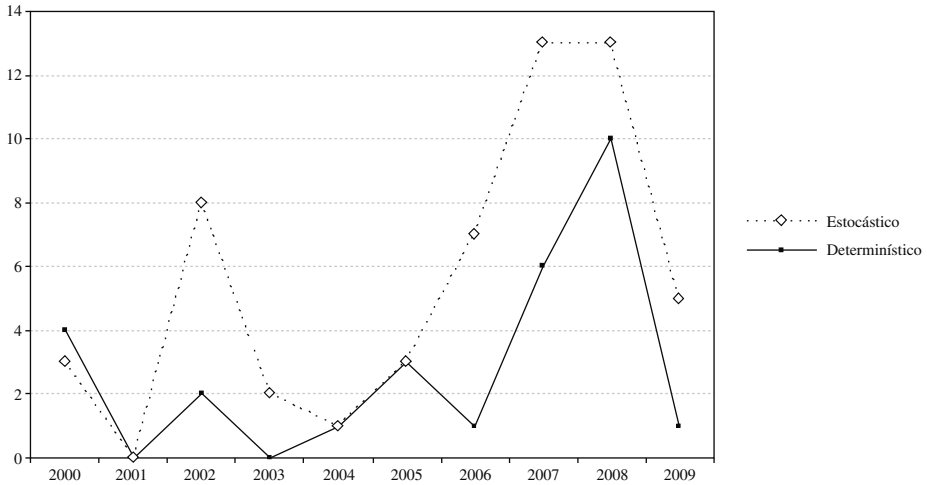
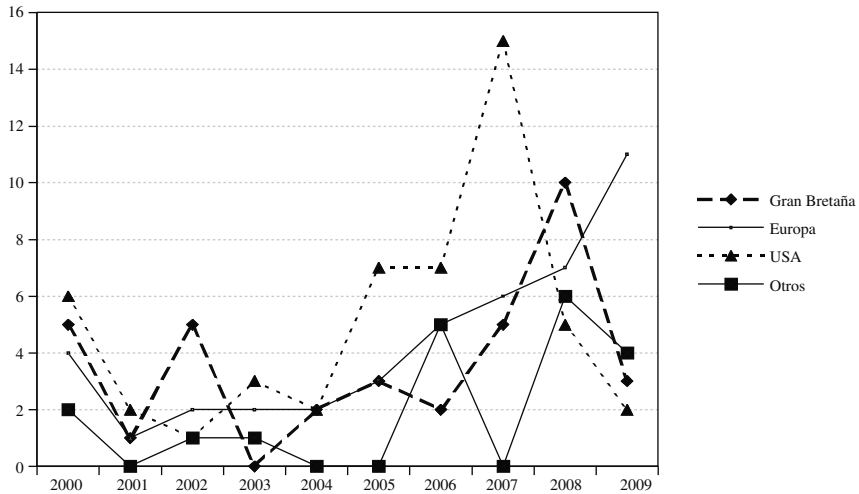


Figura 4

Evolución del número anual de artículos publicados sobre modelización de enfermedades transmisibles entre enero de 2000 y agosto de 2009 según país de los autores



“Generalized Linear Model” (GLM), 11 (19,0%) modelos de Markov, 9 (15,5%) modelos espaciales, 9 (15,5%) modelos bayesianos, 8 (13,8%) modelos de Mon-

tecarlo y 9 (15,5%) otras técnicas (series temporales, redes neuronales o “Generalized Estimating Equations” (GEE)).

DISCUSIÓN

En esta investigación se objetiva una tendencia creciente en la aplicación de los modelos matemáticos a lo largo del período de estudio. Analizando el tipo de enfermedades investigadas se aprecia también un incremento en los últimos años para el estudio de las enfermedades infecciosas sin especificar, pero también de HIV-SIDA, malaria, tuberculosis y “otras”, lo que seguramente refleja que estas técnicas son cada vez más populares y se están extendiendo a enfermedades en las que hasta ahora no se habían utilizados modelos. Justamente esta idea de probar estos modelos en enfermedades “olvidadas” ha permitido que en este número monográfico de la revista se presente también un artículo que recoge un modelo predictivo de la tuberculosis en Barcelona basado en series temporales.

Los modelos matemáticos en las enfermedades infecciosas con la finalidad de realizar predicciones constituye un desafío enorme desde hace siglos como se comenta en la introducción y que continúa en el momento actual. En las numerosas reuniones científicas que se suceden actualmente en estos días en relación a la gripe A/H1N1 es motivo de gran discusión si la tasa de ataque será del 30% o del 10%, por ejemplo, o cuál será el porcentaje de personas hospitalizadas o su letalidad. Ya se han desarrollado aplicaciones informáticas como “Flu Surge” (creada la primera versión en el año 2004) de los CDC de EEUU, y ya se están publicando los primeros trabajos sobre esta materia, algunos muy sofisticados¹⁰.

Es interesante comentar la evolución del uso de modelos matemáticos en el SARS, detectado en el 2003 y que fue eliminado muy pronto. Las primeras publicaciones son del 2003 y a partir de 2005 ya no hay más publicaciones sobre este tema, lo que denota que este tipo de investigaciones se

desarrollan rápidamente debido al posible potencial pandémico y también se publican muy pronto debido al interés inusitado que despiertan.

En relación al predominio de los modelos estocásticos, probablemente se explicaría por la frecuencia de nuevas epidemias que hace que no se conozca el comportamiento de sus parámetros y, por lo tanto, no se pueden presuponer los parámetros conocidos o ‘determinados’ en los modelos determinísticos⁹.

En cuanto al país del primer autor llama poderosamente la atención que casi todos los artículos proceden de EEUU y Europa, sobretodo de Gran Bretaña, con una escasa aportación española. En nuestro caso hemos podido apreciar la utilidad de estos modelos en temas como la enfermedad meningocócica¹¹ y en la gripe estacional. Para esta última enfermedad nos basamos en la serie de entierros observados durante años en la ciudad de Barcelona y este mismo modelo ha sido útil en las muertes por olas de calor¹². Por tanto sería de gran interés procurar que estos modelos estuvieran también al servicio de la vigilancia epidemiológica de todas nuestras CCAA y de muchos otros países.

Para diseñar los modelos de predicción apropiados para enfermedades infecciosas se ha utilizado en los últimos años modelos generales, como los modelos SIR basados en el método Montecarlo, modelos de cadenas de Markov, y modelos específicos para situaciones concretas (gaussianos para transmisión aerógena, meteorológicos, matrices de cálculo de datos retrospectivos,...). Los modelos GLM (inferencia frecuentista) eran anteriormente muy utilizados, pero en los últimos años es de más interés la utilización de modelos espaciales aplicando la inferencia bayesiana.

Entre las posibles limitaciones de este estudio debe citarse que es probable que

haya artículos no detectados por el sistema de búsqueda realizado y que muchos de los artículos descartados lo fueron tras la lectura de los resúmenes. No obstante se estima que la investigación realizada es válida para estudiar las tendencias de la utilización de modelos matemáticos en las enfermedades transmisibles, y también para conocer las enfermedades que con más frecuencia los utilizan, en qué países se realizan este tipo de estudios y qué técnicas estadísticas se utilizan.

En conclusión, los modelos matemáticos en el estudio de las enfermedades transmisibles despierta un interés creciente que aumentará todavía más con los estudios que se están realizando en torno a la nueva gripe A/H1N1, o a posibles nuevas pandemias que sin duda se registrarán en los próximos años. También cabe esperar innovaciones en los modelos matemáticos y técnicas estadísticas en la medida en que se apliquen a las enfermedades transmisibles “olvidadas” o a otros problemas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dietz K, Heesterbeek JA. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Math Biosci.* 2002; 180: 1-21.
2. Bregman DJ, Langmuir AD. Farr's law applied to AIDS projections. *JAMA.* 1990; 263 (11): 1522-5.
3. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research* (3rd edition). Blackwell; 1994.
4. Cadarso-Suárez C, González-Manteiga W. Statistics in biomedical research. *Arbor.* 2007. CLXXXIII (725): 353-361 .
5. Altman, D. G. and Goodman, s (1994): Transfer of technology from statistical journals to the biomedical literature: past trends and future predictions. *J Am Med Assoc.* 272-129.
6. Cobo E, Selva-O'Callaghan A, Ribera JM, Cardellach F, Domínguez R, Vilardell M. Statistical reviewers improve reporting in biomedical articles: a randomized trial. *PLoS ONE.* 2007; 2: e332.
7. Brauer F, et al, *Mathematical epidemiology. Mathematical biosciences subseries 1945.* Berlin: Springer; 2008. p. 408.
8. Munayco EC. Conceptos fundamentales del modelamiento epidémico. *Bol Epidemiol (Lima).* 2009; 18(27): 528-9.
9. A. Martín del Rey. *Epidemiología Matemática usando autómatas celulares sobre grafos.* Actas del CEDYA 2009, Papel 35, 2009. Disponible en: http://matematicas.uclm.es/cedya09/archive/textos/35_Martin-del-Rey-A.pdf
10. Balcan D, Hu H, Goncalves B, Bajardi P, Poletto C, Ramasco JJ, et al. Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A (H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Med.* 2009; 7: 45-50.
11. Dominguez A, Munoz P, Cardenosa, N, Martinez A, Cayla J; Meningococcal Disease Study Group. Time-series analysis of meningococcal disease in Catalonia. *Ann of Epidemiol.* 2007; 17 (9): 654-662.
12. Tobías A, de Olalla PG, Linares C, Bleda MJ, Caylà JA, Díaz J. Short-term effects of extreme hot summer temperatures on total daily mortality in Barcelona, Spain. *Int J Biometeorol.* 2009 Sep 24.

ORIGINAL

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN MASIVA: LA EXPERIENCIA DE LA HEPATITIS A EN CATALUÑA

Manuel Oviedo (1, 2, 3, 4), Pilar Muñoz (1, 4), Ángela Domínguez (1, 5), Gloria Carmona (2), Joan Batalla (1, 2), Eva Borrás (1), Josep Maria Jansà (1, 2).

- (1) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
(2) Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.
(3) Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Santiago de Compostela.
(4) Departamento de Investigación Operativa. Universidad Politécnica de Catalunya.
(5) Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

RESUMEN

Fundamento: El programa de vacunación de la hepatitis A + B en preadolescentes se introdujo en 1998 en Cataluña. Durante los siguientes años uno de los objetivos principales ha sido cuantificar la reducción en la incidencia de hepatitis A producida por el programa de vacunación.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo mediante el estadístico scan espacio-temporal para la tasa de incidencia notificada por hepatitis A en las comarcas de Cataluña desde 1992 hasta 2007. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y la autocorrelación espacial se estimó mediante el estadístico I de Moran.

Resultados: Seis de los 7 clústers espacio-temporales identificados por la metodología scan se produjeron en el período prevacunal (1992-1998) y sólo uno en el período postvacunal (1999-2007). En las 10 primeras cuadrisesemanas del período postvacunal (1999-2005) hubo un descenso significativo en de incidencia de hepatitis A en Cataluña respecto al período prevacunal (1992-1998) ($p < 0,01$).

Conclusiones. El estadístico I de Moran no mostró ningún patrón de dependencia espacial global, y sí fue útil para detectar los clústers a nivel local. Estos resultados corroboran resultados previos que atribuían la mayor parte del descenso en la incidencia de hepatitis A en Cataluña debido al efecto de la vacunación.

Palabras clave: Hepatitis A. Incidencia. Vacunación. Clúster. Agrupamiento espacio temporal.

ABSTRACT

Evaluation of Mass Vaccination Programmes: The experience of Hepatitis A in Catalonia

Background: The hepatitis A + B vaccination programme of preadolescents was introduced in 1998 in Catalonia. During the following years, one of the main objectives has been to quantify the reduction in the incidence of hepatitis A caused by the vaccination programme.

Methods: A retrospective analysis applying the space-time scan statistic to reported incidence rates of hepatitis A was carried out in the counties of Catalonia from 1992 to 2007. The relative risk (RR) was calculated and the spatial autocorrelation was estimated using Moran's I statistic.

Results: Six of the 7 space-time clusters identified by the scan statistic occurred in the pre-vaccine era (1992-1998) and only one in the post-vaccine era (1999-2007). In the first 10 four-weekly periods of the post-vaccine era (1999-2005) there was a significant reduction in the incidence of hepatitis A in Catalonia with respect to the pre-vaccine era (1992-1998) ($p < 0,01$).

Conclusions. Moran's I statistic showed no pattern of global spatial dependence and was useful in detecting local clusters. These results corroborate previous studies that attributed most of the reduction in the incidence of hepatitis A in Catalonia to the effect of vaccination.

Keywords: Hepatitis A. Incidence. Vaccination. Cluster. Scan. Space-Time Clustering.

Correspondencia:
Manuel Oviedo de la Fuente
Facultade de Matemáticas
Dpto. de Estadística e Investigación Operativa
15782 Santiago de Compostela
Correo electrónico: manuel.oviedo@usc.es

INTRODUCCIÓN

El programa de vacunación de la hepatitis A + B en preadolescentes se introdujo en 1998 en Cataluña. Durante los siguientes años uno de los objetivos principales fue cuantificar la reducción en la incidencia de hepatitis A antes y después de la vacunación¹. Domínguez et al (2008)², describe que la tasa de incidencia de hepatitis A en la población catalana descendió un 46% en los siguientes siete años después de la introducción de la vacunación comparándolos con los siete años previos (1992-1998). Por grupo de edad, la mayor disminución en la incidencia de hepatitis A (73%) ocurrió en los el grupo de 10-19 años, concluyendo que la reducción en la incidencia en los grupos de no vacunados apoya los efectos indirectos del programa de vacunación sugerido por otros autores.

El objetivo del estudio de Oviedo et al. (2008)³ fue estimar la reducción de la incidencia de la hepatitis A debido al programa de vacunación universal en Cataluña, teniendo en cuenta los cambios en la población y para hacer un modelo de previsión de futuros casos. En dicho trabajo se estimó que la incidencia en el grupo de 12 a 18 años descendió un 84% entre el periodo prevacunado y postvacunal logrando de diferenciar la reducción natural de la incidencia de hepatitis A de la producida por el programa de vacunación.

En Cataluña se llevan más de dos décadas realizando estudios de seroprevalencia⁴. Estos estudios posibilitaron la estimación de la subnotificación de hepatitis A en Cataluña por grupos de edad. La subnotificación de las infecciones clínicas de hepatitis A en Cataluña⁵ fue de 4,1, resultado muy similar a la estimada en los EEUU⁶, que fue de 4,3. Mientras el total infecciones de hepatitis A la subnotificación en Cataluña fue menor que la de los EEUU, 6,3 y 10,4 respectivamente.

En la actualidad, creemos necesario una evaluación del impacto del programa de vacunación teniendo en cuenta la distribución territorial de los casos y su evolución a lo largo del tiempo.

El objetivo del este trabajo ha sido conocer la distribución de los casos antes y después del programa de vacunación y detectar y comparar los clústers geográficos asociados a la incidencia de hepatitis A en Cataluña.

La distribución espacio-temporal de las enfermedades y, en particular, el análisis de clusters es un tema de interés actual en epidemiología, dada la importancia de identificar áreas de alto riesgo o de detectar precozmente la existencia de brotes emergentes.

En este trabajo se discuten algunas de las metodologías estadísticas utilizadas para la detección rápida de brotes dentro de un sistema de la vigilancia espacio-temporal, cuando la incidencia de la enfermedad se recoge periódicamente de forma agregada para cada unidad espacial o región. Un conjunto de datos agregados de esta forma va a garantizar la confidencialidad de los mismos y va a permitir una fácil comparación, tanto a nivel temporal, entre los diferentes años, como espacial, entre las diferentes regiones consideradas.

Se pueden diferenciar dos tipos de enfoques para detectar un brote:

1. Detección retrospectiva del brote (o clúster): Muchos autores^{7,8} utilizan análisis retrospectivos para identificar la heterogeneidad espacial del riesgo de una enfermedad o búsqueda de clusters. Se llevan a cabo los análisis retrospectivos para el conjunto total de los datos que intentan decidir la presencia o ausencia de un brote basándose en casos pasados.

2. Detección prospectiva del brote⁹: los nuevos casos aumentan regularmente los

registros de los servicios de Salud Pública, y es importante reanalizarlos para ver si un riesgo espacial puede aparecer de forma repentina y si es el caso, activar la señal de alarma.

Son muchos los métodos de análisis de datos espaciales utilizados para predecir un posible brote, que dependen mucho del tipo del conjunto de datos, no existiendo en la literatura en la actualidad un método estándar que los aglutine. En este trabajo se realiza una detección retrospectiva de clústers para estudiar la distribución anual de los casos de hepatitis A en las comarcas de Cataluña.

Para analizar el impacto de una enfermedad sobre la población de una determinada región a lo largo de tiempo, es recomendable empezar realizando un análisis exploratorio de los datos, que permitirá conocer la distribución espacial de la enfermedad, es decir, si hay más riesgo en unas zonas que en otras.

Existen varios estadísticos que permiten medir la asociación espacial entre diferentes regiones: I de Moran, C de Geary, Γ de Mantel o G(d) de Getis y Ord (Chasco, 2003)¹⁰. Anselin (1995)¹¹ propone un conjunto de indicadores locales de asociación espacial (LISA) capaces de detectar agrupamientos espaciales locales significativos y la presencia de valores atípicos. El más extendido en la literatura, como medida global de autocorrelación espacial, es el estadístico I de Moran ya que puede ser utilizado como test de significación espacial, aunque tal como sugiere Banerjee et al. (2004)¹² usaremos el estadístico I de Moran únicamente como medida exploratoria de asociación espacial.

En la literatura científica uno de los métodos más aplicados en epidemiología para detectar clústers es la metodología scan. Los métodos scan se pueden agrupar en dos tipos diferenciados de enfoques:

scan espacio-temporal frecuentista⁹, y scan espacio-temporal bayesiano¹³. El estadístico scan se define a partir del número de casos observados en un cilindro de tamaño variable que escanea la región del estudio; la base del cilindro representa el espacio y la altura el tiempo. Esta metodología persigue detectar rápidamente clusters y permite realizarlo de manera espacio-temporal y ha sido ampliamente utilizada en la literatura para detectar clusters de forma espacial o espacio-temporal, tanto por su uso retrospectivo como prospectivo.

Existen diferentes programas de libre distribución que permiten y facilitan el uso de estos métodos: CLUSTER 3.1, desarrollado por el CDC (Centres for Disease Control), StatScan¹⁴ (<http://www.satscan.org>), FlexScan¹⁵, o Autolab (<http://www.autonlab.org>).

En 1998 se propusieron los métodos retrospectivos scan espacio-temporales⁸, diseñados para probar si una enfermedad se distribuye aleatoriamente durante espacio y tiempo en una región geográfica predefinida durante un período de tiempo predeterminado. No es hasta el año 2001⁹ cuando se ponen las bases para la detección precoz de brotes mediante el estadístico Scan espacio-temporal.

El estadístico Scan espacio-tiempo permutado¹⁶ se utiliza cuando sólo se dispone del conteo de los datos, es decir, cuando no se dispone de información de los casos esperados o población en riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se compararon las tasas de incidencia notificadas de hepatitis A por cuadrismanas en Cataluña entre el periodo prevacunal (1992-1998) y postvacunal (1999-2005) mediante la comparación de proporciones.

Se realizó un análisis espacial retrospectivo mediante el estadístico I de Moran para la tasa de incidencia notificada de hepatitis A en las comarcas de Cataluña en el 1992.

El estadístico de autocorrelación I de Moran se define como:

$$I = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (c_i - \bar{c}_i) (c_j - \bar{c})}{\left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} \right) \sum_{k=1}^n (c_k - \bar{c})^2 / n}$$

c_i : incidencia de hepatitis A en la comarca i .

\bar{c} : es la media de la variable c_i ; incidencia media en Cataluña.

n : número de observaciones; 41 comarcas.

w_{ij} : matriz de pesos espaciales, puede estar definida en función de la distancia o por vecindad.

Un ejemplo de la matriz de pesos definida por vecindad es:

$$w_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si } i, j \text{ son adyacentes} \\ 0 & \text{si } i, j \text{ no son adyacentes} \end{cases}$$

Existen cuatro posibilidades de autocorrelación espacial, 1) alto-alto, cuando una región y sus vecindades presentan elevadas tasas, 2) bajo-bajo, cuando una region y sus vecindades presentan bajas tasas 3) alto-bajo, una región presenta una tasa mucho mayor que sus vecindades, podría tratarse de un dato atípico y 4) bajo-alto, una región presenta una tasa mucho menor que sus vecindades.

Método Scan espacio temporal. Se realizó un análisis retrospectivo mediante el estadístico scan espacio-temporal para la

tasa de incidencia notificada de hepatitis A en las comarcas de Cataluña desde 1992 hasta 2007 (n=4314) y se calcularon los riesgos relativos (RR).

El método Scan puede detectar clústers espaciales sin tener en cuenta algunos límites geográficos predefinidos. Los métodos implementados por Kulldorff pueden ser utilizados mediante el programa StaTScan de libre distribución (www.statscan.org)

La región de estudio está compuesta por un conjunto de localizaciones s_i . Sea C_{st} número de casos en la localización s al tiempo t y C y B número total de casos observados y esperados respectivamente. El número de casos observados y esperados dentro del cilindro z serán:

$$c_z = \sum_{s,t \in z} c_{st} \quad b_z = \sum_{s,t \in z} b_{st}$$

El riesgo relativo se define como:

$$q_i = \frac{c_j / pop_j}{(C_k - c) / \sum_{i=j}^n pop_i}$$

donde b_i es el número esperados de casos en la unidad i y pop_i es la población en la unidad i .

Si asumimos que el número de casos en la región i se distribuye según una distribución de Poisson:

$$c_i \sim Pois(q_i b_i).$$

El test de hipótesis es:

H_0 : No hay clústers. $q_i = q$ en cualquier lugar.	$H_1(S)$. Existe un clúster en la región S . $q_i = q_m$ en la región S , $q_i = q_{out}$ fuera de S . $q_m > q_{out}$
---	--

El estudio incluyó la incidencia de la enfermedad por comarca y año de notificación de la enfermedad y la población de Cataluña, que se obtuvo de IdesCat¹⁷.

El análisis estadístico se ha realizado usando el paquete estadístico *R*, versión 2.9.1 (<http://cran.r-project.org>). La significación estadística fue establecida asumiendo un error $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestra la distribución temporal de la incidencia de hepatitis A por cuadrisesmana en Cataluña. Durante el periodo prevacunal (1992-1998) la incidencia fue elevada de la cuadrisesmana 2 hasta la 5 (tasa > 7 x 100.000 pers-año), después la incidencia descendió hasta la cuadrisesmana 9 (tasa < 2). En las cuadrisesmanas 10 y 11 se observó otro

pico de incidencia, aunque de menor magnitud que el primero (tasa $\approx 5 \times 10^{-5}$ pers-año).

En el periodo postvacunal (1999-2005) la incidencia fue menor de $5 \times 100 \times 10^{-5}$ pers-año, y descendió significativamente en las 10 primeras cuadrisesmanas respecto al periodo prevacunal (tabla 1). La incidencia más elevada se observó en las cuadrisesmanas 11 y 12 (tasa $\approx 4,5 \times 10^{-5}$ pers-año).

Se estudió la distribución espacial de la incidencia de hepatitis A en las comarcas de Cataluña durante el año 1992 mediante el método I de Moran. El estadístico espacial detectó 2 clústers activos (figura 2) indicando que las tasas de incidencia de hepatitis A en dichas comarcas fueron elevadas entre sí y mayores respecto al resto de comarcas; clúster 1: comarcas del Baix Ebre, Montsià y Terra Alta y clúster 2: Alt Camp y la Conca de Barbarà.

Figura 1

Distribución cuadrisesmanal de la tasa de incidencia de hepatitis A en Cataluña

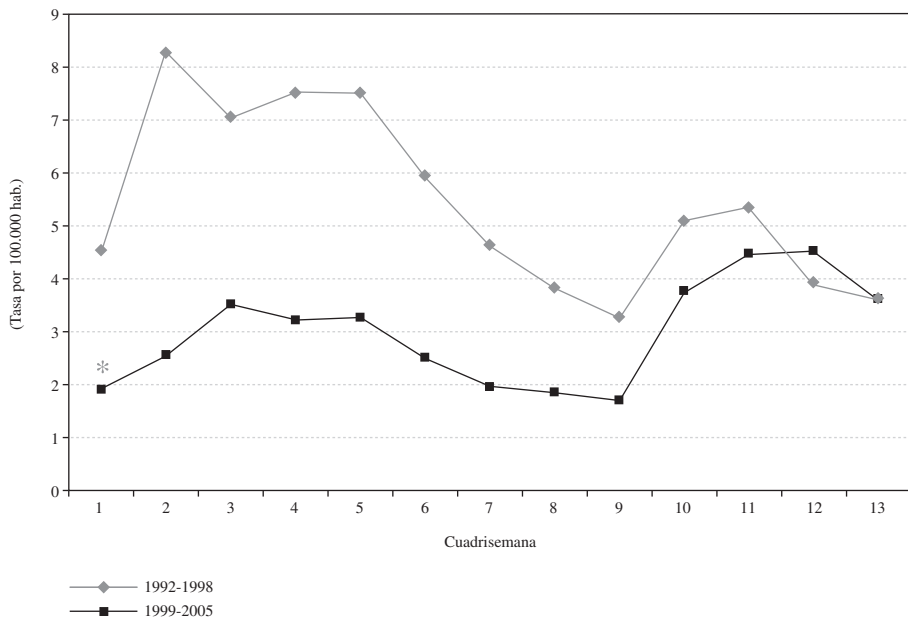


Tabla 1
Tasa de incidencia de hepatitis A
en Cataluña por cuadrisesmana

Cuadrisesmana	1992-1998	1999-2005	p-valor
1	4,52	1,92	<0,001
2	8,28	2,53	<0,001
3	7,04	3,51	<0,001
4	7,53	3,22	<0,001
5	7,50	3,28	<0,001
6	5,90	2,50	<0,001
7	4,62	1,95	<0,001
8	3,83	1,85	<0,001
9	3,25	1,69	<0,001
10	5,10	3,74	0,009
11	5,34	4,46	0,108
12	3,89	4,52	0,254
13	3,62	3,60	0,968
Total	5,42	2,99	<0,001

En el periodo 1992-1998 se observaron 6 comarcas con tasas elevadas (tasa $>10 \times 10^{-5}$ pers-año), y sólo una comarca en 1999-2005. En 32 (de 41) comarcas ha descendido la incidencia de hepatitis A, y en 13 el descenso fue mayor a 5 unidades. La incidencia en el periodo postvacunal aumentó respecto al periodo prevacunal en 7 comarcas, pero sólo en 1 comarca subió en más de 5 unidades, tabla 2.

El estadístico scan espacio-temporal aplicado al periodo 1992-2007 detectó 7 clústers. En el periodo 1992-1998 se observó 6 clústers que se localizaron en 18 de las 41 comarcas, y sólo un clúster en el periodo 1999-2007 que se localizó en una única comarca durante un único año.

Figura 2

Comarcas con autocorrelación espacial positiva, Hepatitis A, Cataluña 1992.



Tabla 2

Distribución comarcal de la tasa de incidencia de hepatitis A en Cataluña antes y después del inicio del programa de vacunación

Comarca	Tasa 1992-1998	Tasa 1999-2005
01 - Alt Camp	12,8	0,77
02 - Alt Empordà	8,41	6,02
03 - Alt Penedès	5,04	3,58
04 - Alt Urgell	9,81	1,44
05 - Alta Ribagorça	0	0
06 - Anoia	7,07	1,93
07 - Bages	2,7	2,24
08 - Baix Camp	2,57	3
09 - Baix Ebre	25,11	3,72
10 - Baix Empordà	8,01	4,71
11 - Baix Llobregat	3,76	2,39
12 - Baix Penedès	5,76	5,67
13 - Barcelonès	6,25	4,26
14 - Berguedà	2,57	2,22
15 - Cerdanya	2,18	0
16 - Conca de Barberà	7,02	0,75
17 - Garraf	6,03	2,53
18 - Garrigues	2,95	0,74
19 - Garrotxa	9,43	3,5
20 - Gironès	14,93	3,06
21 - Maresme	4,25	1,99
22 - Montsià	14,73	5,06
23 - Noguera	10,67	0,4
24 - Osona	4,08	1,5
25 - Pallars Jussà	1,13	1,15
26 - Pallars Sobirà	0	2,25
27 - Pla d'Urgell	1,96	0,93
28 - Pla de l'Estany	3,58	1,1
29 - Priorat	1,54	3,06
30 - Ribera d'Ebre	8,83	1,92
31 - Ripollès	3,75	4,92
32 - Segarra	5,67	0
33 - Segrià	5,98	0,58
34 - Selva	6,85	3,51
35 - Solsonès	0	0
36 - Tarragonès	5,98	1,35
37 - Terra Alta	11,29	1,16
38 - Urgell	0,47	2,67
39 - Val D'Aran	4,02	10,42
40 - Vallès Occidental	2,38	2,36
41 - Vallès Oriental	2,39	1,56
Total general	5,54	3,03

El primer clúster correspondió a la comarca del Baix Ebre, Montsià y Terra Alta y estuvo activo desde el inicio del estudio, 1992

hasta 1998 con una tasa anual de $19,5 \times 10^{-5}$ pers-año (RR: 4,8, p-valor < 0,001). En el 1993 hasta 1998 se detectó otro clúster en el

Figura 3

Distribución espacio-temporal de los clústers de hepatitis A detectados por método Scan en Cataluña, 1992-2006

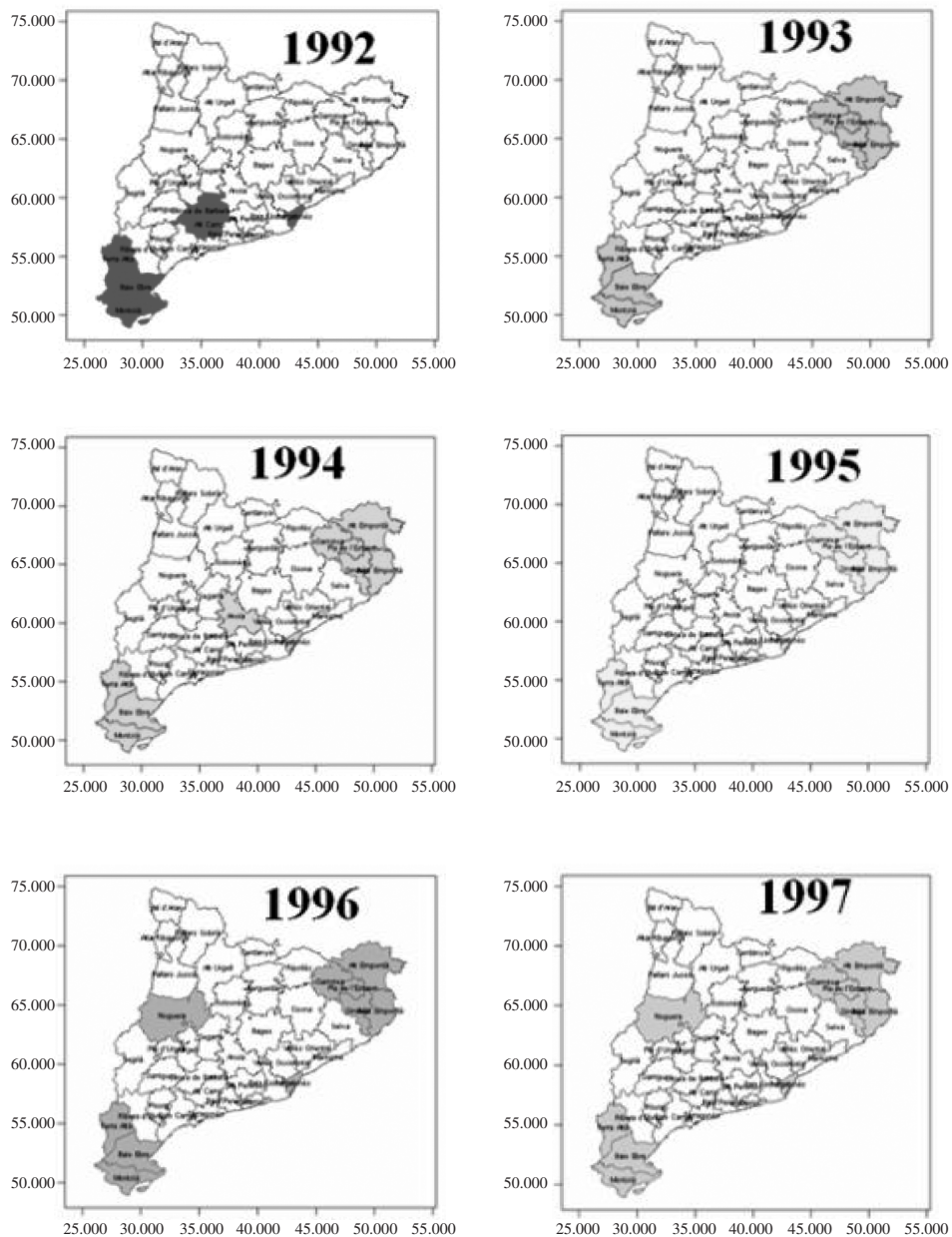


Figura 3 (continuación)

Distribución espacio-temporal de los clústers de hepatitis A detectados por método Scan en Cataluña, 1992-2006

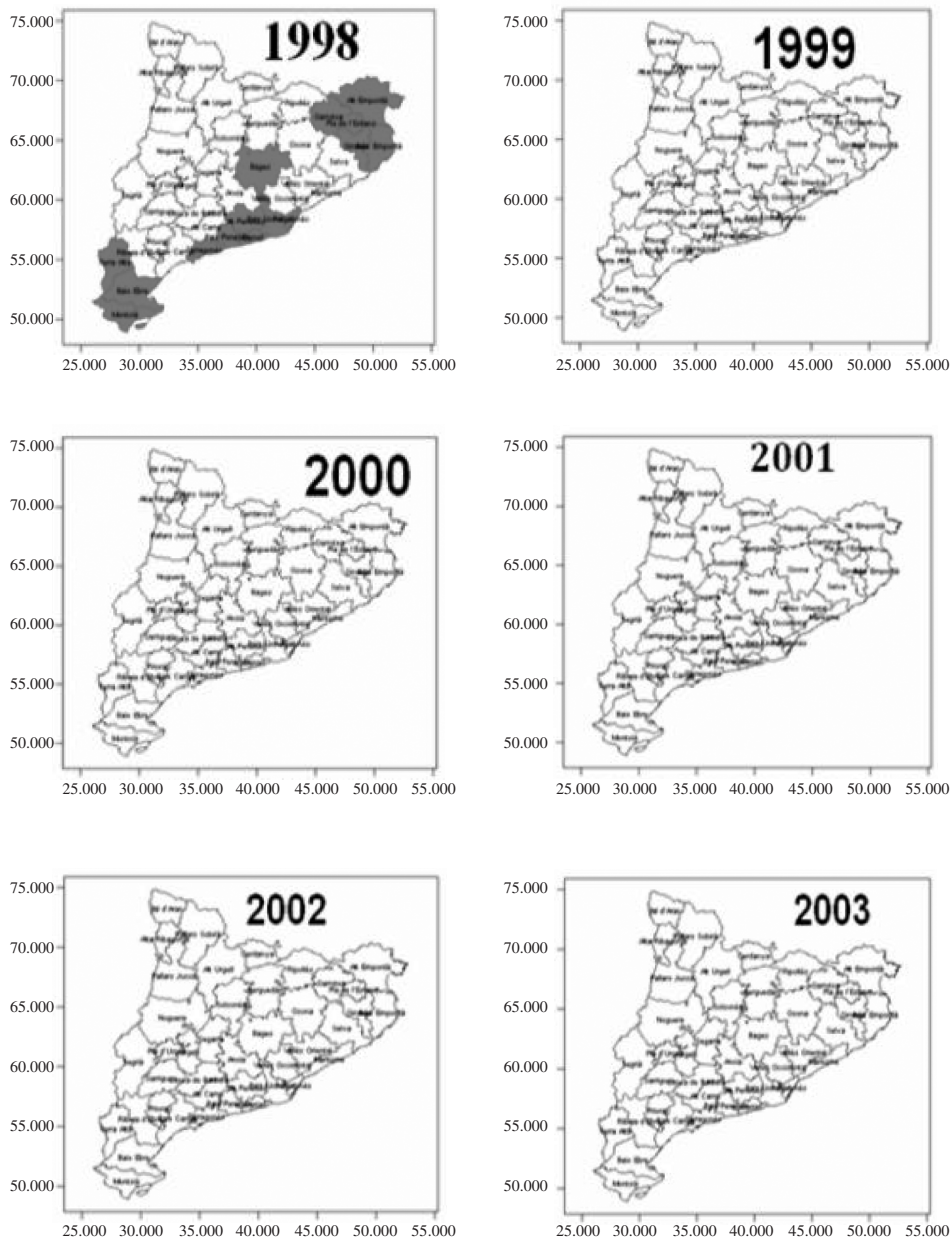


Figura 3 (continuación)

Distribución espacio-temporal de los clústers de hepatitis A detectados por método Scan en Cataluña, 1992-2006

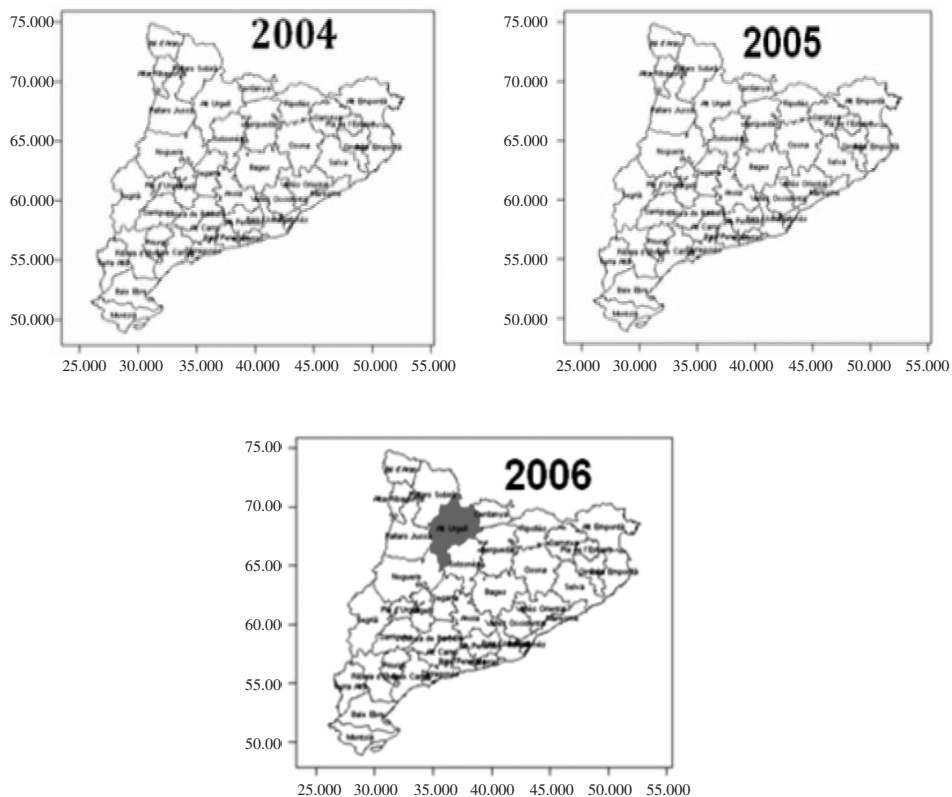


Tabla 3

Clústers de hepatitis A detectados por el método Scan espacio-temporal en Cataluña, 1992-2007

Cluster	Comarcas	Año Inicio	Año Fin	Casos Observados	Casos Esperados	RR	p
1	BaixEbre, Montsià, TerraAlta	1992	1998	183	39	4,84	<0,001
2	Alt Empordà, Pla de l'Estany, Baix Empordà, Gironès, Garrotxa, Selva	1993	1998	309	127	2,54	<0,001
3	Barcelonès	1992	1998	1079	733	1,63	<0,001
4	AltUrgell	2006	2006	21	1	23,81	<0,001
5	Conca de Barberà, Alt Camp	1992	1992	24	2	11,09	<0,001
6	Anoia	1994	1994	26	3	7,34	<0,001
7	Garraf, Alt Penedès, Baix Penedès, Baix Llobregat, Tarragonès	1998	1998	100	44,20	2,29	<0,001

Alt Empordà, el Baix Empordà y el Pla de l'Estany con una tasa de $10,1 \times 10^{-5}$ pers-año (RR=2,5; p-valor<0,001). El tercer clúster

corresponde al Barcelonès y fue activo también desde 1992-1998 con una tasa de $6,1 \times 10^{-5}$ pers-año (RR=1,6; p-valor<0,001).

Otros 4 clústers fueron activos tal como se muestra en la tabla 3.

DISCUSIÓN

El estadístico I de Moran identificó las zonas con tasas elevadas, pero no el clúster de la comarca del Barcelonès donde la incidencia fue ligeramente superior a lo largo de todo el periodo prevacunado (1992-1998) a la incidencia media notificada en Cataluña. Por ello, el uso del estadístico I de Moran es apropiado sólo para describir procesos espaciales, mientras para el análisis estadístico de procesos espacio-temporales se recomienda usar el método scan.

Durante el periodo prevacunado 1992-1998 hubieron 6 clústers, mientras durante un periodo igual de años después del inicio de la vacunación: 1999-2005 no hubo ningún clúster activo. No fue hasta el 2006, donde el estadístico scan detectó un clúster en el Alt Urgell asociado a un brote en una guardería¹⁸ y en 2007 no hubo ningún clúster activo.

La distribución comarcal de los casos de hepatitis A fue muy heterogénea durante el periodo prevacunado. Después del inicio del programa de vacunación, la reducción de la incidencia fue especialmente notable en las comarcas con mayor incidencia, similar a lo que pasó en los Estados Unidos, donde la incidencia bajó especialmente en los estados en los que se recomendó la vacunación y con tasas elevadas.¹⁹

Los modelos jerárquicos espacio-temporales descritos por Vidal Rodeiro et al., (2006)²⁰ se presentan como alternativa al método scan para analizar si la incidencia de la enfermedad con covariables. Estos modelos son apropiados para analizar observaciones que muestran una señal contaminada por el ruido tal que permiten aislar la señal del ruido y detectar la posible autocorrelación espacio-temporal, para

ello asumen que hay un proceso autocorrelacionado para el número esperado de casos.

La estimación temporal de los casos puede mejorarse aplicando los modelos de cambio de nivel²⁰, utilizados en Alemania para conocer la evolución temporal de la incidencia de hepatitis A. Los modelos de cambio de nivel son utilizados para la detección de brotes en la vigilancia de Salud Pública, debido a su habilidad de diferenciar entre el componente endémico y epidémico de una enfermedad, es decir, presentan un modelo que permite predecir cuando un patrón deja de ser regular y aparecen las irregularidades y/o clusters que puedan indicar la aparición de un nuevo brote. Estos modelos ajustan el componente endémico de una enfermedad mediante modelos que incluyen la estimación de componentes espaciales, de tendencia y/o estacionales. El componente epidémico se estima mediante modelos autoregresivos a partir de observaciones pasadas.

En Oviedo et al. (2008)³ se ajustaron modelos lineales generalizados (GLM) con distribución de Poisson o Binomial Negativa. Estos modelos pueden llegar a producir problemas en la estimación de los coeficientes si la incidencia de casos en algunos grupos es baja o nula. Esta es una posible limitación también aparece en los estudios espacio-temporales y puede solucionarse, agregando niveles de algunas variables, a costa de perder poder de explicación en los modelos.

Otra alternativa para el análisis de series de conteos (count data) espacio-temporales con incidencia baja o nula sería redefinir el estadístico Scan espacio-temporal para que permita la estimación de exceso de ceros. Es decir, asociar al estadístico Scan espacio-temporal a modelos con exceso de ceros: modelo ZIP²¹ con distribución de Poisson o el modelo ZIBN con distribución Binomial Negativa.

Otro posible uso del estadístico scan espacio-temporal, sería adaptarlo a los modelos aditivos generalizados (modelos GAM). El modelo GAM es una alternativa a los modelos GLM como se ha visto en Oviedo et al.(2008) ya que permite la estimación de tendencias no lineales de variables continuas. Permite ver, si ocurrese, el cambio no lineal en las estimaciones de los coeficientes de las covariables ajustadas.

Cada vez, se hace más importante la elección del modelo estadístico a utilizar en función de la información disponible. Por ejemplo, los modelos dinámicos de enfermedades infecciosas; modelo SEIR²² (Susceptible-expuesto-infectivo-recuperado) requieren observar todo el proceso de infección, incluido el tiempo de infección, su duración y el número de personas susceptibles, y esta información sólo está disponible en casos muy especiales.

Los modelos SEIR hacen uso de ecuaciones diferenciales para modelar el mecanismo de infección de la enfermedad, asumiendo que una persona puede estar en uno de estos estados: susceptible (S), expuesto (E), infeccioso durante un tiempo o infectado(I) y recuperado (R). Si además le añadimos información relevante de otras covariables como: edad, género, estado vacunal, localización del caso, país de origen, etc., los modelos aumentan enormemente de complejidad complicando la estimación o impidiendo el análisis.

El descenso generalizado durante el periodo postvacunal de la incidencia en las comarcas con tasas más elevadas muestra que en el 2007 existe un patrón espacial mucho más homogéneo, con tasas más parecidas en todas las comarcas de Cataluña. Esto permite la detección de clústers asociados a brotes, como ha ocurrido en el 2006 y también permite corroborar desde el punto de vista espacio-tem-

poral resultados previos en los que se atribuían la mayor parte del descenso en la incidencia de hepatitis A en Cataluña al efecto de la vacunación iniciada a finales de 1998.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dominguez A, Salleras L, Carmona G, Batalla J. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine* 2003; 21: 698-701.
2. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Salleras L, Plasència A. Impact and effectiveness of a hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine* 2008; 26: 1737-41.
3. Oviedo M, Muñoz MP, Domínguez A, Borrás E, Carmona G A statistical model to estimate the impact of a hepatitis A vaccination programme. *Vaccine* 26 (2008) 6157-6164.
4. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A, et al. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112: 406-408.
5. Oviedo M, Muñoz MP, Domínguez A, Carmona G. Estimated incidence of hepatitis A virus infection in Catalonia. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 812-9.
6. Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infection in the United States: Model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics*. 2002; 109: 839-845.
7. Vidal Rodeiro CL y Lawson AB. Monitoring changes in Spatio-temporal maps of Disease. *Biometrical Journal* 48 (2006) 3, 463-480.
8. Kulldorff M, Athas W, Feuer E, Miller B, Key C. Evaluating cluster alarms: A space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos. *American Journal of Public Health*, 88: 1377-1380, 1998.
9. Kulldorff M. Prospective time-periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *Journal of the Royal Statistical Society, A164*: 61-72, 2001.
10. Chasco MC. Econometría espacial aplicada a la predicción-extrapolación de datos microterritoriales. Tesis doctoral. 2003.

11. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. *Geographical Analysis*, vol. 27(2), pp. 93-115, 1995.
12. Banerjee S, Carlin B y Gelfand A. *Hierarchical Modeling and Analysis for Spatial Data*. Monographs on Statistics and Applied Probability 101 Chapman & Hall/CRC, 2004.
13. Neill D.B, Moore A, and Cooper G.F. A Bayesian spatial scan statistic. In *Advances in Neural Information Processing Systems* 18, pages 1003-1010, 2006.
14. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods*, 26:1481-1496, 1997.
15. Tango T y Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *International Journal of Health Geographics*, 4: 11, 2005.
16. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção RM, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for the early detection of disease outbreaks. *PLoS Medicine*, 2: 216-224, 2005.
17. Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). *Informació territorial: Banc d'estadístiques de municipis i comarques*. Idescat 2007. <http://www.idescat.net/cat/poblacio/poblestructura.html>.
18. BEC Volum XXVIII, Octubre 2007. Número extraordinari. Brots epidèmics declarats a Catalunya.
19. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. *MMWR* 2006; 55(RR-7): 1-23.
20. Held L, Hofmann M, Höhle M, Schmid V (2006) A two component model for counts of infectious diseases. *Biostatistics* 7: 422-437.
21. Agarwal D, Gelfand A and Citron-Pousty S. Zero-inflated models with application to spatial count data. *Environmental and Ecological Statistical* 9, 341-55, 2002.
22. Juan Z, Jzanquan L, Zhien M. Global dynamics of an seir epidemic model with immigration of different compartments. *Acta Mathematica Scientia* 2006, 26B(3): 551-567.

ORIGINAL

EPIDEMIOLOGÍA DE LA VARICELA EN ESPAÑA
EN LOS PERÍODOS PRE Y POST VACUNACIÓN

Isabel Peña-Rey (1, 2), María Victoria Martínez de Aragón (1, 2), Ana Villaverde Hueso (3),
Monserrat Terres Arellano (1), Enrique Alcalde Cabero (1) y Berta Suárez Rodríguez (1).

(1) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

(2) Ciber de Epidemiología y Salud Pública.

(3) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III.

RESUMEN

Fundamento: El virus varicela zoster puede causar dos enfermedades, la varicela y el herpes zóster. La vacuna frente a la varicela se incorporó en España en 2005 para personas susceptibles de entre 10 y 14 años. En 2007 se aprobó una propuesta de vigilancia de la varicela y herpes zóster que permitiera detectar posibles cambios en los patrones de distribución por edad, en la gravedad y complicaciones. El objetivo de este trabajo es conocer la carga de enfermedad por varicela antes y después de la vacunación.

Método: Se analizaron los datos agregados (casos e incidencia) de varicela y herpes zóster en España en el sistema CMBD para 1997-2003 y 2005-2007, así como la mortalidad por esta enfermedad a nivel nacional para el período 1999-2006.

Resultados: El 88,1% de los casos de varicela se da en personas menores de 15 años. En el CMBD se registró un promedio anual de 1.311 ingresos. No se observaron cambios significativos en la distribución por edad, sexo ni complicaciones durante los ingresos en ninguno de los períodos estudiados. El 32-36% anual ingresó por un motivo diferente a varicela. La mortalidad osciló entre 4 y 14 individuos/año, el 80% mayores de 14 años. El 64% de los casos notificados de herpes zóster fueron mayores de 50 años. La tasa media anual de ingresos por fue de 2,5 por 100.000 habitantes sin diferencias por sexo. La tasa media anual de defunciones fue 0,31 por millón de habitantes.

Conclusiones: En España la varicela tuvo una disminución generalizada durante 2005-2007, pero es difícil valorar el impacto de la vacunación por la falta de cifras de cobertura vacunal y porque este período coincide con el inmediato a la última onda epidémica, cuyo máximo se registró en 2004.

Palabras clave: Varicela. Herpes zoster. Incidencia. Morbilidad. Mortalidad. impacto vacuna.

ABSTRACT

Epidemiology of Varicella in Spain
Pre-and Post-vaccination Periods

Background. Varicella virus can cause two different diseases: chickenpox and herpes zoster. In 2005 varicella vaccine has been introduced in the Spanish national vaccination schedule for 10-14 years old non-immune people, in order to reduce the severity of the disease. In 2007 a new surveillance protocol with aggregate data for chickenpox and herpes zoster was approved in order to detect any change in age distribution, severity and complications of the chickenpox and herpes zoster cases. The aim of this study is to know the burden of diseases (in the last ten years).

Methods. Number of cases, hospitalization and incidence for chickenpox and herpes zoster were studied for two periods 1997-2003 and 2005-2007. Analysis for 1996-2007 fatal cases was done too. We decided to remove year 2004 because the extremely high chickenpox incidence registered. Sources of data: RENAVE (Spanish Surveillance Network), Spanish hospital surveillance system (CMBD), and mortality registries.

Results. Chickenpox incidence decreased since 2005, but an increasing trend was detected in hospitalisation with an average of 1,311 hospitalizations every year. For the 32%-36% of hospitalized cases, the main diagnosis was not chickenpox. 4-14 deaths per year have been detected; 80% of them were older than 14 years. Annual rate of herpes zoster hospitalization was 2.5 per 100,000 inhabitants, similar in both sexes. Case fatality rate per year was 0.31 per million inhabitants. No significant changes were detected in age and sex in complicated cases between the two periods. 88% of chickenpox cases were younger than 15 years old and 64% of herpes zoster older than 50 years in 2007.

Conclusions. Chickenpox has been decreasing during 2005-2007 in Spain. The impact of vaccination is difficult to assess, because of a peak registered in 2004 but also because the lack of vaccination coverage information for this period and the case-data information is available only for the last year.

Keywords: Chickenpox. Herpes zoster. Incidence. Morbidity. Mortality. Vaccine impact.

Correspondencia:
Isabel Peña-Rey
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III
Avda Monforte de Lemos, 5
Tlfo:91 8222636. Fax: 913877815
sabela@isciii.es

INTRODUCCIÓN

La **varicela** es una enfermedad infecto-contagiosa de distribución mundial, producida por la infección primaria del virus varicela zoster (VVZ) o herpesvirus humano 3, y es característica de la edad infantil. El ser humano es el único reservorio conocido. En climas templados más del 90% de la población la ha padecido antes de los 15 años y un 95% en el comienzo de la vida adulta. En estos países la varicela presenta un patrón estacional característico con epidemias anuales en invierno y principios de primavera. En climas tropicales el patrón no es tan evidente, el virus circula con menos frecuencia y la enfermedad se adquiere en edades más tardías¹⁻³.

En general es una enfermedad leve pero en algunos casos puede complicarse, especialmente en los bebés, en los adultos y en personas inmunodeprimidas⁴. Las complicaciones pueden ser cutáneas (sobreinfecciones bacterianas de las lesiones), del sistema nervioso (encefalitis, meningitis), respiratorias, etc. La neumonía es la complicación más común en los adultos enfermos y requiere hospitalización en uno de cada 400 casos de varicela aproximadamente⁴.

El herpes zoster (HZ) es la manifestación local de la reactivación del VVZ, que después de la primoinfección queda latente en los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal. Se produce cuando hay una disminución de la inmunidad celular, lo que puede ocurrir de forma natural, como resultado de la edad o como consecuencia de tratamientos y/o enfermedades que inducen inmunosupresión. Puede dejar como secuela una neuralgia posherpética (NPH). La infección permanece latente en la mayoría de los primoinfectados por el virus, y entre el 15%-20% de ellos desarrolla el HZ en algún momento de su vida^{5,7-8}. No presenta variación estacional, siendo una enfermedad de aparición esporádica.

El diagnóstico de ambas enfermedades es clínico y el tratamiento, sintomático,

trata de evitar las complicaciones. En el caso del HZ el tratamiento precoz con antivirales disminuye la severidad y la duración del dolor agudo así como la duración de la fase aguda de la NPH, pero no tiene impacto en el riesgo de desarrollar la NPH.

La vacuna antivariela fue registrada inicialmente para uso exclusivo en pacientes inmunodeprimidos (en Europa en 1984 y en Japón en 1986). Posteriormente se autorizó para uso general en Japón y Corea del Sur en 1988 y en los Estados Unidos de América, Suecia y Alemania en 1995^{8,9}. Actualmente existen dos presentaciones de la vacuna procedentes de la misma cepa vacunal (OKA). Se han realizado varios estudios pre y post-exposición a la vacuna y la mayoría de las estimaciones aseguran que con una dosis la protección es del 85% (rango 44%-100%) para prevenir todo tipo de varicela y del 100% para prevenir la varicela severa. Cuando la vacuna se administra después de la exposición a la enfermedad se ha demostrado altamente efectiva en la prevención o modificación de la misma¹⁰. Aunque este nivel de efectividad se considera alto, para conseguir la interrupción de la transmisión de la enfermedad se necesitan dos dosis de vacuna¹¹.

Recientemente se ha autorizado la vacuna cuativalente frente a sarampión, rubéola parotiditis y varicela. Existen dos presentaciones comerciales: una de uso entre los 12 meses y los 12 años y otra autorizada en niños menores de 2 años. La vacuna se registró en España para uso exclusivo en pacientes de alto riesgo en 1997 y en 2005 se recomendó su inclusión en el calendario vacunal para niños de entre 10-14 años susceptibles, previa detección de anticuerpos negativos y a los contactos próximos sanos de los pacientes susceptibles de riesgo, con el objetivo de disminuir la incidencia de la enfermedad en edades en las que las complicaciones son más graves y hay más mortalidad¹². Dos Comunidades Autónomas (CCAA): Madrid en noviembre de 2006 y Navarra en enero de 2007, y Ceuta y Melilla

en 2008 han incorporado además la vacunación universal a los 15 meses de edad¹³.

En España las encuestas de seroprevalencia realizadas en 1996, tanto a nivel nacional como en algunas CCAA, indican que a los 5 años de edad el 50% de la población ya ha sido infectado por el virus y se encuentra protegida, porcentaje que aumenta con la edad, llegando al 90% en el grupo de 10-15 años¹⁴.

En España desde 1904 la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) y desde el año 1997 con la creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) se notifica el número de casos por semana y año^{7,12}. Algunas CCAA realizan además una vigilancia centinela de varicela y HZ obteniendo datos epidemiológicos básicos de cada enfermo. Con el objetivo de evaluar el impacto de los programas de vacunación establecidos y detectar puntos críticos, la introducción de una vacuna en el calendario vacunal debe ir acompañada de un sistema adecuado de vigilancia que permita conocer la incidencia de la enfermedad y su evolución por edad, así como detectar cambios en los patrones de distribución y en la gravedad de los casos. Por ello, en el año 2007 se estableció un nuevo protocolo de vigilancia a nivel nacional con la notificación de casos agregados por edad y sexo de varicela y HZ, e información del estado vacunal¹⁵.

El objetivo del estudio es conocer la situación epidemiológica de la varicela y HZ en España en el período prevacunal y a los dos años de la inclusión de la vacuna, para evaluar su impacto.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo de la varicela y HZ basado en el análisis de la incidencia, la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad en España.

Fuentes de datos: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBD), base de datos disponible en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Registro de Mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE). Las poblaciones anuales por CCAA se obtuvieron de las proyecciones censales del INE.

Para el análisis de la incidencia se obtuvo el número de casos totales de varicela de la RENAVE (1997-2007). Hasta el año 2006 la información es numérica, para el año 2007 se dispone de la información desagregada por grupo de edad para varicela, de 9 CCAA siguiendo el nuevo protocolo de vigilancia. Para estimar la incidencia por edad a nivel nacional en los años previos se ha asumido la distribución por edad de los datos disponibles de la vigilancia centinela de algunas CCAA o se ha estimado a partir de los registros informatizados de Atención Primaria.

Para el HZ no se dispone de datos de incidencia a nivel nacional, pero en 2007 se obtuvo información desagregada por edad y sexo de 5 CCAA.

Para conocer la morbilidad de la enfermedad para el período 1997-2007 se utilizó el CMBD, que recoge el diagnóstico al alta basado en la causa que motivó el ingreso, y otros diagnósticos concurrentes en el momento del ingreso o que se desarrollen a lo largo de la estancia hospitalaria. Se ha realizado la búsqueda de las personas ingresadas que presentaran en alguno de los 10 posibles campos diagnósticos algún código de varicela incluidas sus complicaciones (052,0-052,9) y del HZ (053,0-053,9) según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC)¹⁶.

Se definió "ingresado por varicela" a todo caso cuyo diagnóstico principal incluyera cualquier código de varicela. Para el cálculo de la tasa de ingresos por varicela se utilizaron las poblaciones estimadas por edad del INE.

Se calculó la estancia media de los ingresos por varicela y HZ a partir de las fechas de ingreso y de alta del paciente.

Se definió “caso de varicela en ingresado por otra causa” aquél cuyo diagnóstico principal (motivo de ingreso) fue una causa diferente a varicela, pero presentaba algún código de enfermedad en algún otro campo diagnóstico.

Para valorar la influencia de la vacuna se representan los datos divididos en dos períodos, de 1997 a 2003 y de 2005 a 2007. Se ha excluido el año 2004 por ser un año con un incremento importante de casos al detectarse la mayor epidemia del período.

Se presentan los datos de hospitalización por varicela y de varicela en hospitalizados por otra causa, y de HZ por edad, sexo y las complicaciones.

Las defunciones por varicela y HZ se obtuvieron de la base de datos disponible en el Centro Nacional de Epidemiología, procedente del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, seleccionando los códigos de causa de muerte de la CIE-10 (B010.-B01. para varicela y B02.1

B02.9 para herpes zoster) desde 1999 hasta 2007, por grupos de edad y sexo.

RESULTADOS

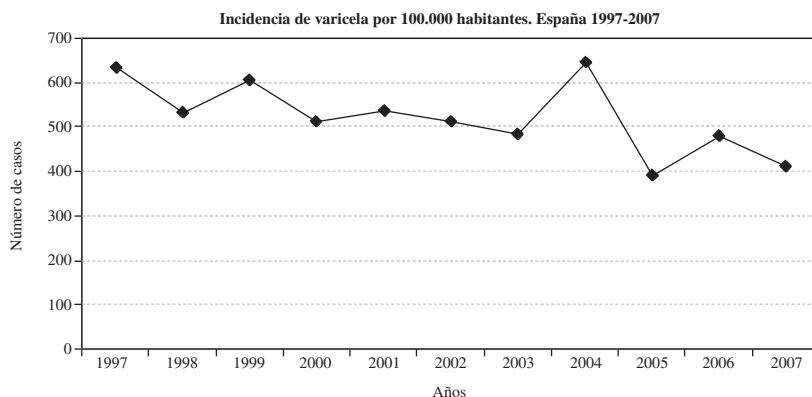
Incidencia de varicela y HZ: Durante el periodo 1997-2007 se notificaron a la RENA-VE una media anual de 197.137 casos de varicela (tasa media anual de 479,31 por 100.000 habitantes), con una tendencia decreciente y dos importantes ondas epidémicas, en 1999 y 2004. Los años 2005 y 2007 son los de menor incidencia del período (figura 1).

Durante el año 2004 la mayoría de las CCAA presentaron incrementos importantes en la incidencia de varicela contribuyendo a la mayor onda epidémica registrada en España desde 1997, si bien algunas CCAA, como Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla la Mancha, Navarra y Melilla, experimentaron el aumento en los años posteriores.

Los años 2005 y 2007 son los de menor incidencia del período: el 2005, año de menor incidencia en España y en 5 CCAA (Canarias, Cataluña, Galicia, Murcia, La Rioja) y el 2007 año de menor incidencia del período en 6 CCAA: Baleares, Castilla

Figura 1

Incidencia de varicela por 100000 habitantes en España. RENA-VE 1997-2007



Fuente: RENA-VE.

la Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Madrid y Navarra. Sin embargo durante 2007, 3 CCAA presentan tasas superiores a la media del período, Asturias, Cantabria y País Vasco, CCAA que presentaron la onda epidémica más tardíamente.

El análisis de los datos desagregados por edad del año 2007 muestra que el 88,1 % de los casos son menores de 15 años, con el 79,8 % entre las edades de 1 a 9 años (1 a 4 años: 50,6% y 5 a 9 años: 29,2 %) y el 4,5 % menor de 1 año. El 9,9 % de los casos tienen entre 15 y 44 años, y el 1,1 % son mayores de 44 años.

No se observan cambios en la distribución por edad, con relación a los datos disponibles para los años anteriores a 2007, a través de la vigilancia centinela en algunas CCAA (figura 2).

La distribución media por edad de los casos de HZ de las CCAA que realizan vigilancia epidemiológica, muestra un claro incremento con la edad, con el 87% de los casos en mayores de 25 años, y un 3,7% en menores de 9 años(rango 82%-89%).

No se obtuvo información sobre el sexo ni el estado vacunal de los casos para el año 2007.

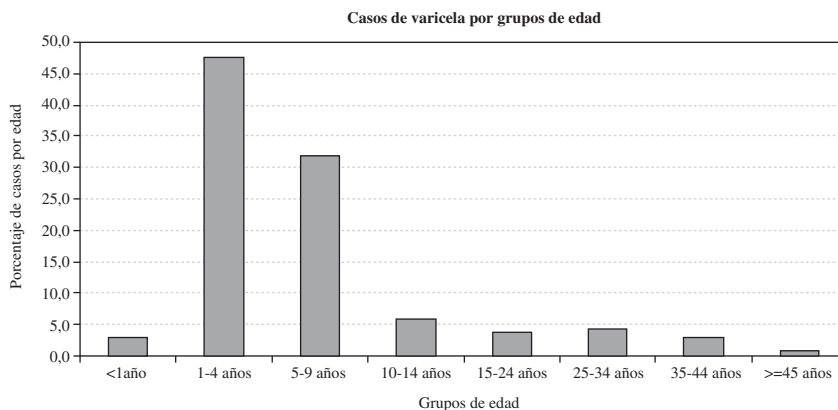
Morbilidad: Hospitalización y complicaciones. Durante 1997-2007 ingresó un promedio anual de 1.311 casos por varicela (3,1 por 100.000 habitantes y 6 por 1.000 casos notificados a la RENAVE). El año 2004 fue el año de mayor número de ingresos por varicela (4,2 por 100.000 habitantes), coincidiendo con el año de mayor incidencia. Se observó una tendencia creciente en la proporción de casos incidentes que eran ingresados, a excepción del año 2005, que podría deberse al incremento de cobertura del CMBD desde su inicio (figura 3).

El 59% de las personas ingresadas fueron hombres, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa, así como tampoco lo fue la distribución por edad, similar para ambos sexos, siendo el 62% de los ingresados en todo el período menor de 15 años.

La mayor incidencia de ingresos por varicela por 100.000 habitantes se produjo en los menores de 1 año, seguidos de los de 1- 4 años y fue superior en varones en todas las edades. No se observaron cambios significativos en la distribución por edad durante los ingresos en los períodos estudiados (1997-2003; 2005-2007) y tampoco en las complicaciones (figura 4).

Figura 2

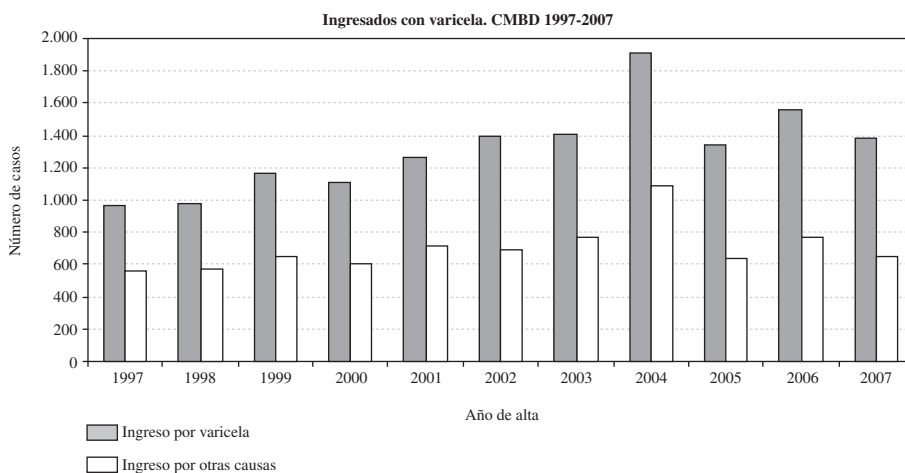
Casos de varicela por grupos de edad. RENAVE 2007



Fuente: RENAVE.

Figura 3

Número de casos de ingresados por varicela y de casos de varicela ingresados por otras causas por año de ingreso. CMBD 1997-2007



El 49% de las personas ingresadas por varicela tuvo complicaciones, 50% mujeres y 51% hombres. La frecuencia de complicaciones varió con la edad: el 38% de

los menores de 15 años ingresados por varicela presentó complicaciones, frente al 56% de los mayores de 14 años. El mayor porcentaje de complicaciones se observó

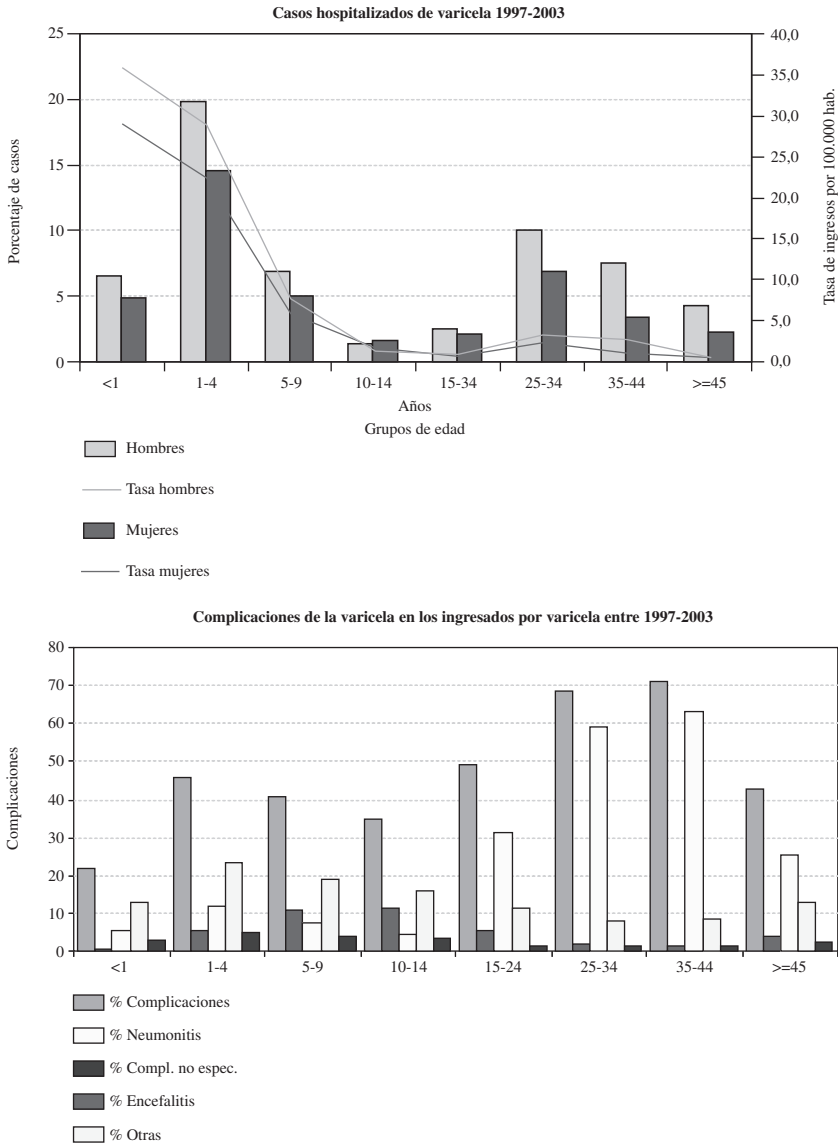
Tabla 1

Ingresados por varicela, varicelas ingresadas por otras causas y frecuencia de complicaciones por edad. CMBD 1997-2007

Grupo de edad	Ingresados por varicela	% de complicaciones	Neumonitis	Encefalitis	Otras complicaciones
< 1a	1.816	23,5	5,8	0,3	15,0
1-4a	4.936	48,6	14,3	5,4	26,8
5-9a	1.552	44,6	10,2	11,3	21,5
10-14a	414	34,8	5,3	11,4	15,7
15-24a	600	47,8	29,2	5,8	13,3
25-34a	2.088	65,1	55,4	1,8	9,1
35-44a	1.678	68,6	60,3	1,7	9,1
>=45	1.020	44,1	26,7	4,7	14,5
Total	14.104	49,0	25,6	4,6	18,2
Grupo de edad	Varicelas ingresadas por otra causa	% de complicaciones	Neumonitis	Encefalitis	Otras complicaciones
< 1a	941	10,8	4,7	0,4	6,1
1-4a	3.184	16,6	7,0	0,7	11,4
5-9a	909	14,4	7,9	0,9	10,0
10-14a	210	19,5	9,0	1,9	13,8
15-24a	495	10,7	5,9	2,0	5,7
25-34a	1.274	12,6	9,3	1,7	5,2
35-44a	565	23,7	15,8	2,5	11,0
>=45	581	23,9	12,0	2,6	13,9
Total	8.159	15,8	8,9	1,6	9,6

Figura 4

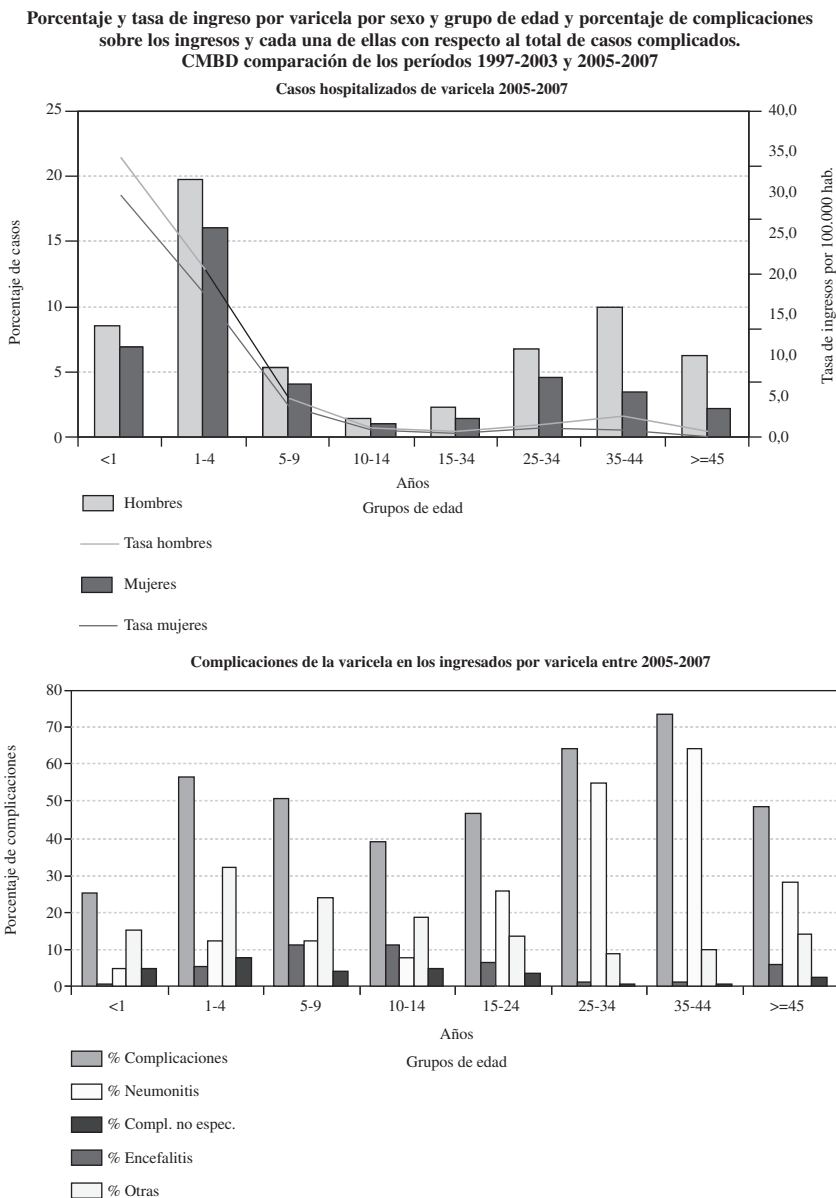
Porcentaje y tasa de ingreso por varicela por sexo y grupo de edad y porcentaje de complicaciones sobre los ingresos y cada una de ellas con respecto al total de casos complicados. CMBD comparación de los períodos 1997-2003 y 2005-2007



entre los adultos de 35 a 44 años (69%) y 25 a 34 años (65%). La complicación más frecuente fue la neumonitis, complicación que presentó el 26% de los ingresados por varicela, siendo del 43% en mayores de 14

años y del 9% en menores de esta edad. La encefalitis estuvo presente en el 4,6% de los ingresados y fue más frecuente en menores de 15 años (7,1%) que en los mayores (3,5%). “Otras complicaciones”,

Figura 4 (continuación)



entre las que se encuentran las cutáneas las padecieron el 18,2% de los ingresados, y fueron más frecuentes en los menores de 15 (20%) que en los mayores de esta edad (11,5%) (tabla 1).

El promedio anual de “varicela en ingresados por otras causas” fue de 742 casos (15,5 por 100.000 altas hospitalarias totales), con un importante incremento durante el año 2004 (23,4 por 100.000 altas hospi-

talarias) que fue el de mayor incidencia de morbilidad por esta causa. Estos casos representaron el 32-36% constante durante el período de estudio entre todos los casos hospitalizados con varicela.

El 49% de los casos de “varicela en ingresados por otras causas” fueron mujeres y el 50% niños de 0-4 años, disminuyendo la frecuencia de varicela entre ingresados por otras causas con la edad, con un incremento en las edades de 25 a 34 años a causa de un aumento de la frecuencia en mujeres. El 16% tuvieron complicaciones, con una mayor frecuencia en hombres (9% vs 6,7%) en todos los grupos de edad. La complicación más frecuente fue “otra complicación sin especificar” (9,5%) que incluyó las complicaciones cutáneas, siendo la más frecuente en todas las edades, excepto en los pacientes de 35-44 años, entre los que la complicación más frecuente fue la neumonitis (tabla 1).

En las personas ingresadas por varicela la estancia media fue de 6,5 días (DE: 6,9) y el 90% de los casos estuvieron ingresados menos de 11 días. Los casos de varicela ingresados por otras causas tuvieron una estancia media de 8,5 días (DE: 15,9) y el 90% de los casos estuvieron ingresados menos de 17 días.

Con respecto al HZ, durante 1997 a 2007 la tasa media anual de ingresos fue de 2,5 por 100.000 habitantes, y por edad de 2,7 ingresos por 100.000 habitantes mayores de 14 años y 1,03 por 100.000 habitantes menores de 15 años (tabla 2). La incidencia de ingresos por esta causa permaneció constante durante todo el período en ambos grupos de edad y fue similar para ambos sexos. La tasa media anual de casos de HZ entre personas hospitalizadas por otras causas fue de 44,03 por 100.000 ingresados; el 87% mayores de 45 años. Desde 1997 la frecuencia de casos entre hospitalizados por otras causas ha mantenido una tendencia ascendente, con los máximos en 2005-2007 (figura 5).

La estancia media en los ingresados por HZ es de 9,0 días con una desviación estándar de 8,7 mientras que los casos de HZ ingresados por otras causas permanecen más días hospitalizados (14,5) con una desviación estándar de 18,0.

Los casos de varicela notificados agregados en períodos cuatrisesmanales, tienen un patrón estacional que se mantiene a lo largo de toda la serie y de predominio a finales de primavera e inicios de verano, que se corresponde con el patrón epidemiológico típico de esta enfermedad en las áreas tem-

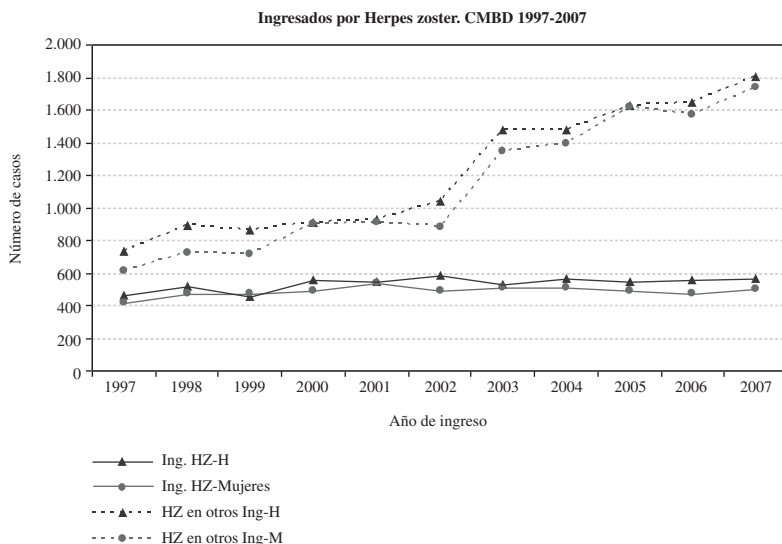
Tabla 2

Casos de Herpes zóster y tasas de ingresos por 100.000 habitantes. CMBD 1997-2007

	< 14 años		> 14 años		Total	
	Casos	Tasa* 100.000	Casos	Tasa* 100.000	Casos	Tasa* 100.000
1997	52	0,85	832	2,51	884	2,25
1998	67	1,11	930	2,75	997	2,50
1999	52	0,87	873	2,55	925	2,30
2000	73	1,24	981	2,83	1.054	2,60
2001	64	1,09	1.023	2,90	1.087	2,64
2002	65	1,10	1.014	2,82	1.079	2,58
2003	62	1,03	982	2,68	1.044	2,44
2004	50	0,82	1.027	2,77	1.077	2,49
2005	64	1,02	979	2,59	1.043	2,36
2006	77	1,21	955	2,49	1.032	2,31
2007	69	1,06	1.003	2,66	1.072	2,42
Total	695	1,04	10.599	2,69	11.294	2,45

Figura 5

Número de ingresos por herpes zóster y herpes zóster en ingresados por otro motivo por sexo y año de ingreso. CMBD 1997-2007



pladas en cuanto a la varicela, no ocurre así con el herpes zoster como se ve en los ingresos por esta enfermedad. (figura 6).

Mortalidad. El número de muertes por varicela durante 1999 y 2007 osciló entre cuatro y catorce defunciones anuales con

una tasa media anual de 0,02 defunciones por 100.000 habitantes y 4,8 muertes por 100.000 casos de varicela. El 80% de las defunciones registradas se han producido en personas mayores de 25 años, concentrándose en las edades de 25 a 44 años (44% de las defunciones). Las mayores

Tabla 3

Mortalidad por grupos de edad. Varicela 1999-2007

Edad	Defunciones por varicela (INE) 1997-2007																		Total por edad	% por edad		
	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007					
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M				
< 1 año																			0	1	1	1,19
1-4 años		1	1		1		1	3		2								1	4	6	10	11,90
5-9 años	1	1																	1	1	2	2,38
10-14 años		1			1														1	1	2	2,38
15-24 años	1								1										2	0	2	2,38
25-34 años	1							3		2	1				1			3	5	8	9,52	
35-44 años			6	1		1			4	1	2	3	4	2	2	3		18	11	29	34,52	
45-54 años			1								1							1	2	1	3	3,57
55-64 años						1					2				1		1	5	0	5	5,95	
65-74 años	2						2		1				1					6	0	6	7,14	
>= 75 años					1				1	1	2	1	3		3	1	3	10	6	16	19,05	
Total por sexo	5	3	8	1	3	1	4	6	7	4	9	5	8	2	6	6	2	4	52	32	84	100
Total	8	9	4	10	11	14	10	12	6	84												

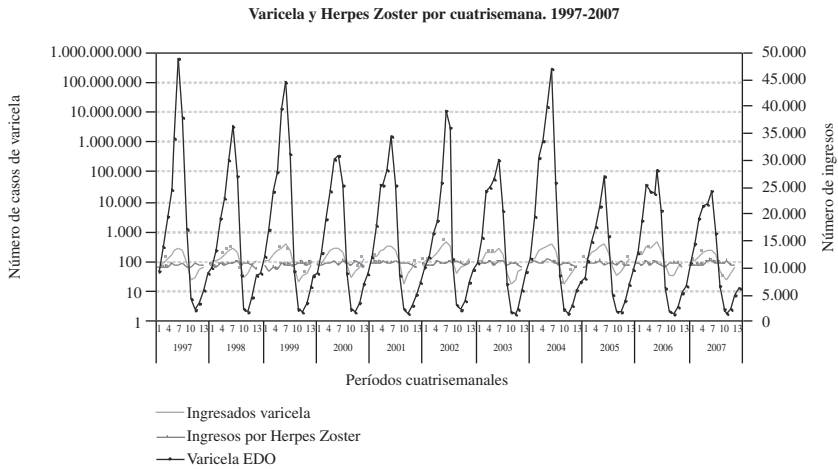
Tabla 4

Mortalidad por grupos de edad y sexo. Herpes zóster 1997-2007

Años	Grupos de edad y sexo											
	< 45 años			45-49 años			60-69 años			> 70 años		
	H	M	Tasa * 100.000	H	M	Tasa * 100.000	H	M	Tasa * 100.000	H	M	Tasa * 100.000
1999	-	-	0	-	-	0	-	-	0,00	3	11	0,31
2000	-	-	0	-	-	0	-	-	0,00	3	9	0,26
2001	-	-	0	-	-	0	-	1	0,03	8	9	0,35
2002	-	-	0	-	-	0	-	1	0,03	3	9	0,24
2003	-	-	0	-	-	0	-	-	0,00	5	10	0,29
2004	-	-	0	1	1	0,03	-	-	0,00	3	11	0,27
2005	-	-	0	-	-	0	1	-	0,03	5	9	0,26
2006	-	-	0	-	-	0	3	-	0,07	10	10	0,36
2007	1	-	0	-	-	0	-	-	0,00	6	12	0,32
Total	1		0,00	1	1	0,00	4	2	0,02	46	90	0,29

Figura 6

Casos de varicela e ingresos por varicela y herpes zóster por cuatrisesmana de diagnóstico. RENAVE, CMBD 1997-2006



tasas de mortalidad se registran en los menores de 4 años, de 25 a 44 años y mayores de 65 años. Se observa un aumento en el número de defunciones a partir del año 2002, en el grupo de edad de 35 a 44 años y en mayores de 75 años, con un descenso importante en 2007 (tabla 3).

Durante el mismo período se han producido 145 muertes por HZ. El número de defunciones anuales osciló entre 12 y 23 y una tasa media anual de 0,29 defunciones

por 100.000 habitantes. El 95% de las defunciones se concentran en los mayores de 70 años y el 80% en mayores de 80 años. Entre los menores de 45 años hay 1 fallecido por HZ. El 36 % de los fallecidos son hombres y el 64% son mujeres. (tabla 3).

DISCUSIÓN

El patrón de presentación de la varicela evidenciado en este estudio, es concordan-

te con lo descrito en otros estudios previos¹⁷⁻¹⁹ para países de nuestro entorno con vigilancia de esta enfermedad en ausencia de intervención; pues en muchos países miembros de la Unión Europea la varicela y el herpes zoster no son EDO²⁰. Algunos países obtienen los datos a través de sistemas de vigilancia centinela basados en atención primaria.

La distribución por grupos de edad para el año 2007, no muestra diferencias significativas con respecto a la distribución en los años previos, ni antes ni tras la introducción de la vacuna, en aquellas CCAA que realizan la vigilancia centinela de esta enfermedad. Esta información está disponible tras el uso de la vacuna en los adolescentes seronegativos, lo cual no tendría porque ser diferente a la existente antes del uso de la vacuna, como se demuestra en aquellas CCAA que realizaban vigilancia centinela.

Se observa una disminución generalizada en prácticamente todas las CCAA durante los años 2005-2007 (período tras la incorporación de la vacunación), pero es difícil valorar el impacto de vacunación por la falta de cifras de cobertura vacunal y porque este período coincide con el período inmediato a la última epidemia cuyo máximo se registró en el año 2004 (año de máxima incidencia desde 1997) y por las limitaciones de la información disponible referente a la evolución de la incidencia y de la enfermedad.

Para verificar la disminución de la incidencia observada en los últimos años hará falta valorar la evolución en los próximos años, teniendo en cuenta el patrón epidémico diferencial y por edad, de cada CCAA y a nivel nacional.

La estacionalidad detectada en España corresponde con el patrón epidemiológico típico de áreas templadas, con un pico a finales de primavera e inicio de verano^{7,21}.

En cuanto a los ingresos y las complicaciones por la enfermedad tampoco se observó un patrón claramente diferente por edad, ni en la hospitalización ni en las complicaciones, tras el año 2005 con la incorporación de la vacuna. Los mínimos cambios detectados hasta el momento al comparar el período 1997-2003 con 2005-2007, no son significativos y por ello habrá que evaluar los años siguientes en busca de cambios de patrón por edad o de afectación.

Un dato importante es que cerca de la mitad de los ingresados por varicela que es una enfermedad benigna, no tienen recogida ninguna complicación. Otro problema que se planteó es el análisis de aquellos casos que no tiene la varicela como diagnóstico principal sino concomitante. Se les ha denominado, varicelas ingresadas por otras causas, porque no parece muy probable un porcentaje tan elevado de contagio en los hospitales.

Las complicaciones descritas con más frecuentes, sobre-infecciones bacterianas en la infancia y neumonía en los adultos, coinciden con estudios tanto de ámbito nacional como internacional^{7, 22, 23}.

Las complicaciones y la mortalidad son más frecuentes en mayores de 14 años, lo cual apoya la teoría de que en la infancia la varicela es una enfermedad benigna. La mortalidad en los años posteriores a la introducción de la vacuna tampoco ha manifestado un descenso hasta el año 2007. Habrá que valorar en años posteriores si este descenso se mantiene y puede estar jugando algún papel la vacuna, aún produciéndose en edades no vacunales.

El número de días de estancia hospitalaria es mayor en los casos de HZ que en los casos con varicela, al igual que en otros estudios^{24, 25}. La tasa media anual de defunciones por herpes zoster es similar a la encontrada en otros estudios (97% en >60 años)²³.

Uno de los países con amplia experiencia en el uso de la vacuna son los Estados Unidos de América. Desde la introducción universal de la misma en 1995 se realizan estudios periódicos de la situación y cifran la disminución de la incidencia en un 90% y de la mortalidad en un 66%, observándose sobre todo en el grupo objeto de vacunación de varicela (niños de 1-4 años) aunque no se registra descenso en personas mayores de 50 años²⁶.

Una de las limitaciones de este estudio es que la varicela es una enfermedad de declaración numérica y no tenemos información de casos por grupos de edad y sexo a nivel nacional. La información desagregada es muy reciente y por lo tanto poco útil para conocer el impacto del programa de vacunación.

Los indicadores propuestos para la vigilancia de la varicela en el año 2007, y la información correspondiente disponible en la actualidad, permiten caracterizar el patrón de presentación de la enfermedad en el período previo a la introducción de la vacuna en España. El escaso periodo de tiempo desde la introducción de la vacuna, junto con las limitaciones de la información disponible referente a la evolución de la incidencia por edad, hace difícil valorar el impacto de la vacunación en las edades diarias.

Para verificar la disminución de la incidencia observada en 2005-2007 hará falta valorar la evolución en los próximos años, teniendo en cuenta el patrón epidémico diferencial y por edad, de cada CCAA.

Para poder valorar adecuadamente el impacto de la vacunación es necesario disponer de un sistema que permita conocer las coberturas reales de vacunación por edad y CCAA, diferenciando las dosis administradas por el sector público y por el sector privado, para no infravalorar ni sesgar las estimaciones.

AGRADECIMIENTOS

A todos los responsables autonómicos por el envío de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Whitley RJ. Virus de la varicela zoster. En *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. 5ª ed. Panamericana; 2000; 1931-8.
- Gershon AA, Takahashi M and Seward J. Varicella Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2004;783-823.
- Lavanchy D. Varicela-Herpes Zoster. En: *El control de las enfermedades transmisibles*. American Public Health Association. Heymann LD editor. 18ª ed. Publicación Científica y Técnica Nº. 613 OPS. 2004;698-705.
- Guess H, Broughton D, Melton L, Kurland LT. Population based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986; 78(4 Pt 2): 723-7.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001;127:305-314.
- C. Amela Heras, I. Peña-Rey, I. Pachón del Amo, M.V. Martínez de Aragón. Actualización en varicela. *Comentarios clínicos*. *Rev Clin Esp*. 2006; 206(1): 48-9.
- Clements D.A. Vacunación contra la varicela en la infancia. *BioDrugs*. 2000;14(1):49-61.
- Committee of Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics*. 1995; 95: 791-796
- Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis*. 2008; 197 Suppl 2:S82-S89.
- Center for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 June 22, /Vol.56/No.RR-4.

12. Pachón I, Amela C, Martínez de Aragón M, Santao-lalla P, Peña-Rey I, Cortés M. Varicela: Epidemiología y situación actual. *Vacunas* 2005. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VARICELA1.pdf> Acceso el 4 de agosto de 2009.
13. Calendarios de vacunación recomendados en España. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm> Acceso el 4 de agosto de 2009.
14. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1996. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>. Citado el 4-08-2009.
15. Martínez de Aragón MV, Peña-Rey I, Suárez B. Propuesta para la vigilancia de la varicela y el herpes zoster. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/propuestavigilancia-varicela-2007.pdf>. Citado el 4-08-2009.
16. Registro de altas de hospitalización-CMBD. SNS. Glosario de términos y definiciones. Ministerio de Sanidad y Política social. Febrero de 2008. Disponible en: http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/Docs/MANUAL%20DE%20DEFINICIONES%20CMBD_Mar08.pdf. Acceso el 3 de agosto de 2009.
17. Martínez de Aragón MV, Peña-Rey I, Alcalde E. Informe sobre la situación de la varicela en España. Año 2007. Centro nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/InformevaricelaCNE2007.pdf> Acceso 3 de agosto de 2009.
18. Socan M, Blasko M. Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996-2005. *Euro Surveill* 2007; 12(2)[Epub ahead of print]. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n02/1202-227.asp>
19. Choo P, Donahue J, Manson E, Platt R. The epidemiology of Varicella and its Complications. *The Journal of Infectious Diseases* 1995;172:706-712.
20. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, Rentier B, Rümke H, Sadzot-Delvaux C, Senterre J, Weil-Olivier C, Wutzler P. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Med*. 2009 May 28;7:26.
21. Varicella (chickenpox) trends. A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases. Disponible en: http://www.euvac.net/graphics/euvac/trends_varicella.html
22. Sëller T. Varicella-herpes zoster virus. En: Evans AS, editor. *Viral infectious of humans. Epidemiology and control*. Plenum Medical Book Company; 1989.
23. Pérez-Yarza E, Arranz L, Alustiza B, y cols, Grupo Varicela de Guipúzcoa. Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. *An Pediatr*. 2003; 59(3): 229-233.
24. Ziebold CH, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt H. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: A 1-year survey. *Pediatrics*. 2001;108: E79.
25. de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, Hof S van den, de Wit A, Boot H. The epidemiology of varicella and herpes zoster in the Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*. 2006; 24:3946-3952.
26. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004; 22:3947-3951.
27. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008; 122(3):e744-e751.

ORIGINAL

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN CATALUÑA ANTES Y DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL SEROGRUPO C (*)

Ana I Martínez (1), Angela Domínguez (2,3), Manuel Oviedo (3), Sofia Minguell (4), Josep M^a Jansà (1), Gemma Codina (5), Julio A Vazquez (6). Grupo de Trabajo sobre Enfermedad Meningocócica de Cataluña.

(1) Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña.

(2) Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona.

(3) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

(4) Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Tarragona, Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña.

(5) Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d' Hebron, Pg. Vall d' Hebron 119, 0803, Barcelona, España.

(6) Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra. Majadahonda a Pozuelo Km.2, 28220 Majadahonda, España.

RESUMEN

Fundamentos: La enfermedad meningocócica continúa siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo. En Cataluña, tras implementar el programa de vacunación, ha habido un descenso importante de los casos producidos por meningococo C.

Métodos: Se analizaron los casos notificados de enfermedad meningocócica entre 1997 y 2008 para determinar la evolución después de la introducción de la vacuna conjugada en Cataluña.

Resultados: La tasa de incidencia de casos por serogrupo C en menores de 6 años se redujo de 7,6 por 100000 personas/año en el período prevacunal (1997-2000) hasta 0,6 en el período postvacunal (2001-2007). En los casos por serogrupo B, la reducción fue mucho menor, de 15,4 a 11,1. En los menores de 20 años, la tasa de letalidad solo aumento en los casos por serogrupo B (3% en el período prevacunal y 7,4% en el postvacunal). Entre 2000 y 2008, el subtipo P1.15 ha sido el más frecuentemente identificado entre los casos por serogrupo B (31%), asociado principalmente al serotipo 4 (80%), y el subtipo P1.5 (36%) asociado mayoritariamente al serotipo 2a (86%), en los casos por serogrupo C. Durante 2008, 5 casos de B:2a:P1.5, sin aparente relación entre sí fueron identificados en una misma zona geográfica, con una letalidad de 80%.

Conclusiones: Es necesario mantener una constante y exhaustiva vigilancia para conocer las cepas circulantes en cada momento y detectar precozmente posibles cambios y recombinaciones entre ellas.

Palabras clave: Infecciones meningocócicas. Epidemiología. Vacunas conjugadas.

ABSTRACT

Epidemiology of the Meningococcal Disease in Catalonia before and after Vaccination against Serogroup C

Backgrounds: Meningococcal disease remains a serious public health problem worldwide. In Catalonia, after implementing the vaccination program, there has been a significant decrease in cases caused by meningococcus C.

Methods: Reported cases of meningococcal disease between 1997 and 2008 were analyzed to determine the evolution after the introduction of a conjugated vaccine in Catalonia.

Results: In <6 years, the incidence rate of serogroup C fell from 7.6 to 0.6 per 100,000 persons/year in the periods before (1997-2000) and after (2001-2007) the introduction of the conjugate vaccine. In serogroup B, the reduction was from 15.4 to 11.1. In <20 years case-fatality-rate increased only in serogroup B (3% and 7.4%). Serosubtype P1.15 was the most frequent in serogroup B (31%), mainly associated with serotype 4 (80%), and in serogroup C subtype P1.5 (36%), with serotype 2a (86%). During 2008, 5 apparently unrelated cases of B:2a:P1.5 were identified in the same geographic area, with a case-fatality-rate of 80%.

Conclusions: Exhaustive surveillance of circulating meningococcal strains is essential.

Keywords: Meningococcal infections. Epidemiology. Vaccines, conjugate.

Correspondencia:

Ana I. Martínez Mateo

Departamento de Salud

Generalitat de Cataluña

Roc Boronat, 81-95. 08005 Barcelona

Correo electrónico: a.martinez@gencat.cat

(*) Este trabajo ha sido parcialmente financiado por CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica (EM) continúa siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo, con un gran impacto social y una importante morbilidad y mortalidad en todos los grupos de población. Globalmente, cada año ocasiona 500.000 casos y 50.000 defunciones. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y sus factores condicionantes, así como en su diagnóstico y tratamiento, la enfermedad es endémica en muchos países del mundo, incluso en los más desarrollados, con tasas de ataque entre 1 y 5 por 100.000 habitantes, apareciendo ocasionalmente brotes epidémicos. La tasa de letalidad para todas las edades es del 10%, pero se eleva a casi el 25% en adolescentes. Del 11 al 19% de los pacientes presenta secuelas asociadas con la enfermedad, como hipoacusia, trastornos neurológicos, amputaciones de dedos o miembros y cicatrización cutánea^{1,2}.

Neisseria meningitidis (meningococo), el agente causal de la enfermedad, es una de las especies del género *Neisseria*, familia *Neisseriaceae*. El meningococo es una bacteria gramnegativa de pequeño tamaño (0,6-1,5 μ m de diámetro), con una morfología característica, presentándose en forma de diplococos con las caras laterales adyacentes aplanadas. Las cepas de meningococo están rodeadas de una cápsula polisacárida con un papel fundamental en el proceso de invasión de la bacteria. Es extremadamente raro aislar en casos de enfermedad invasiva, cepas de meningococo no capsuladas, muy frecuentes sin embargo en la nasofaringe de portadores asintomáticos.

El reservorio del meningococo es exclusivamente humano, siendo frecuentes los portadores nasofaríngeos asintomáticos (5-15%). En Cataluña, en un estudio sobre portadores se encontró una

prevalencia total del 5,3%³. Menos del 1% de los colonizados desarrollarán enfermedad invasiva.

La transmisión es interpersonal mediante contacto directo con las secreciones respiratorias. La mayoría de los casos (97%) aparecen como consecuencia de la exposición a portadores asintomáticos y muy pocos se deben al contacto directo con enfermos⁴. La transmisión indirecta por fómites es insignificante, ya que se trata de un microorganismo muy lábil con escasa capacidad de supervivencia fuera del ser humano⁵.

El período de incubación es de 2 a 10 días, generalmente de 3 a 4. El período de transmisibilidad dura mientras el microorganismo se encuentre viable en las secreciones respiratorias; normalmente desaparece de la nasofaringe hacia las 24 horas de instaurado el tratamiento antibiótico. La susceptibilidad a la enfermedad es baja y disminuye con la edad². La mayoría de casos se presenta de forma esporádica, pero se considera que alrededor de un 5% son casos secundarios⁵.

Entre los factores que afectan a la adquisición o al pronóstico de la EM, además de los factores de virulencia del microorganismo, se incluyen edad del huésped, contacto directo con caso o portador, hacinamiento, exposición activa o pasiva al humo del tabaco⁶ y las infecciones respiratorias concomitantes⁷.

Clínicamente, la EM puede presentarse con manifestaciones de gravedad variable; en general, la infección invasiva provoca meningococemia, meningitis o ambas. La meningococemia suele tener comienzo brusco, con fiebre, escalofríos, malestar general, postración y un exantema maculoso, maculopapuloso o petequiral. A menudo, la progresión de la enfermedad es rápida. En los casos fulminantes (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) puede aparecer

púrpura, coagulación intravascular diseminada, shock, coma y muerte, pese al tratamiento apropiado. Otras manifestaciones menos comunes son neumonía, bacteriemia oculta febril, conjuntivitis y meningococemia crónica.

Las tasas de incidencia, calculadas a partir de los casos de enfermedad meningocócica declarados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), reflejan una presencia significativa de la enfermedad en España, aunque muy inferior a la de décadas anteriores (figura 1). Las tasas de incidencia de la enfermedad observadas en Cataluña muestran un perfil totalmente asimilable al global del Estado (figura 2).

Clásicamente, sólo los serogrupos A, B y C eran responsables del 90% de casos de enfermedad invasiva. Pero en los últimos años se ha producido un aumento creciente de los serogrupos Y y W135, especialmente en ciertos países.

El serogrupo parece condicionar parte del comportamiento epidemiológico. Así, las cepas del grupo B son generalmente responsables de ondas epidémicas con periodos interepidémicos de duración variable, las de grupo C estarían más implicadas en brotes y ondas de corta duración y las de grupo A son fundamentalmente responsables de las grandes epidemias, que cíclicamente aparecen en países subsaharianos, en un área que se conoce como "cinturón africano de la meningitis", en la que se dan cada año miles de casos con una elevada mortalidad. El serogrupo B predomina en Europa, Norteamérica y Australia y el C prevalece en América del Sur, aunque ha experimentado un notable crecimiento; a principios de los 90, se observó con más frecuencia en brotes de Estados Unidos y Canadá, asociado a un nuevo clon que afectaba particularmente a jóvenes. En la provincia de Quebec la situación fue considerada lo suficientemente grave como para justificar

una campaña de vacunación sistemática de 1,6 millones de niños⁸. Diferentes países de Europa (Inglaterra, Gales, Escocia, Irlanda, Grecia y España) experimentaron un aumento de incidencia asociado al incremento del serogrupo C, que también finalizaron con la inmunización de amplios grupos poblacionales.

En España, los incrementos del serogrupo C no se presentaron de manera uniforme en todas las comunidades autónomas (CA). Globalmente, a partir de 1995, la incidencia por serogrupo C casi se triplicó con respecto al período anterior, llegando a alcanzar una tasa de 2 casos por 100.000 habitantes en 1997. Este aumento fue en gran parte debido a la emergencia del fenotipo C:2b:P1.2.5, que ese año fue responsable de la mitad de los casos. Este aumento de incidencia afectó a todas las edades, pero fue más significativo en el grupo de 5 a 19 años. La tasa de letalidad global ascendió al 7,7%⁹.

Este aumento de casos producidos por el serogrupo C hizo que la mayor parte de las CA pusieran en marcha programas de vacunación con la vacuna disponible en aquel momento, la vacuna de polisacáridos A+C. Galicia fue la primera CA en instaurar una campaña de vacunación masiva a finales de 1996. Andalucía no realizó una campaña activa aunque puso la vacuna a disposición de la población a través de los centros de salud. El resto de CA, excepto Canarias y Navarra, realizaron campañas activas y alcanzaron elevadas coberturas a partir del invierno de 1997¹⁰.

Cataluña fue una de las CA en las que también se registró este incremento en la incidencia del serogrupo C, representando los casos producidos por este serogrupo un 32% del total en 1996 y un 46% en 1997, lo cual supuso un aumento muy importante respecto a los años anteriores, en los cuales representaba aproximadamente un 20% del total¹¹. En respuesta a este problema y a la alarma social genera-

Tabla 1

Tasas de incidencia pre y posvacunales para los grupos B y C por grupos de edad. Catalunya, 1997-2007

Grupo edad	Serogrupo B			Serogrupo C		
	97-00	01-07	p-valor	97-00	01-07	p-valor
< 6 años	15,42	11,08	0,0003	7,6	0,6	< 0,0001
6-19 años	2,52	1,44	0,0002	1,17	0,24	< 0,0001
= 20 años	0,48	0,42	0,3539	0,22	0,18	0,3234
Total	1,58	1,18	< 0,0001	0,76	0,21	< 0,0001

da, en 1997 se puso en marcha un programa de vacunación dirigido a la población de 18 meses a 19 años con carácter voluntario. Las coberturas de vacunación alcanzadas fueron bajas: globalmente del 54,6%, del 65,2% en niños de 18 meses a 4 años, del 77,8% en los de 5 a 9 años, del 60,8% en los de 10 a 14 años y del 31,4% en los de 15 a 19 años. El año 1998 se observó una disminución muy importante en la incidencia de casos, a causa sobre todo del serogrupo C^{12,13}.

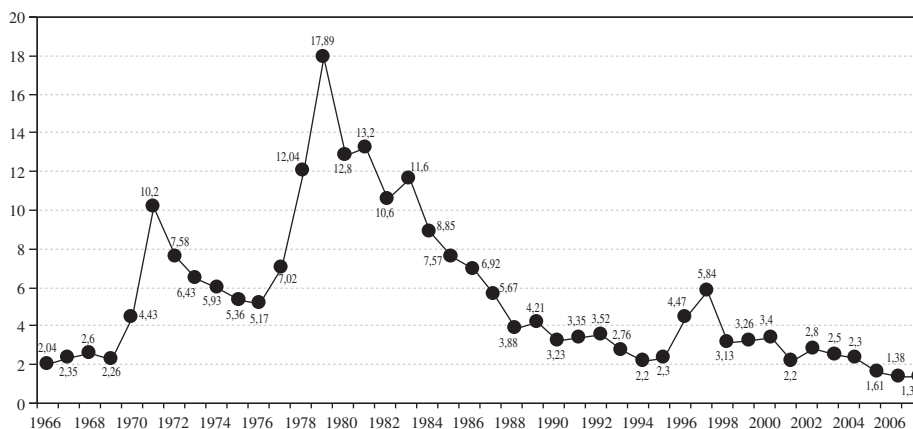
Posteriormente, el año 2000, cuando se comercializó la vacuna antimeningocócica C conjugada, teniendo en cuenta sus características y que se trata de una vacuna segu-

ra y de buena tolerancia, el Departamento de Salud la incluyó en el calendario de vacunaciones sistemáticas¹⁴. Al mismo tiempo, con el objetivo que toda la población de 18 meses a 19 años esté cubierta con esta vacuna, se diseñó un plan de vacunación masiva en 3 etapas con el fin de poder vacunar todo este sector de la población. Después de la administración de la vacuna conjugada, hubo un descenso todavía más importante de los casos producidos por meningococo C¹⁵, que ha continuado manteniéndose estable hasta la actualidad (figura 3).

El objetivo de este estudio fué conocer la incidencia, tendencia evolutiva y distribu-

Figura 1

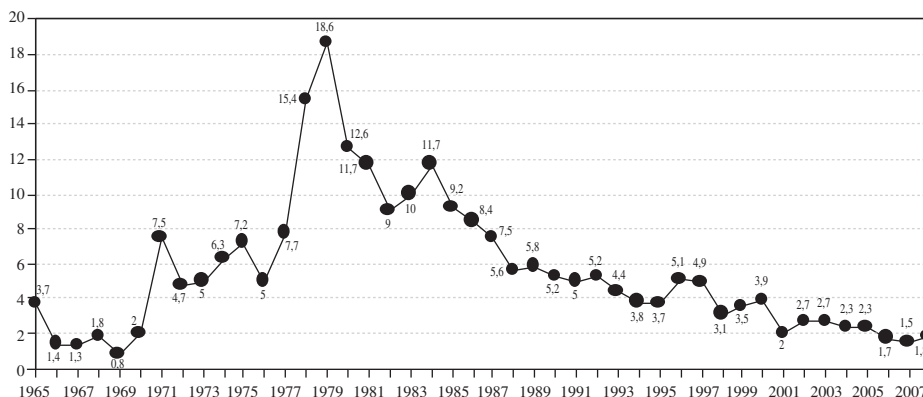
Tasas de incidencia de enfermedad meningocócica en España, 1966-2007



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Figura 2

Tasas de incidencia de enfermedad meningocócica en Cataluña, 1965-2008



Fuente: Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Departamento de Salud.

ción de los diferentes serogrupos del meningococo en Cataluña a partir de la introducción de la vacuna conjugada, así como comparar la incidencia y la letalidad de la enfermedad entre los períodos pre y postvacunal para los diferentes grupos de edad. Se estudiaron también los serotipos y serosubtipos circulantes y la existencia de posibles recombinaciones.

MATERIAL Y MÉTODO

En Cataluña, con una población de 7.364.078 habitantes, los casos de enfermedad meningocócica han de ser obligatoriamente declarados en menos de 24 horas sin esperar confirmación. El presente estudio incluye todos los casos notificados durante los años 2001-2008 a las 9 unidades de vigilancia epidemiológica del territorio.

Para la comparación pre y postvacunal se han considerado dos períodos: anterior a la introducción de la vacuna conjugada (1997-2000) y posterior a su introducción (2001-2007). Se calcularon tasas de incidencia y letalidad para serogrupos B y C por grupos de edad (<6 años, de 6 a 19 años y >= 20 años).

Las tasas de incidencia se calcularon de acuerdo con la población estimada de Cataluña para los años estudiados. Los RR y sus intervalos de confianza (IC) al 95% fueron calculados en base al cociente entre la tasa del período prevacunal y la del postvacunal; para los IC se asumió una distribución de Poisson. La χ^2 y el test exacto de Fisher se utilizaron para comparar las diferencias entre proporciones. La significación estadística se estableció en $\alpha = 0,05$.

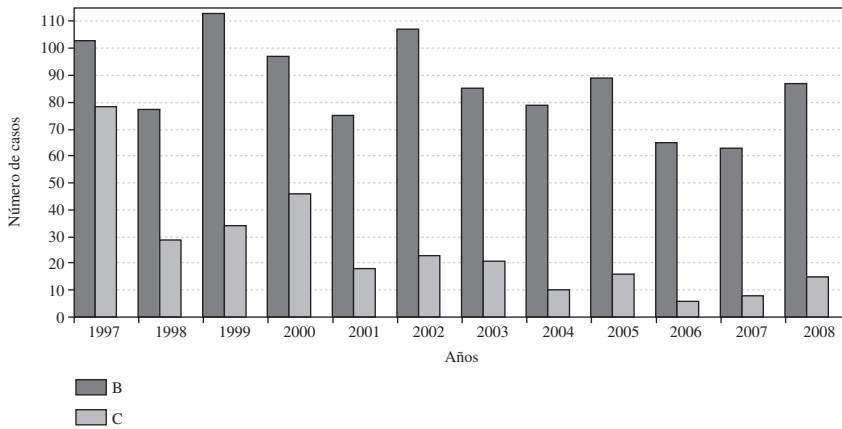
La clasificación de casos se llevó a cabo según las siguientes definiciones¹⁶:

- Caso sospechoso: Enfermedad clínicamente compatible.
- Caso confirmado: Enfermedad clínicamente compatible, confirmada por laboratorio. Caso confirmado por laboratorio: aislamiento de meningococo, identificación de DNA o detección de antígeno en un lugar normalmente estéril o en aspirado de petequias¹⁷.

Las cepas y sus posibles cambios se estudiaron a partir del año 2000; anteriormente los datos disponibles sobre serotipo y subtipo eran muy escasos y por tanto, difícilmen-

Figura 3

Casos de enfermedad meningocócica B y C. Catalunya, 1997-2008



Fuente: Subdirección de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Departamento de Salud.

te valorables. Con la finalidad de aumentar el número de observaciones y debido a un cambio de gran interés observado durante los primeros meses del año, se incluyó el año 2008 para el estudio de las cepas. Los análisis microbiológicos, dirigidos fundamentalmente a confirmar el diagnóstico y conocer el serogrupo se practicaron en los laboratorios de microbiología de los hospitales de Cataluña donde ingresaron los casos, actuando como laboratorio de soporte el Laboratorio de Microbiología del Hospital de la Vall d'Hebron. Posteriormente las cepas o extractos de DNA se envían al Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología para determinar los serotipos y subserotipos del meningococo.

RESULTADOS

Entre 1997 y 2008, se notificaron 2059 casos en Cataluña, de los cuales 1485 se confirmaron por laboratorio; los otros 574 fueron casos sospechosos. En los confirmados, el mayor porcentaje fue por serogrupo B (70 %), seguido por C (21,1 %); en 3,2 %

de los casos se identificaron otros serogrupos (W-135 e Y). El serogrupo no pudo determinarse en 5,4 % de los casos confirmados, debido principalmente a autoaglutinación de la cepa.

En 1997-2000, un 55,4% de los casos por grupo B se produjeron en menores de 6 años, un 15,9% entre 6-19 años y un 24,1% en ≥ 20 años. Durante 2000-2007, un 55,4% de los casos se produjeron en menores de 6 años, un 15,9% entre 6-19 años y un 28,7% en ≥ 20 años. Para el grupo C, la distribución fue similar (53,5%, 23% y 23,5%, respectivamente) en 1997-2000, mientras que en 2000-2007 la distribución fue de 16,7% en menores de 6 años, 14,7% entre 6-19 años y 68,6 % en ≥ 20 años. De los 17 casos en menores de 6 años, 5 habían recibido 3 dosis de vacuna y uno 2 dosis. En los demás grupos de edad ningún caso había recibido la vacuna.

En 1997-2000, la tasa de letalidad para el serogrupo B fue de 5,4%, con un mínimo de 2,6% (1998) y un máximo de 6,2% (1999 y 2000); en 2000-2007, fue de un 7,7% con

un mínimo de 3% (2007) y un máximo de 13,1% (2002). En 1997-2000, la tasa de letalidad para el grupo C fue de 9,6%, con un mínimo de 6,4% (1997) y un máximo de 17,4% (2000). En 2000-2007, fue de 15,7%, con un mínimo de 4,3% (2002) y un máximo de 40% (2004), aunque el número absoluto de muertes era muy bajo. La tasa de letalidad en el grupo B fue de 5,4% en el período prevacunal y de 7,8% en el postvacunal. En los menores de 20 años, la tasa de letalidad para el C fue de 6,9% en el período prevacunal y de 6,3% en el postvacunal ($p=0,81$) y para el B, la tasa de letalidad fue de 3% y 7,4%, respectivamente ($p=0,026$).

Los serosubtipos detectados con mayor frecuencia fueron P1.15 (31%) en las cepas de serogrupo B, principalmente asociado con el serotipo 4 (80%) y P1.5 (36%) en las cepas de serogrupo C, vinculado principalmente con el serotipo 2a (86%). Durante 2008, 5 casos aparentemente no relacionados de B:2a:P1.5 fueron identificados en una misma zona geográfica, con una tasa de letalidad del 80%. Esta cepa no se volvió a detectar durante el resto del año.

DISCUSIÓN

Tanto en Cataluña como en el resto del Estado y muchos otros países de Europa, Norteamérica y Australia, las cepas del serogrupo B producen la mayor parte de los casos de enfermedad meningocócica, pero con frecuencia observamos cambios en la circulación de las cepas. En los 90 se produjo un importante aumento de casos por grupo C en EEUU, Canadá y diversos países europeos, entre ellos España, que llevaron a vacunar a amplios grupos poblacionales y a introducir la vacunación sistemática en muchos de ellos.

En EEUU los brotes por meningococo C eran los más frecuentes; sin embargo en 2000, en pacientes que regresaron del peregrinaje a Arabia Saudita, se asociaron al

serogrupo W-135¹⁸. Posteriormente, este tipo de aislamientos fue responsable de pequeños brotes poco comunes en algunos países europeos pero que produjeron una epidemia de gran intensidad en Burkina Faso, con más de 12000 casos en 2002¹⁹. Un incremento del serogrupo Y ha sido observado durante la última década en EEUU, Colombia e Israel²⁰. En Turquía, un estudio durante 2005-2006, demuestra un cambio en la circulación de los serogrupos, pasando de 1 caso de enfermedad producida por una cepa del serogrupo W-135 a 59 casos durante el período de estudio; este aumento de incidencia contrasta con lo observado en el resto de Europa²¹. Estos fenómenos ponen de manifiesto la necesidad de una vigilancia de buena calidad, exhaustiva y continua que detecte posibles cambios en la circulación de las cepas y que puedan llevar a desarrollar políticas efectivas de vacunación.

La introducción en Cataluña de la vacuna conjugada frente al serogrupo C tras el aumento de casos, en gran parte debido a la emergencia del fenotipo C:2b:P1.2,5, ha conseguido una marcada disminución de la incidencia global de casos por este serogrupo en los grupos de edad objeto de vacunación. En los años posteriores a las campañas de vacunación se ha continuado manteniendo una vigilancia estrecha tanto de la evolución epidemiológica de la EM como de los efectos a largo plazo de la vacunación y se ha observado que en los últimos años ha emergido una nueva cepa, C:2a:P1.5, muy virulenta que ha desplazado a cepas anteriores y es altamente prevalente en los casos por serogrupo C¹⁰.

El meningococo tiene la capacidad para intercambiar material genético encargado de la producción de la cápsula y, por tanto, puede cambiar del serogrupo B al C, o viceversa. En España, tras la utilización de vacuna polisacárida A+C y posteriormente de vacuna C conjugada, la presión inmune producida podría dar como resultado una selec-

ción positiva de este tipo de cepas de grupo C que pasaran a expresar cápsula de grupo B. En este caso, y ya que las cepas mayoritarias son C:2a:P1.5, las resultantes serían caracterizadas como B:2a:P1.5^{22,23}. Hasta 2002 en España, simultáneamente al descenso en las cifras de incidencia global por serogrupo C, las cifras por B seguían siendo también inferiores a las esperables, lo que iba en contra del fenómeno de intercambio genético capsular²⁴. Sin embargo, el aislamiento durante los últimos años en diversas Comunidades Autónomas, durante el 2008 en Cataluña, de casos de la cepa B:2a:P1.5 que podría tener su origen en la C:2a:P1.5, sugiere que sí puede estar dándose una inversión capsular, ya que, a través de un intercambio del material genético que codifica el polisacárido de la cápsula, la cepa C habría llegado a expresarse como serogrupo B²⁵. Sin embargo, globalmente no parece que se haya producido un aumento significativo de las mismas. Es probable que el costo biológico de este tipo de modificaciones sea demasiado alto para producir nuevas variantes con altas probabilidades de supervivencia y expansión. No obstante, debe mantenerse una estrecha vigilancia de estos fenómenos para poder analizar adecuadamente el alcance de las intervenciones en Salud Pública y poder tomar decisiones en cuanto a futuras intervenciones basadas en datos científicos²².

Por otra parte, el número de casos sin confirmación microbiológica, continúa representando un porcentaje importante. Esta situación influye de forma muy negativa en el análisis de la evolución de la enfermedad y del impacto de la vacuna y debería mejorarse con una ampliación en la utilización del diagnóstico por RT-PCR. Lo mismo ocurre con el porcentaje de casos sin caracterización de serotipo y serosubtipo; es necesario conocerlos en todos los casos con la finalidad de detectar los fenómenos anteriormente descritos.

Además de las campañas vacunales y de los factores de virulencia del microorganis-

mo, otros factores pueden influir en la adquisición y evolución de la enfermedad meningocócica. Las infecciones por virus gripal han estado implicadas en el incremento de riesgo de presentar la enfermedad²⁶⁻²⁸. Más recientemente, otros autores han constatado la esporádica aparición de la enfermedad después de la varicela^{29,30}. En un estudio realizado en Cataluña con los casos B y C notificados entre 1996 y 2004, se investigó la tendencia temporal de estos serogrupos y su asociación con factores que puedan modular su incidencia, tales como epidemias gripales, varicela, vacunación frente a serogrupo C y estacionalidad. Los resultados mostraron que las epidemias gripales y el componente estacional se asociaban más estrechamente con el serogrupo B y la primera campaña de vacunación de Cataluña y también el componente estacional con el C. Los resultados del estudio no concluyen la existencia de una asociación positiva con varicela (RR=1) pero en la distribución de casos por serogrupo C se observa una segunda onda que coincide exactamente con el periodo de mayor concentración de casos de varicela; a falta de otra explicación para la segunda onda que se presenta de forma constante para el serogrupo C en las semanas de primavera, podría considerarse la posible influencia de varicela u otras enfermedades epidémicas que puedan causar una inmunosupresión transitoria en el huésped¹¹.

Otro aspecto a destacar es que la enfermedad meningocócica tiene un espectro de presentación clínica y evolutiva con una marcada variabilidad interindividual, sin que se conozcan con claridad el factor o factores que inciden sobre la misma; uno de los interrogantes en la enfermedad meningocócica es su impredecible evolución. A pesar de que los posibles factores determinantes son escasamente conocidos, parece probable que factores del huésped determinados genéticamente jueguen un importante papel en la susceptibilidad a la infección y en la variabilidad clínica y evolutiva de la

enfermedad²⁸⁻³². Es conocida desde hace tiempo la mayor predisposición a presentar enfermedad meningocócica de los pacientes con defectos congénitos en los factores terminales de la cascada del complemento³³. En el 5-10% de los pacientes que han presentado un único episodio de enfermedad meningocócica se han encontrado deficiencias en las fracciones C5-C9 del complemento, mientras que en aquellos que han presentado múltiples episodios la prevalencia de esta deficiencia era de un 30%³⁴. Sin embargo, la presencia de estos defectos congénitos explica sólo un porcentaje de pacientes con enfermedad meningocócica o con infección por bacterias encapsuladas que en muchos casos tienden a ser recidivantes.

En años recientes, se han realizado diversos estudios que han sugerido otros factores genéticos que permitan explicar esta variabilidad³⁵⁻³⁶. La presencia de variantes estructurales de «manosa-binding lectine»³⁷ y defectos en los receptores «toll-like»(TLR4) pueden jugar un papel en la susceptibilidad a la enfermedad³⁸. Otros polimorfismos parecen incrementar la gravedad, sin influir en el riesgo en la adquisición³⁹. Éstos incluyen un receptor existente en los neutrófilos para la IgG2 o IgG3, llamado Fc gamma receptor IIA (FcgammaRIIA); diversos estudios han encontrado una asociación entre polimorfismos en FcgammaRIIA-R131 y un incremento en el riesgo de formas graves⁴⁰. Polimorfismos en la familia del gen IL-1 o genotipos asociados con alta expresión de IL-10 o con producción alterada de promotor del TNF-alfa o la presencia de un alelo específico del enzima convertidor de la angiotensina (ACE) se han documentado como causantes de un incremento en el riesgo de enfermedad grave⁴¹⁻⁴². Cuando existe una asociación familiar de más de uno de estos polimorfismos, el riesgo se ve aumentado considerablemente⁴³. Se ha descrito un polimorfismo situado en el promotor del gen de PAI-1, responsable de una disminución de la fibri-

nólisis fisiológica, que se ha relacionado con un mal pronóstico en las sepsis meningocócicas⁴⁴⁻⁴⁵.

La inmunogenética deberá ayudar en un futuro próximo a mejorar la comprensión de la fisiopatología de los procesos infecciosos en función de la genética del huésped. Permitirá aplicar tratamientos adaptados de forma individualizada y abrirá nuevas posibilidades terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Al resto de miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de Cataluña son Àlvarez J, Alsedà M, Arias C, Artigues A, Balañà PJ, Barrabeig I, Camps N, Cardeñosa N, Carmona G, Carol M, Ciruela P, Company M, Fòllia N, Godoy P, Parrón I, Planas C, Rovira A, Sala MR, Torner N, Torra R, Torres J, (Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña, España) y Caylà J, Rius C, Tortajada C (Agencia de Salud Pública de Barcelona, España).

Agradecemos la colaboración de los médicos declarantes y de los técnicos de las Unidades de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Salud y de la Agencia de Salud Pública de Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccine. In: Plotkin AS, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 399-434.
2. American Public Health Association: Meningitis. In *Control of Communicable Diseases Manual*. Edited by Heymann DL. Washington DC: 2004: 357-371.
3. Domínguez A, Cardeñosa N, Izquierdo C, Sánchez F, Margall N, Vázquez JA et al. Prevalence of Neisseria meningitidis Carriers in the School Population of Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 425-433.

4. Stuart J. Public health management. In: Frosch M, Maiden MCJ, editors. Handbook of meningococcal disease. Weinheim: Wiley-Vch Verlag 2006; 519-31.
5. American Academy of Pediatrics: Meningococcal infections. In Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Edited by Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Madrid: Medica Pan Americana; 2007: 535-544.
6. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldés MA, Arilla M et al. Relevance of genetically determined host factors to the prognosis of meningococcal disease. Euro J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 634-637.
7. Moore Ps, Hierholzer J, De Witt W et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic Group A meningococcal meningitis. JAMA 1990; 264: 1271-1275.
8. De Wals P. Meningococcal C vaccines: the Canadian experience. Pediatr Infect Dis J. 2004 Dec; 23(12 Suppl): S280-4.
9. Ontañón M. La enfermedad meningocócica en España. Cambio en su patrón etiológico como problema de salud emergente. Rev Esp Salud pública, 1998; 72: 439-442.
10. Fernandez Cuesta, LM. La enfermedad meningocócica en España. ¿Es necesario modificar la pauta de vacunación? Rev Pediatr Aten Primaria. 2006; 8: 87-100.
11. Domínguez A, Muñoz P, Cardeñosa N, Martínez A and Caylà JA, The meningococcal disease study group. Time-series analysis of meningococcal disease in Catalonia. Ann Epidem 2007; 17 (9): 654-662.
12. Cardeñosa N, Domínguez A, Martínez A, Alvarez J and working group on meningococcal disease in Catalonia. Meningococcal Disease in Catalonia 1 Year after Mass Vaccination Campaign with Meningococcal Group C Polysaccharide Vaccine. Infection. 2003;31: 392-397.
13. Salleras LI, Domínguez A, Prats G, Parrón I, Muñoz P. Dramatic Decline of Serogroup C Meningococcal Disease Incidence in Catalonia (Spain) 24 Months after a Mass Vaccination Programme of Children and Young People. J Epidemiol Community Health. 2001; 55: 238-247.
14. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Decret 318/2000 de 27 de setembre, pel qual es modifica l'annex del Decret 60/1999 de 9 de març, pel qual s'estableix el calendari de vacunacions sistemàtiques. DOGC 3.242 de 10 d'octubre de 2000.
15. Salleras LI, Domínguez A, Cardeñosa N. Dramatic Decline of Serogroup C Campaign with Meningococcal C Conjugate Vaccine. Vaccine. 2003; 21: 729-733.
16. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol d'actuació davant la malaltia meningocócica. 2 ed. Barcelona; 2006.
17. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria. 12 ed. Barcelona; 2007: 28.
18. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. Emerg Infect Dis. 2003 Jun; 9(6): 665-71.
19. Nathan N, Rose AM, Legros D, Tiendrebeogo SR et al. Meningitis serogroup W135 outbreak, Burkina Faso, 2002. Emerg Infect Dis. 2007 Jun; 13(6): 920-3.
20. Racoosin JA, Whitney CG, Conover CS, Diaz PS. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991-1997. JAMA. 1998 Dec 23-30; 280(24): 2094-8
21. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey. Emerging Infectious Diseases. 2008; 7 (14): 1089-1096.
22. Vázquez JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. Vacunas 2001: 10-17.
23. Alcalá B, Arreaza I, Salcedo C, Uría MJ, De la Fuente L, Vázquez JA. Capsule switching among C:2b:P1.2.5 meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. Emerg Infect Dis 2002; 8: 1512-4.
24. Vázquez JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España. An Esp Pediatr 2002; 57 (Supl 1): S3-6.
25. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impacto of the meningococcal conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. Euro Surveill 2004; 9:11-15.
26. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarek EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. Lancet 1991; 338: 554-557.
27. Young LS, LaForce FM, Head JJ, Feeley JC, Bennett JV. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. N Engl J Med 1972; 287: 5-9.

28. Hubert B, Watier L, Garnerin P, Richardson S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *J Infect Dis* 1992; 166: 542-545.
29. Travaglini M, Gubler J, Buhlmann U, Goetschel P. Varicella zoster virus infection complicated by *Neisseria meningitidis* bacteraemia in two children. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 399-403.
30. Maitland K. Temporal association of chickenpox and meningococcal disease in children: a report of three cases. *Acta Paediatr* 2000; 89: 744-745.
31. Knight J. Polymorphisms in tumor necrosis factor and other cytokines as risks for infectious diseases and the septic shock syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 3: 427-439.
32. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA, Arilla M et al. Relevance of genetically determined host factors to the prognosis of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 979-983.
33. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359-395.
34. Merino J, Rodríguez-Valverde V, Lamelas JA et al. Prevalence of deficits of complement components in patients with recurrent meningococcal infections. *J Infect Dis* 1983; 148:331
35. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg S, Zwinderman A et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*; 9 (1): 31-44.
36. Charpentier J, Mira JP. Rôle de l' hôte au tours des infectins bactériennes sévères. *Arch Pédiatr* 2001; 8 Suppl 4: 689-96.
37. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA et al. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Meningococcal Research Group. Lancet* 1999; 353: 1049-1053.
38. Smirnova I, Mann N, Dols A et al. Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6075-6080.
39. Sparling PF. A plethora of host factors that determine the outcome of meningococcal infection. *Am J Med* 2002; 112: 72-74.
40. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA, Arilla M et al. Associations between Fc gamma receptor IIa polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease. *Am Jour of Med* 2002; 112: 19-25.
41. Carrol ED, Thomson AP, Jones AP, Jeffers G, Hart CA. A predominantly anti-inflammatory cytokine profile is associated with disease severity in meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1415-9.
42. Nadel S, Newport MJ, Booy R et al. Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 878-880.
43. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 170-3.
44. Westendorp RG, Hottenga JJ, Slagboom PE. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet* 1999; 354: 561-3.
45. Menges T, Hermans PW, LAngefeld T, Boning O, Engel J et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 2001; 357: 1096-7.

ORIGINAL

DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DE LA TUBERCULOSIS
EN ESPAÑA MEDIANTE MÉTODOS GEOESTADÍSTICOS

Diana Gómez-Barroso (1,2), Elena Rodríguez Valín (2,1), Víctor Flores Segovia (2), Rebeca Ramis Prieto (2,1), José Luís del Barrio Fernández (3), Fernando Simón Soria (2,1).

(1) CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP.

(2) Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.

(3) Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Rey Juan Carlos. Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública, Inmunología y Microbiología Médica.

RESUMEN

Fundamentos: La incidencia de tuberculosis (TB) se ha asociado a factores, epidemiológicos y sociales. En España, la TB es una enfermedad de declaración obligatoria e individualizada. Las tasas de TB respiratoria experimentan un descenso constante en los últimos años. El objetivo es valorar la asociación entre la morbilidad por TB respiratoria y variables socioeconómicas y epidemiológicas así como su distribución espacial mediante métodos geoestadísticos.

Método: Las tasas de incidencia se estandarizaron por edad y sexo con datos de la Red Nacional de Vigilancia (2006). Las variables socioeconómicas incluidas son: condición socioeconómica, nivel de estudios, tasa de hacinamiento, densidad de población, tasa de inmigración estandarizada por sexo, tasa de analfabetismo, tasa de paro, gasto medio en euros por persona. Las variables epidemiológicas incluidas han sido la tasa de SIDA y la tasa de incidencia de gripe. Se realizó un análisis multivariable mediante un Modelo Lineal Generalizado poisson. Se aplicó la técnica geoestadística Cokringing ajustada por las variables estadísticamente significativas para ver la distribución espacial de riesgo.

Resultados: Las variables estadísticamente significativas son la tasa de hacinamiento, tasa de inmigración, tasa de analfabetismo, tasa de paro, gasto medio euros por persona, tasa de gripe y tasa de sida. La técnica geoestadística muestra una variabilidad espacial del riesgo y una concentración del riesgo en el noroeste y sureste de la península.

Conclusiones: Los resultados permiten afirmar que el método Cokringing es una herramienta útil para representar la distribución espacial del riesgo. Existe asociación entre variables socioeconómicas, epidemiológicas y TB en España.

Palabras clave: Tuberculosis. Análisis espacial. Análisis multivariable.

ABSTRACT

Space Distribution of Tuberculosis
in Spain by Geostatistical Methods

Background: Tuberculosis incidence has been associated with many factors, both epidemiological and social. In Spain, tuberculosis is a statutorily notifiable disease requiring individualised reporting. During the last few years rates of respiratory tuberculosis show a steady decline. This study sought to assess respiratory tuberculosis morbidity and mortality in association to socio-economic and epidemiological covariates and estimate its spatial distribution across the country, using geostatistical methods.

Methods: Respiratory tuberculosis incidence rates were standardised by age and sex with the data of the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE, *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*) for 2006. The following socio-economic variables were included in the study: socio-economic status, educational level, overcrowding rate, population density, standardised immigration rate by sex, unemployment rate and average spending per person in euros. The epidemiological variables included were, such as, AIDS rate and the influenza incidence rate. To assess the association of covariables a multivariate analysis was performed using a Generalised Linear Model assuming Poisson distribution. The geostatistical method Co-kriging was adjusted with the significant variables to built the spatial distribution of risk.

Results: The statistically significant covariates were overcrowding rate, standardised immigration rate by sex, educational level, unemployment rate, average spending per person in euros, AIDS rate and the influenza incidence rate. The geostatistical method shows spatial variability of the risk with higher risks in the northwest and southeast of the peninsula.

Conclusion: Results prove that the Co-kriging method is a useful tool to show the spatial distribution of risk. Alternatively, tuberculosis is associated with both social and epidemiological covariates.

Key words: Tuberculosis. Spatial analysis. Multilevel Analysis.

Correspondencia:

Diana Gómez-Barroso

Instituto de Salud Carlos III

Monforte de Lemos n 5, pabellón 12. 28071 Madrid

Correo electrónico: dgomez@isciii.es

(*) En este trabajo no existen conflictos de intereses.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) sigue representando un problema de Salud Pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número estimado de nuevos casos en 2006 fue de 9,2 millones, lo que supone un 0,6% de aumento respecto al año 2005¹. Según el último informe de la Red Europea de Vigilancia de Tuberculosis (EuroTB)², en la Región Europea de la OMS se notificaron 422.830 casos de tuberculosis en 2006. Aunque la tendencia en el número de casos para el total de la Región es descendente, existen grandes variaciones según regiones. En Europa occidental y en los Balcanes la tendencia en el periodo 2002-2006 fue descendente, mientras que en el Este fue ascendente.

La incidencia de tuberculosis se ha asociado a muchos factores, tanto epidemiológicos como sociales. Los datos disponibles señalan que mayoritariamente, la tuberculosis es una enfermedad de hombres, aunque estas diferencias no pueden ser explicadas solamente por el hecho biológico, sino que también intervienen otros factores como exposición a distintos factores de riesgo, entre los que se incluyen estilos de vida, tabaco, y ocupación^{3; 4}. Se estima que más del 75% del aumento global estimado de la incidencia de tuberculosis es el resultado de factores demográficos como el crecimiento de la población¹ y los cambios en la estructura por edad. En los países industrializados se señala que, aparte de la longevidad y el envejecimiento de su población, hay otros factores como la privación socioeconómica, la inmigración de países de alta incidencia, el declive de los programas de tuberculosis, la fármaco resistencia y la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA, han contribuido sustancialmente a las tendencias actuales de la incidencia⁵⁻⁷.

En España, la tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria e indivi-

dualizada de acuerdo a características básicas como son la edad y sexo, además de otros datos de interés clínico y epidemiológico⁸⁻¹¹. La epidemiología de la tuberculosis en los años 80 y 90 estuvo muy influenciada por la epidemia de VIH, especialmente por los usuarios de drogas por vía parenteral¹².

Desde que se dispone de datos individualizados a nivel nacional, las tasas de tuberculosis respiratoria en España han experimentado un descenso constante en el periodo 1999-2004 (22 casos/100.000 habitantes en 1999 hasta 16 en 2004, media de descenso anual 5%), observándose desde 2004 una estabilización en la notificación. Las causas de esta estabilización no están claras, aunque los datos de vigilancia muestran en los últimos años un aumento del número de casos nacidos fuera de España, (en 2004 el número de casos de tuberculosis respiratoria nacidos fuera de España fue de 602, incrementándose en 2005 a 1.143 y en 2006 a 1.275)¹³. Esta tendencia se corresponde a la observada en algunos países de Europa occidental, como Irlanda, Italia y Reino Unido². La tasa bruta media de notificación de tuberculosis respiratoria en España fue de 15 casos/100.000 habitantes en 2006, existiendo diferencias entre las distintas regiones^{13; 14}. Estudios realizados en diferentes lugares del territorio nacional sugieren que hay una asociación entre factores sociales (hacinamiento, desempleo, no tener hogar) y riesgo de tuberculosis^{6; 15}.

Diversos estudios en diferentes países han analizado la distribución espacial de la TB y la asociación con diferentes factores socioeconómicos¹⁶⁻²¹.

El objetivo de este trabajo es valorar la asociación existente entre la morbilidad por TB respiratoria y variables socioeconómicas y epidemiológicas así como su distribución espacial en el territorio mediante métodos geoestadísticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio analítico en el que se ha realizado un análisis geoestadístico para ver la distribución de la morbilidad por TB respiratoria ajustada por factores socioeconómicos y epidemiológicos con el método Cokriging.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad (se ha considerado 4 grupos de edad, de 0 a 14 años, de 15 a 44, de 45 a 65 y más de 65) y sexo de tuberculosis respiratoria han sido calculadas a partir de los casos declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en el año 2006 para cada provincia por 100.000 habitantes. Se han excluido del análisis aquellos casos en los que las variables de año o la provincia estaban incompletas o eran desconocidas. Se consideraron sólo los casos de tuberculosis respiratoria, definiéndose como tuberculosis respiratoria la que afecta al parénquima pulmonar y al árbol traqueobronquial, la tuberculosis laríngea, así como la pleural y de los ganglios linfáticos intratorácicos. Se incluyeron todos los casos declarados, estuvieran o no confirmados por laboratorio. Se han analizado las provincias peninsulares, excluyéndose del análisis los territorios insulares, y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla por no existir una correlación espacial con la península. Para la estandarización de las tasas se ha utilizado la población de referencia del padrón de 2006 del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Las variables socioeconómicas incluidas en el estudio provienen de diferentes fuentes de información así, del censo 2001 publicado por el INE se ha extraído la condición socioeconómica media por hogar a nivel provincial (variable proporcionada por el INE que se obtiene combinando la información de las variables de ocupación, actividad y situación profesional), nivel de estudios y la tasa de hacinamiento (superficie útil por número de miembros de la

vivienda). Del Padrón 2006 publicado por el INE se han utilizado la densidad de población (habitantes por Km²), y la tasa de inmigración estandarizada por sexo. De la encuesta de Indicadores Sociales publicada por el INE en 2006 se han considerado la tasa de analfabetismo, tasa de paro y el gasto medio en euros por personas considerando como una variable de situación económica. Las variables epidemiológicas incluidas han sido: tasa de SIDA (tasa por 100.000 habitantes del Registro Nacional de SIDA, datos actualizados a diciembre del 2007) y la tasa de incidencia de gripe (calculada a partir de los casos de declarados al Sistema de Vigilancia de la Gripe en España en el año 2006).

Se calculó el centroide de cada provincia para agregar los casos a nivel provincial y se realizó el análisis de correlación espacial entre las variables de estudio.

En el análisis de correlación se valoraron las cuatro direcciones cardinales principales y las tendencias de distribución espacial de los datos.

Se realizó un análisis multivariable mediante un Modelo Lineal Generalizado (GLM) ²² para las tasas de incidencia. En todos los casos, asumimos una distribución de Poisson. Aquellas variables no significativas o que presentaron colinearidad fueron excluidas del modelo para el posterior análisis espacial.

Se realizó la estimación del riesgo de TB para el resto del territorio peninsular español para el año 2006 ajustado por las variables significativas utilizando el método multivariable Cokriging ordinario mediante la función del semivariograma cruzado.

Para ajustar las variables del semivariograma cruzado se valoraron tres modelos: el exponencial, el esférico y el gaussiano aplicando el que mejor se ajustaba a las variables estudiadas. Para ajustar los parámetros

se utilizó un modelo lineal de correogionalización^{23; 24} que establece que los semivariogramas individuales y el cruzado sean combinaciones lineales de modelos de semivariogramas. Para la estimación del semivariograma cruzado^{17; 25} se utilizó esta fórmula:

$$\gamma_{ZS}^*(h) = \frac{I}{2N(h)} \sum_{|x_i - x_j| = h} (z(x_i) - z(x_j)) (s(x_i) - s(x_j))$$

Y se ajustó mediante el modelo de correogionalización lineal con las variables incluidas:

$$\begin{bmatrix} \gamma_Z(h) & \gamma_{ZS}(h) \\ \gamma_{ZS}(h) & \gamma_S(h) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u_1 & w_1 \\ w_1 & v_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \gamma_1(h) & 0 \\ 0 & \gamma_1(h) \end{bmatrix} + \Lambda + \begin{bmatrix} u_m & w_m \\ w_m & v_m \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \gamma_m(h) & 0 \\ 0 & \gamma_m(h) \end{bmatrix}$$

Donde *h* es la distancia entre los pares, *z* la variable independiente y *s* las variables dependientes.

Cokriging es un método multivariable de estimación espacial restringido a una zona de interés, en función de la correlación espacial entre los valores observados a diferentes distancias y direcciones que permite interpolar un valor para los puntos donde no se dispone de información. El método permite explicar una variable en función de otras variables auxiliares correlacionadas espacialmente con ella mediante un semivariograma cruzado^{17; 25}. Este es el estimador Cokriging ordinario propuesto:

$$E(Z_{cok}^*(u)) = m \sum \lambda_\alpha + \sum_{j=1}^K m_j \sum_{\alpha=1}^{N_j} \beta_{\alpha j}$$

Se calculó el error estándar de todas las estimaciones.

Para la presentación de los resultados se utilizan mapas de distribución de riesgo estimado de TB respiratoria.

Todos los análisis, los gráficos y los mapas han sido realizados con el software libre R v 2.5.1.

RESULTADOS

En el análisis de los datos se incluyeron 46 de las 47 provincias del territorio peninsular español que disponían de información completa en la RENAVE de casos de TB respiratoria durante el año 2006. Se excluyó una provincia por no estar los datos completos. Los casos totales de TB respiratoria incluidos en el análisis fueron 5.876, siendo el 65% hombres y el 35% mujeres. El 65% tanto en hombres como en mujeres estaban en el rango de edad de 15 a 45 años. Las tasas de incidencia estandarizadas por edad y sexo oscilan entre 10 y 260 por cien mil habitantes existiendo una gran variabilidad espacial.

Siete de las 10 variables incluidas en el modelo GLM resultaron estadísticamente significativas: tasa de hacinamiento, tasa de inmigración, tasa de analfabetismo, tasa de paro, gasto medio en euros por persona/año, tasa de SIDA y tasa de gripe. (Tabla 1).

Para estimar el riesgo de incidencia de TB ajustado por las variables que resultaron estadísticamente significativas se utilizó la técnica de interpolación Cokriging, mediante un modelo exponencial para ajustar los parámetros de las variables; se utilizó un modelo lineal de correogionalización para obtener las mínimas varianzas del semivariograma cruzado y se calculó el error estándar de las estimaciones.

El patrón de distribución de riesgo de incidencia ajustado por las variables dichas anteriormente, presenta las tasas más altas en la parte noroeste y noreste de la península, así como en el sureste. Los valores mas

Tabla 1

Asociación de la Tuberculosis con variables socioeconómicas y epidemiológicas.
(Modelo GLM)

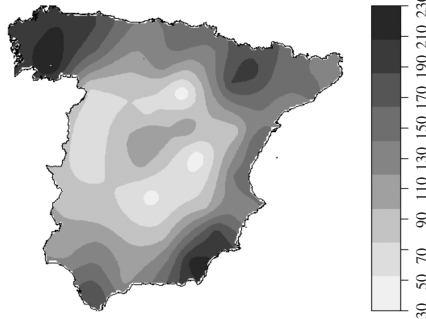
Tasa TB	IRR	Error Estándar	Intervalo confianza 95%	
Hacinamiento	0,945064	0,004877	0,9355536	0,954673
Tasa gripe	1,000137	0,000019	1,000098	1,000176
Tasa inmigración	1,000019	2,92E-06	1,000014	1,000025
Tasa SIDA	1,039066	0,010445	1,018793	1,059743
Analfabetos	1,014293	0,003375	1,007698	1,02093
Tasa paro	0,963386	0,006158	0,9513905	0,975533
Gasto euros	0,999954	5,34E-06	0,9999437	0,9999646

Figura 1

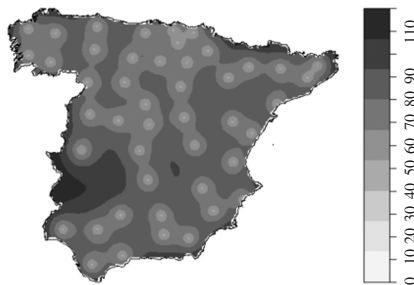
Riesgo de incidencia de TB ajustado por tasa de hacinamiento, tasa de inmigración, tasa de analfabetismo, tasa de paro, gastos medio en euros por persona/año, tasa de SIDA y tasa de gripe. 2006 y error estándar
Tasa de incidencia/100.000

Tasa de incidencia/100.000

Riesgo tuberculosis en la Península, 2006



Error Estándar



bajos se concentran en el centro, destacando el centro peninsular con un ligero descenso. El error estándar indica menor error

en las zonas donde se dispone de información y es más alto a medida que aumenta la distancia. (Figura 2).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio permiten afirmar que el método Cokriging es una herramienta útil para representar la distribución espacial del riesgo de tuberculosis (incidencia) en la península. Mediante el empleo de este método se ha podido estudiar la asociación de la incidencia de tuberculosis con diferentes variables epidemiológicas y socioeconómicas en su distribución geográfica. Los resultados sugieren una asociación entre el riesgo de tuberculosis y la tasa de hacinamiento, tasa de inmigración, tasa de analfabetismo, tasa de paro, gasto medio en euros por persona/año, tasa de SIDA y tasa de gripe.

En España existen estudios que relacionan factores sociales y su distribución por barrios dentro de una ciudad⁶ y otros que relacionan factores epidemiológicos y TB sin tener en cuenta la distribución geográfica¹⁵.

Este es el primer estudio que analiza la incidencia ajustada por factores socioeconómicos y epidemiológicos y la distribución espacial del riesgo a nivel peninsular, siendo los resultados similares a los obtenidos en otros países y que analizan la asociación de la incidencia de la TB respiratoria con factores socioeconómicos así como su distribución geográfica^{16; 19-21}.

El patrón de distribución espacial para el riesgo de incidencia de TB es coherente con los datos de la Red Nacional de Vigilancia, siendo las áreas con mayor incidencia las que presentan el riesgo mayor de tuberculosis. Esta distribución no varía sustancialmente al ajustar por las distintas variables del modelo, aunque se suaviza, lo que indica que hay otras variables que influyen en esta distribución y que no se han tenido en cuenta. La tuberculosis se ha asociado tradicionalmente a la deprivación socioeconómica y al hacinamiento, así como a la inmigración de personas procedentes de países de alta endemia^{5; 6; 15; 26; 27}.

En nuestro estudio se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de tuberculosis respiratoria y la tasa de inmigración, y distintos estudios realizados en España muestran un aumento del porcentaje de inmigrantes respecto al total de casos de tuberculosis en los últimos años^{5; 26; 28}.

Finalmente señalar entre las limitaciones de nuestro estudio que la forma de estimar los riesgos de incidencia no valora el número bruto de casos asociados a la TB respiratoria. La información utilizada tiene carácter poblacional y por lo tanto las asociaciones sugeridas podrían no ser aplicables a nivel individual. La TB respiratoria se transmite persona a persona lo que influye directamente en la distribución de la enfermedad. Nuestro trabajo no tiene en cuenta los movimientos poblacionales ni los contactos persona a persona. Tampoco se han tenido en cuenta otras variables ambientales o socioeconómicas que podrían influir en la incidencia de tuberculosis.

Nuestro estudio se restringe a las capitales de provincia por no disponer de datos completos en la Red Nacional de Vigilancia desagregados a nivel municipal. La precisión de la distribución de riesgo de TB presentada en los mapas es buena y se corresponde con los datos de la Red Nacional de Vigilancia, sin embargo el número limitado de datos y la distancia entre los centroides de cada provincia conlleva a que en algunas zonas la confianza que se le puede dar a la estimación sea menor como muestran los diferentes mapas de error estándar.

Podemos concluir que la técnica multivariable Cokriging propuesta permite estudiar la asociación de la tuberculosis con diferentes variables controlando por aquellas significativas. Estos métodos geoestadísticos proporcionan un valor añadido a la vigilancia epidemiológica de enfermedades infecciosas y podrían incorporarse de forma rutinaria a la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control, 2008. Surveillance, Planning, Financing. WHO/HTM/TB/2008.393.
2. Institut de Veille Sanitaire S-MF. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006.
3. Allotey P, Gyapong M. Gender in tuberculosis research. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 831-836.
4. Bates M, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith K. Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 335-342.
5. Ordovás M, Cañellas M, García C, García L, Gutierrez M, Rodero I et al. Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Incidencia en personas extranjeras y españolas durante el periodo 1996-2004. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 597-604.
6. Díaz de Quijano E, Brugal M, Pasarín M, Galdós-Tangüis H, Caylá J, Borrell C. Influencia de las desigualdades sociales, la conflictividad social y la pobreza extrema sobre la morbilidad por tuberculosis en la ciudad de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 517-528.
7. Kistemann T, Munzinger A, Dangendorf F. Spatial patterns of tuberculosis incidence in Cologne (Germany). *Soc Sci Med.* 2002; 55: 7-19.
8. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Oficial Del Estado núm de 29/12/1995.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.
10. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Bol Epidemiol Sem.* 2003; 11: 181-184.
11. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (II). *Bol Epidemiol Sem* 2003; 11: 193-195.
12. Registro Nacional de Sida. Vigilancia Epidemiológica del sida en España. Situación a 30 de junio de 2006. *Bol Epidemiol Sem.* 2006; 14: 133-136.
13. Rodríguez E, Díaz O, Hernández M, Hernández G, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2005-2006. *Bol Epidemiol Sem.* 2007; 15: 205-208.
14. Grupo de Trabajo del PMIT. La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1999.
15. Díez M, Díaz A, Bleda MJ, Aldamiz M, Camafort M, Camino X et al. Prevalence of M. tuberculosis infection and tuberculosis disease among HIV-infected people in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1196-1202.
16. Chan-yeung M, Yeh AG, Tam CM, Kam KM, Leung CC, Yew WW et al. Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9: 1320-1326.
17. Valencia LI, Fortes BP, Medronho RA. Spatial ascariasis risk estimation using socioeconomic variables. *Int J Environ. Health Res.* 2005; 15: 411-424.
18. Egunjobi L. Spatial distribution of mortality from leading notifiable diseases in Nigeria. *Soc Sci Med.* 1993; 36: 1267-1272.
19. Mota FF, Vieira-da-Silva LM, Paim JS, Costa MC. Spatial distribution of tuberculosis mortality in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad. Saude Publica.* 2003; 19: 915-922.
20. Rodrigues AL, Jr., Ruffino-Netto A, de Castilho EA. Spatial distribution of M. tuberculosis-HIV coinfection in Sao Paulo State, Brazil, 1991-2001. *Rev Saude Publica.* 2006; 40: 265-270.
21. Vieira RC, Prado TN, Siqueira MG, Dietze R, Maciel EL. Spatial distribution of new tuberculosis cases in Vitoria, State of Espirito Santo, between 2000 and 2005. *Rev Soc Bras. Med Trop.* 2008; 41: 82-86.
22. McCullagh and Nelder. *Generalized Linear Model, GLM.* London: Chapman and Hall; 1989.
23. Estrada-Pena A. Geostatistics and remote sensing as predictive tools of tick distribution: a cokriging system to estimate Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) habitat suitability in the United States and Canada from advanced very high resolution radiometer satellite imagery. *J Med Entomol.* 1998; 35: 989-995.
24. Giraldo R. Propuesta de un indicador como variable auxiliar en el análisis cokriging. *Rev Colombiana Estadist* 2001; 24: 1-12.

25. Goovaerts P. Ordinary Cokriging Revisited. Available: <http://hdl.handle.net/2027.42/43198>
26. Chaves F, Iñigo J. Tuberculosis e inmigración en España. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 585-587.
27. Lefebvre N, Falzon D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir.J.* 2008; 31: 1256-1260.
28. Generalitat de Catalunya. Situación epidemiológica y tendencia de la endemia tuberculosa en Cataluña. Informe anual 2006. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi. Generalitat de Catalunya; 2008.

ORIGINAL

BROTOS POR NOROVIRUS EN RESIDENCIAS
Y CENTROS SANITARIOS DE CATALUÑA

Pere Godoy (1,2), Angela Dominguez (2), Josep Alvarez (1), Neus Camps (1), Irene Barrabeig (1), Rosa Bartolomé (3), María Rosa Sala (1), Dolors Ferre (4), Helena Pañella (4), Joan Torres (1), Sofía Minguell (1), Miquel Alseda (1), Analía Pumares (1) por el grupo de estudio de gastroenteritis víricas en Cataluña.

- (1) Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña.
(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
(3) Servicio de Microbiología Vall d'Hebron Hospital, Catalonia, Spain.
(4) Agencia de Salud Pública de Barcelona.

RESUMEN

Fundamentos. La baja dosis infectiva y las múltiples vías de transmisión facilitan la presentación de brotes de norovirus. El objetivo fue comparar la incidencia de brotes por norovirus en hospitales y residencias en Cataluña.

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo de la serie de brotes de norovirus en el período del 15/10/2004 al 30/10/2005. Se rellenó una encuesta epidemiológica para cada brote. Las variables fueron: número de expuestos, enfermos, mecanismo de transmisión, ámbito (centros sanitarios o residencias), región sanitaria, mes del año, y duración. Mediante técnicas de PCR se investigó la presencia de norovirus en muestras clínicas. Se calculó la incidencia en cada centro y la incidencia anual de brotes por centros. Las diferencias se determinaron con la prueba de χ^2 y la t de Student con un grado de significación (p) inferior a 0,05.

Resultados. Se detectaron 17 brotes, 6 en centros sanitarios y 11 en residencias. La tasa de ataque global fue del 33,4% (652/1951) y fue ligeramente superior en las residencias (35,2%) que en los centros sanitarios (31,4%).

El 94,1% (16/17) de los brotes se produjeron por transmisión persona a persona y sólo el 5,9% (1/17) por alimentos. La media de días entre el primer y último caso del brote fue de 11,4 (DE = 6,9).

La duración media de los síntomas fue de 2,39 días (SD=1,6) y también fue superior en los pacientes hospitalizados 2,63 (SD=1,7) en comparación a los pacientes de residencias 1,97 (SD=1,7) (p < 0,0001).

Conclusiones. Norovirus es responsable de un número importante de brotes por transmisión persona a persona. Se debe protocolizar su control para reducir su número y su duración.

Palabras clave: Brote. Gastroenteritis. Incidencia. Vigilancia. Epidemiología. Norovirus. Norwalk like virus. Hospitales. Residencias. Lavado de manos.

ABSTRACT

Norovirus Outbreaks in Hospitals and
Nursing Homes in Catalonia, Spain

Background. The low infectious dose and multiple transmission routes favour the appearance of norovirus outbreaks. The objective of this study was to compare the incidence of norovirus outbreaks in hospitals and nursing homes in Catalonia.

Methods. A descriptive study of norovirus outbreaks between 15/10/2004 and 30/10/2005 was carried out. An epidemiological survey was completed for each outbreak. Norovirus in clinical samples was determined by PCR techniques. The incidence in each centre and the annual incidence of outbreaks by centre were calculated. Differences were calculated using the chi-square test and the Student's t test, taking a p value of > 0.05 as significant.

Results. Seventeen outbreaks (6 in hospitals and 11 in nursing homes) were detected. The global attack rate was 33.4% (652/1951) and was slightly higher in nursing homes (35.2%) than in hospitals (31.4%).

A total of 94.1% (16/17) of outbreaks were caused by person-to-person transmission and only 5.9% (1/17) by foods. The mean number of days between the first and last case was 11.4 (SD = 6.9).

The mean duration of symptoms was 2.39 days (SD=1.6), and was higher hospitals, 2.63 (SD=1.7), than in nursing homes, 1.97 (SD=1.7) (p < 0.0001).

Conclusions. Norovirus is responsible for a large number of outbreaks due to person-to-person transmission. Control should be standardized to reduce the number and duration of outbreaks.

Keywords: Outbreak. Gastroenteritis. Incidence. Surveillance. Epidemiology. Norovirus. Norwalk like virus. Hospital. Residences. Hand washing.

Correspondencia:

Pere Godoy

Dirección General de Salud Pública

C/ Roc Boronat, 81-95. 08005 Barcelona

Tel: +34 93 551 3583

Correo electrónico: pere.godoy@gencat.net

INTRODUCCIÓN

El reservorio y la fuente de infección de los norovirus son las personas enfermas y estudios de prevalencia en población general también han demostrado la existencia de infecciones totalmente asintomáticas que podrían tener un papel importante como fuente de infección¹. Estudios recientes señalan un periodo mediano de eliminación de virus después de una infección experimental de al menos 28 días (rango 13-56 días)². La dosis infecciosa es muy baja, menos de 100 partículas víricas¹⁻⁴, por lo que los *Norovirus* son también uno de los principales agentes responsables de brotes nosocomiales por transmisión persona a persona entre los residentes y los propios trabajadores sanitarios⁵.

El envejecimiento de la población en las últimas décadas junto con los cambios sociales ha comportado un aumento de la población adulta con patologías crónicas que precisan frecuentes hospitalizaciones y asistencia en centros especializados⁵. Esto ha facilitado la proliferación de hospitales y residencias asistidas dirigidas fundamentalmente a las personas mayores. En estos centros el grado de dependencia de algunas personas es muy elevado lo que puede comportar un riesgo de infecciones nosocomiales que se transmitan a partir de los propios trabajadores de los centros⁵⁻⁷. Este riesgo además se puede ver incrementado por la dificultad de aplicar los protocolos para evitar estas infecciones debido a aspectos como las sobrecargas de trabajo o la insuficiente formación de los mismos trabajadores.

También se han descrito, de forma similar a la gripe estacional, aumento de la incidencia de brotes debido a la aparición de nuevas cepas emergentes ante las cuales la mayoría de la población se comporta como susceptible⁸.

El objetivo del estudio fue describir y comparar los de brotes de gastroenteritis

por norovirus en hospitales y residencias en Cataluña.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de la incidencia de brotes de gastroenteritis por Norovirus en el período del 15/10/2004 al 30/10/2005. La población del estudio fueron los residentes en Cataluña que en el periodo del estudio hubieran estado ingresados en algunos de los hospitales o residencias en los que se hubiera detectado un brote por norovirus.

El brote se definió como la presentación de dos o más casos de gastroenteritis por norovirus en el mismo centro en el que al menos uno de los casos hubiera estado confirmado microbiológicamente. Se realizó una encuesta epidemiológica para cada uno de los brotes investigados. Las variables del estudio fueron: número de expuestos, enfermos, tasa de ataque, mecanismo de transmisión, ámbito (centros sanitarios o residencias), región sanitaria, mes del año, y duración. También se realizó una encuesta epidemiológica a cada uno de los enfermos para recoger información demográfica, síntomas clínicos, duración de los síntomas, mecanismo de transmisión y resultado de las muestras clínicas. Mediante técnicas de enzimoimmunoensayo y PCR se investigó la presencia de Norovirus en muestras clínicas de los afectados.

Se calculó la incidencia en cada uno de los brotes y la incidencia anual por centros en un año natural. Se utilizó como denominadores los pacientes censados en cada centro en el momento del estudio y el número de residencias y hospitales según el censo oficial del año 2005 respectivamente. Los intervalos de confianza se calcularon al nivel del 95% según una distribución de Poisson. Se comparó la variable dependiente, ámbito de presentación (hospital o residencia), con el resto de varia-

bles la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (CI). La existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la variable dependiente (tipo de centro) y el resto de variables cualitativas del estudio se estudió con la prueba de χ^2 y con las variables cuantitativas con la t de Student con un grado de significación (p) inferior a 0,05.

RESULTADOS

Se detectaron 17 brotes, 6 en centros sanitarios (35,3%) y 11 en residencias (64,7%). La incidencia por centros fue de 2,1% (CI 95% 1,3-3,3) y fue superior en hospitales en comparación a las residencias (OR = 2,8 IC 95% 1,0-7,8) (tabla 1).

La mayoría de los brotes 76,5% (13/17) se presentaron entre el mes de octubre de 2004 y enero de 2005. El resto de brotes se presentaron en el mes de septiembre de

2005. Durante más de 6 meses no se detectó ningún brote en el conjunto de Cataluña (figura 1). Todas las regiones sanitarias registraron algún brote.

El 94,1% (16/17) de los brotes se produjeron por transmisión persona a persona y sólo el 5,9% (1/17) por alimentos. En todos los brotes se confirmó que el agente responsable fue Norovirus. El 92,8% (13/14) fueron causados por el genogrupo II.4 y el 7,2% (1/14) por el II.b. En tres brotes no se pudo determinar el genogrupo. La media de días entre el primer y último caso del brote fue de 11,4 (DE = 6,9), y fue superior en los centros sanitarios (X=14,2; DE=9,7) en comparación a las residencias (X=9,7; DE=5,0), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p>0,05).

El censo total de personas expuestas en los centros con brotes fue de 1951 y la tasa de ataque global fue del 33,4% (652/1951) y fue ligeramente superior en las residen-

Tabla 1

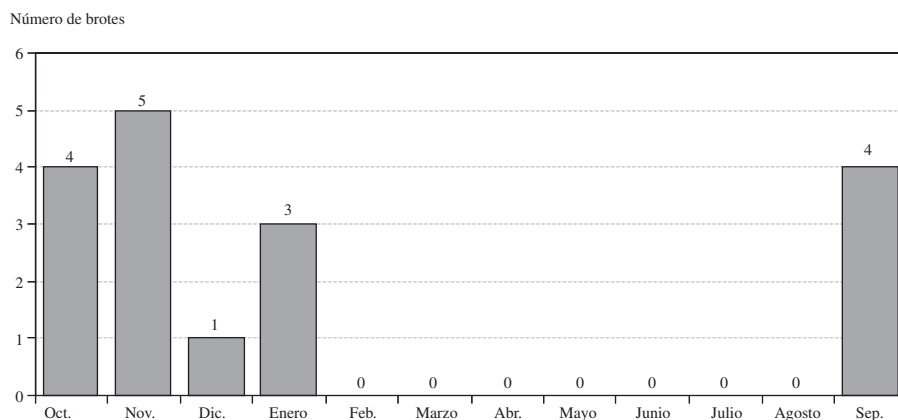
Incidencia, tasas de ataque y duración de los brotes en residencias y hospitales en Cataluña

	Total	Hospital	Residencias
Incidencia			
Número de centros	816	136	680
Número de brotes	17	6	11
Incidencia anual (%)	2,1	4,4	1,6
Incidencia anual IC 95%	1,3-3,3	1,8-9,5	0,9-2,9
OR	-	2,8	1,0
OR IC 95%	-	1,0-7,8	-
Tasa de ataque			
Pacientes expuestos	1951	938	1013
Casos	652	295	357
Tasa de ataque (%)	33,4	31,4	35,2
Tasa de ataque IC 95%	31,4-35,5	28,6-34,5	32,4-38,2
OR	-	1,0	1,2
OR IC 95%	-	-	1,0-1,4
Duración (días)			
Número de brotes	17	6	11
Media	11,4	14,2	8,8
Desviación estándar	6,9	9,2	5,6
Mediana		10,5	9,0
Rango	1-28	5-28	1-18

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza.

Figura 1

Distribución mensual de los brotes de Norovirus en Cataluña, 2004-2005



cias que en los hospitales (OR = 1,2 IC 95% 1,0-1,4). El 18,5% de los afectados fueron los propios trabajadores de los centros.

Se analizaron muestras de 246 pacientes y los resultados fueron positivos a Norovirus en 47,6% de los pacientes. La mayoría

de los casos (98,6%) se presentaron por transmisión persona a persona. Los síntomas más frecuentes fueron: diarrea 86,3%, vómitos 55,2%, dolor abdominal 37,3%, náusea 33,0% y fiebre 17,0%. La diarrea fue más frecuente en los pacientes de hospitales (tabla 2). La duración media de los síntomas

Tabla 2

Características de los pacientes con gastroenteritis por norovirus en brotes en residencias y hospitales en Cataluña

	Total		Hospital		Residencias		OR	IC 95%
	n	(%)			n	(%)		
Género								
Hombres	185	(28.4)	89	(30.2)	96	(26.9)	1	0.6-1.2
Mujeres	467	(71.6)	206	(69.8)	261	(73.1)	0.8	
Edad (años)*	68.4	(22.6)	71.1	(21.4)	66.1	(23.4)	0.004	
Síntomas								
Diarrea	563	(86.3)	269	(91.2)	294	(82.3)	2.2	1.4-3.6
Vómitos	360	(55.2)	162	(54.9)	198	(55.5)	1.0	0.7-1.3
Dolor abdominal	243	(37.3)	109	(36.9)	134	(37.5)	1.0	0.7-1.3
Nausea	215	(33.0)	51	(17.3)	164	(45.9)	0.2	0.2-0.3
Fiebre	111	(17.0)	35	(11.9)	76	(21.3)	0.5	0.3-0.8
Transmisión								
Persona-persona	647	(99.2)	292	(100.0)	352	(98.6)	8.3	0.5-152.4
Alimentos	5	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.4)	1	
Duración de los síntomas* (horas)	2.39	(1.6)	2.63	(1.6)	1.97	(1.7)	0.001	
Muestras clínica	117/246	(47.6)	46/106	(43.4)	71/140	(50.7)	0.7	0.5-1.2

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza.

*Media y desviación estándar;

fue de 2,39 días (SD=1,6) y también fue superior en los pacientes hospitalizados 2,63 (SD=1,7) en comparación a los pacientes de residencias 1,97 (SD=1,7) ($p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

La incidencia anual de brotes nosocomiales de Norovirus estimada por centros (2,1%) se considera elevada y todavía fue superior en hospitales en comparación a las residencias. Para el conjunto de la población de Cataluña esto supone una incidencia de 0,2 brotes por 10^5 hab, que se debe considerar superior a la estimada por Lopman et al⁹ para toda Europa, que fue de 0,3 a 0,7 brotes por 10^5 , pero teniendo en cuenta todos los tipos de brote.

Se debe señalar que la mayoría de los brotes se presentaron entre los meses de octubre y enero y que durante más de seis meses no se detectó ningún brote. La vigilancia de brotes en EE.UU¹⁰ y Europa¹¹ muestra que la incidencia, la localización e incluso la estacionalidad pueden variar de un año para otro. Se ha discutido si los aumentos de brotes se deben a una mejoría de la vigilancia o a la emergencia de nuevas cepas. Dado que a lo largo del estudio se mantuvieron los mismos métodos de vigilancia, es probable que el aumento y posterior desaparición de los brotes se deba a la emergencia de una nueva cepa. Los dos genotipos detectados II.4 y II.b son los más frecuentes en Europa y ambos se ha asociado a cepas altamente recombinantes y emergentes¹². Además, en nuestro país también podría existir un mayor riesgo de transmisión durante los meses fríos debido a la mayor hospitalización de las personas mayores y a que se vivan más horas en el interior de las viviendas lo cual puede implicar mayor grado de hacinamiento y mayores oportunidades para la transmisión.

La duración del cuadro clínico fue sólo 2,39 días en el conjunto de los pacientes,

pero fue superior en los hospitalizados respecto a los de residencias. Otros estudios también han señalado una mayor gravedad y duración del cuadro clínico en pacientes afectados por otros procesos¹³. Como en otros brotes nosocomiales los trabajadores también resultaron afectados¹³, aunque las tasas de incidencia fueron inferiores a las del colectivo de pacientes ingresados.

La mayoría de brotes fueron causados por transmisión persona a persona y una vez que un centro resultó afectado las tasas de ataque final fueron elevadas tanto en residencias (35,2%) como en los hospitales (31,4%) lo que sugiere el bajo cumplimiento del lavado de manos¹⁵ y la dificultad del control de la transmisión debido a la diversidad de mecanismos de transmisión¹⁵. Las tasas de ataque fueron superiores en las residencias a las de los hospitales lo que sugiere una mayor transmisión del virus en las residencias y una menor aplicación de los protocolos para la prevención de la infección nosocomial.

La tasa de ataque global en los centros estudiados (33,4%) se sitúa en valores intermedios a los descritos en la serie de Mattner et al¹⁶. El porcentaje de trabajadores afectados también es congruente con el descrito en otros estudios que señalan un riesgo alto de infección por norovirus en auxiliares de geriatría, enfermería y personal de limpieza, aunque inferior al de los propios pacientes¹⁷.

Las medidas de control esenciales son la desinfección de superficies con soluciones de hipoclorito a concentraciones de 1000 ppm, la prevención de la contaminación de los alimentos, la exclusión de los trabajadores enfermos, el aislamiento de cohortes de los pacientes y asegurar el lavado de manos de todos los trabajadores o el uso alternativo de soluciones alcohólicas¹⁷. Además se debe facilitar el acceso rápido a lavabos, uso de papel para el secado de manos y la disponibilidad de soluciones alcohólicas. Y

lo más importante, se debe mantener un elevado cumplimiento del lavado de manos mediante actividades continuadas de educación sanitaria a los trabajadores¹⁸. Estudios recientes también señalan la dificultad de eliminar totalmente la transmisión en los colectivos afectados por lo que también se debe considerar la posibilidad de cerrar los colectivos y evitar la renovación de susceptibles hasta que se elimine totalmente la aparición de nuevos casos¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses": public health consequences and outbreak management. *MMWR* 2001;50(RR-9):1-17.
2. Atmar RL, Opekum AR, Gilger MA, Estes MK, Crawford SE, Neill FH, Graham DY. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1553-57.
3. García C, DuPont HL, Long KZ, Santos JJ, Ko G. Asymptomatic Norovirus infection in Mexican children. *J Clin Microbiol* 2006;44:2997-3000.
4. Green YG, Belliot G, Taylor JL, Valdeuso J, Lew JF, Kapikian AZ, Lin FYC. A predominant role for Norwalk-like viruses as agents of epidemic gastroenteritis in Maryland nursing homes for the elderly. *J Infect Dis* 2002; 185:133-46.
5. Godoy P, Artigues A, Bartolomé R, Domínguez A, Plasencia A. Norovirus gastroenteritis outbreak by person to person transmission in a nursing home. *Med Clin (Barc)* 2006;127(14):538-41.
6. Lopman BA, Andrews N, Sarangi J, Vipond IA, Brown DWG, Reacher MH. Institutional risk factors for outbreaks of nosocomial gastroenteritis: survival analysis of a cohort of hospital units in south-west England, 2002-2003. *J Hosp Infect* 2005; 60: 135-43.
7. Navarro G, Sala RM, Segura F, Arias C, Antón E, Varela P, et al. An outbreak of Norovirus infection in a long-term-care unit in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:259-62.
8. Svraka S, Duizer E, Vennema H, de Bruin E, van der Veer B, Dorresteyn B, Koopmans M. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in the Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1389-94.
9. Lopman BA, Reacher MH, Duijnhoven van Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:90-6.
10. Blantun LH, Adams SM, Beard RS, Wei G, Bulens SN, Widdowson MA, et al. Molecular and epidemiologic trends of calicivirus associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000-2004. *J Infect Dis* 2006;193:413-21.
11. Lopman BA, Reacher MH, Duijnhoven van Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:90-6.
12. Siebenga JJ, Vennema H, Duizer E, Koopmans PG. Gastroenteritis caused by Norovirus GGII.4, the Netherlands, 1994-2005. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):144-6.
13. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IA, Sarangi J, Brown DWG. Clinical manifestation of Norovirus gastroenteritis in health care settings. *CID* 2004;39:318-24.
14. Wu HM, Fornek M, Schwab KJ, Chapin AR, Gibson K, Schawab E et al. A Norovirus outbreak at a long-term care facility: the role of environmental surface contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:802-9.
15. Cooper E, Blamey S. A Norovirus gastroenteritis epidemic in a long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:256-8.
16. Mattner F, Mattner L, Borck HU, Gastmeier P. Evaluation of the impact of the source (patient versus staff) on nosocomial norovirus outbreak severity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(3):268-72.
17. Álvarez M del C. Norovirus: brotes en instituciones cerradas. En: Bellido Blasco LB, editor. Madrid: Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas. Sociedad Española de Epidemiología; 2007. p. 119-146.
18. Dolin R. Norovirus - Challenges to control. *N Engl J Med* 2007;357:1072-3.
19. Heijne JCM, Teunis P, Morroy G, Wijkman C, oostveen S, Duizer E, et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis* 2009;15:24-30.

ORIGINAL**TUBERCULOSIS EN BARCELONA:
MODELO PREDICTIVO BASADO EN SERIES TEMPORALES****M. Pilar Muñoz (1, 2), Angels Orcau (2, 3) y Joan Caylà (2,3)**

(1) Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universitat Politècnica de Catalunya.

(2) CIBERESP.

(3) Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) a escala mundial sigue ocasionando cada año millones de casos nuevos y de muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado recientemente que en el 2007 se registraron 9.273.000 casos (incidencia de 139/100.000 habitantes) y 1.772.000 muertes atribuibles a esta vieja enfermedad, y en el año precedente la cifra absoluta fue ligeramente inferior (9.240.000 casos) mientras que la incidencia fue algo superior (140/100.000), por lo que se hace difícil precisar si hay declive o no. El objetivo de este trabajo es aplicar modelos predictivos a la TB, diferenciando entre población autóctona e inmigrante, en una ciudad en la que ha sido posible determinar el número anual de casos desde 1987.

Se ha ajustado una tendencia segmentada también denominada regresión discontinua a tramos (*piecewise regression* o *segmented regression*) a las series de casos nuevos en la población autóctona e inmigrante de Barcelona. La evolución de esta enfermedad es radicalmente diferente; mientras que en la población autóctona presenta una tendencia a la baja, coincidiendo con el descenso de nuevos casos de SIDA, en la población inmigrante, la tendencia es al alza. La estimación de nuevos casos para el año 2009 ha sido de 168 (IC 95% 109-227) y en la población inmigrante de 227 (IC 95%, 180-275).

Palabras clave: Incidencia de tuberculosis, previsión, regresión segmentada.

ABSTRACT**Tuberculosis in Barcelona:
A Predictive model Based
on Temporal Series**

Tuberculosis (TB) continues to cause millions of new cases and deaths worldwide every year. The World Health Organization (WHO) has recently estimated that in 2007 9,273,000 cases (incidence 139/100,000 inhabitants) and 1,772,000 deaths were attributed to TB and, in the previous year, the absolute figure was slightly lower (9,240,000 cases) and the incidence somewhat higher (140/100,000), making it difficult to determine whether there was a reduction or not. The objective of this study was to apply forecasting models to TB, differentiating between indigenous and immigrant subjects, in a city in which the annual number of cases has been recorded since 1987.

Adjusted segmented regression (piecewise regression) was applied to the series of new cases in the indigenous and immigrant populations of Barcelona. The evolution of TB differed radically; whereas in the indigenous population there was a downward trend, coinciding with the reduction in new cases of AIDS, in immigrants there was an upward trend. The estimated number of new cases in 2009 was 168 (95% CI 109 - 227) in indigenous subjects and 227 (95% CI, 180 - 275) in immigrants.

Key words: Tuberculosis incidence, forecast, piecewise regression.

Correspondencia:

M Pilar Muñoz

Departamento de Estadística e Investigación Operativa

Universitat Politècnica de Catalunya

pilar.munoz@upc.edu.

Telf. 93 401 70 30

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) a escala mundial sigue ocasionando cada año millones de casos nuevos y de muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado recientemente que en el 2007 se registraron 9.273.000 casos (incidencia de 139/100.000 habitantes) y 1.772.000 muertes atribuibles a esta vieja enfermedad, y en el año precedente la cifra absoluta fue ligeramente inferior (9.240.000 casos) mientras que la incidencia fue algo superior (140/100.000)¹, por lo se hace difícil precisar si hay declive o no.

En Barcelona ha sido posible mantener un Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis desde 1987. Se basa en un sistema de vigilancia epidemiológica activa que permite identificar la practica totalidad de los casos, lo que implica un seguimiento del cumplimiento del tratamiento y del estudio de contactos por parte de enfermeras de salud pública².

El cambio demográfico experimentado en los últimos años ha atenuado el declive que se venía observando previamente. En 1991 se registró una incidencia máxima de 67,1/100.000 que fue disminuyendo progresivamente hasta el 2000 (36,9/100.000) y en el 2007 la incidencia aún era de 31,1/100.000 y prácticamente la mitad de los casos correspondían a inmigrantes⁴.

La incidencia en el período estudiado ha disminuido aproximadamente el 50%.

Los modelos predictivos basados en series temporales ya se han utilizado en Cataluña en la gripe⁵ y en la enfermedad meningocócica⁶. El objetivo de este trabajo es aplicar estos modelos⁷ a la TB, diferenciando entre población autóctona e inmigrante, en una ciudad en la que ha sido posible determinar el número anual de casos desde 1987.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha trabajado con datos diarios recogidos el Registro de casos en TB del programa de control de Barcelona, desde el 1/1/1987 hasta el 31/12/2008. Los casos registrados, en el período de estudio, son 15.270. Los casos de TB se han asignado a partir de la fecha de inicio de tratamiento y en caso de no saberse, por la fecha de declaración. Se ha agregado la incidencia cada cuatro semanas, formando así dos series temporales, una para autóctonos y otra para inmigrantes con una longitud cada una de ellas de 287 observaciones. (Figuras 1 y 2).

Dadas las características estadísticas de las series por cuatrisesemanas tanto de los autóctonos como de los inmigrantes, en primer lugar se ha realizado un análisis exploratorio de la misma. A continuación se ha procedido a realizar un análisis de cambios estructurales siguiendo el procedimiento descrito en Zeilis et al (2003)⁸, que permite detectar los puntos de rotura que indican un cambio en la tendencia. Finalmente se ha ajustado un modelo de tendencia segmentada también denominada regresión discontinua a tramos (*piecewise regression* o *segmented regression*). La regresión lineal discontinua a tramos fue introducida originalmente por Thistlethwaite y Campbell (1960)⁹ y reciente Keliber y Zeileis (2008)¹⁰ han publicado un volumen bajo un enfoque aplicado. La idea intuitiva de esta metodología es que nos permite detectar los diferentes cambios que han ocurrido en la tendencia de las declaraciones de la enfermedad a lo largo del tiempo del estudio. Esta tendencia estimada es la que nos va a permitir realizar las previsiones y su intervalo de confianza para las dos series temporales mencionadas previamente.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico R de libre distribución versión 2.8.1 (<http://cran.r->

project.org). Los cambios estructurales se han detectado a partir de la librería de R *strucchange*, utilizando la función *breakpoints* y el análisis de tendencia mediante la función *lm* implementada en el paquete básico *stats* de R.

RESULTADOS

Incidencia de TB en la población de autóctonos. En la serie de incidencia de TB en la población de los autóctonos (figura 1) se observa que no presenta una media constante a lo largo de los años del estudio ni mucho menos se puede afirmar una variabilidad constante. Hay una tendencia crecien-

te hasta el año 1991 y a partir de esta fecha empieza a decrecer progresivamente la incidencia de TB en los autóctonos hasta la actualidad, presentando el descenso más brusco entre los años 1996 y 2000. Además la variabilidad también decrece, manteniéndose aproximadamente constante a partir del año 2001. La incidencia máxima de TB se produjo en la sexta cuatrisesmana del año 1991 declarándose 105 casos en esa cuatrisesmana. La incidencia mínima de TB en los autóctonos ha sido de 9 casos en los años 2007, cuatrisesmana 1 y el año 2008, cuatrisesmana 4.

Puntos de cambio de tendencia en la población autóctona. La tendencia pre-

Figura 1

Evolución temporal de las declaraciones de incidencia en la población de autóctonos (cuatrisesmanas).
En rojo las tendencias estimadas

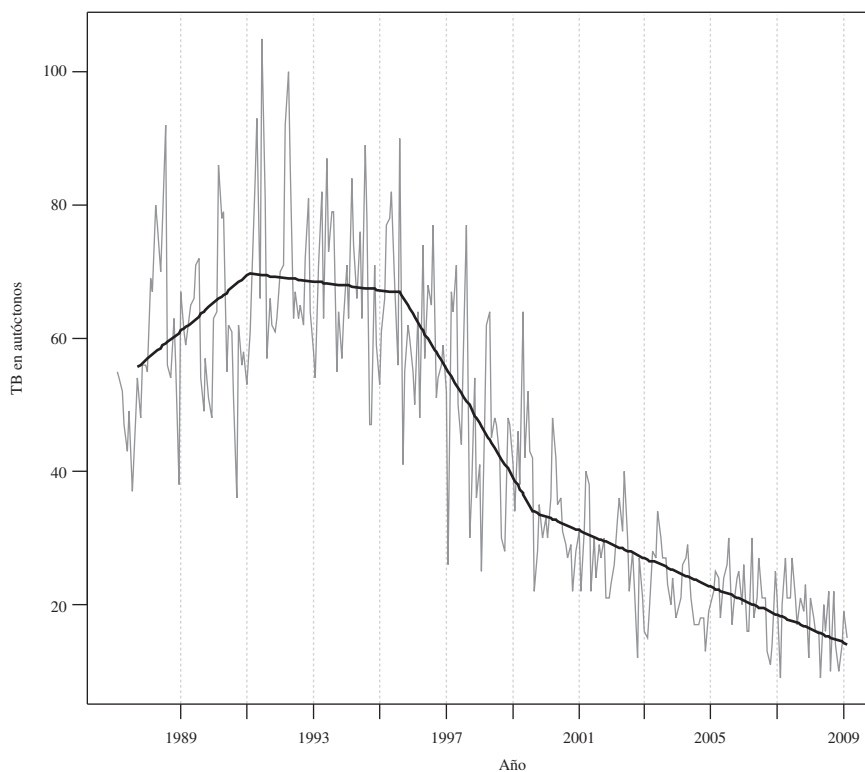
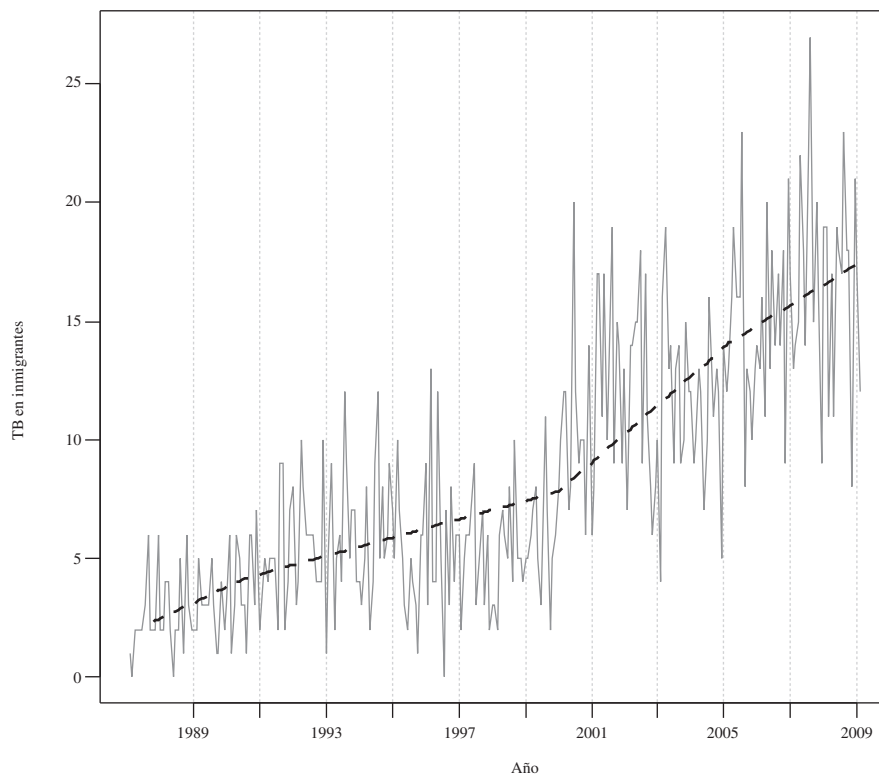


Figura 2

**Evolución temporal de las declaraciones de incidencia en la población de inmigrantes (cuatrisesmanas).
En rojo, la tendencia estimada**



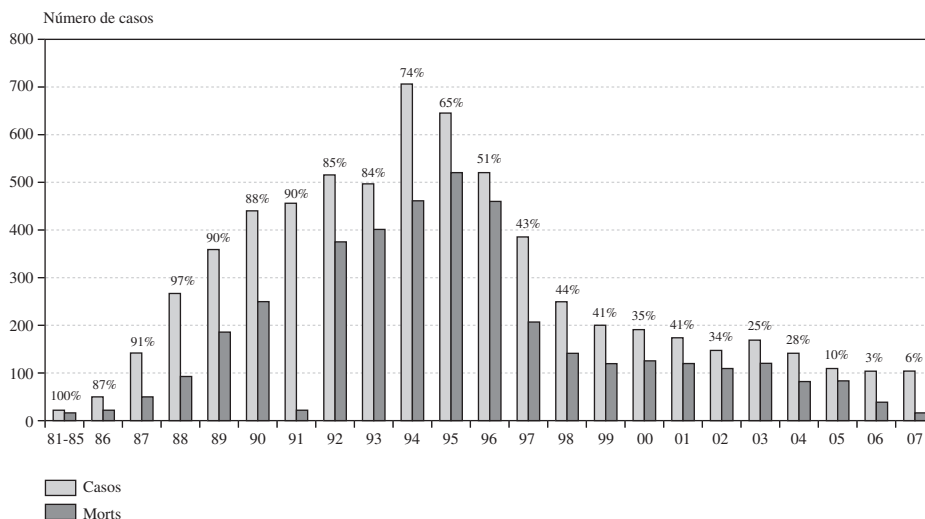
senta diferentes cambios en la de serie de nuevos casos detectados en la población autóctona, produciéndose estos puntos de rotura de la tendencia en los meses de enero de 1991 y los meses de agosto de 1995 y 1999 respectivamente. Fijémonos que hay una tendencia creciente en las declaraciones de TB hasta enero de 1991, a partir de esa fecha se mantienen ligeramente estables con un pequeño descenso hasta agosto de 1995, un pronunciado descenso de nuevos casos de TB hasta agosto de 1999 y este descenso en nuevas declaraciones continúa hasta la actualidad aunque no es tan pronunciado como en el periodo 1995-1999.

En este punto es importante destacar que tanto la mortalidad por SIDA como el número de casos curados de SIDA presentan unas tendencias similares a las comentadas de TB en la población autóctona. Observando la figura 3 se deduce que mortalidad y casos de SIDA descienden a partir del año 1995, manteniéndose ambos estables a partir del año 1999, comportamiento muy similar al que hemos detectado para la evolución de la TB en este punto.

Previsión año 2009 de nuevos casos de TB, población autóctona. A partir del análisis de tendencias realizado en el

Figura 3

Evolución anual de los casos y del número de muertos de SIDA



Residentes en Barcelona (1981-2007), según datos a 15/01/2008.
Fuente: Agencia de Salud Pública. Sida a Barcelona num 77.

apartado anterior se ha podido estimar que el número total de casos para el año 2009 en este colectivo será de 168 (IC 95% 109-227).

Incidencia de TB en la población inmigrante. La incidencia de TB en la población de inmigrantes de Barcelona (figura 2) presenta una tendencia creciente a lo largo de todo el estudio y el incremento de variabilidad también es creciente. En este caso las mayores incidencias de TB se presentan a partir del año 2000, siendo la mayor incidencia en la cuatrisesmana 8 del año 2006, declarándose 27 casos en esa cuatrisesmana. Las incidencias mínimas en la población de inmigrantes han sido las declaradas al inicio del estudio.

Puntos de cambio de tendencia en la población de inmigrantes. Los puntos de cambio de tendencia estimados para la serie de los inmigrantes se corresponden con

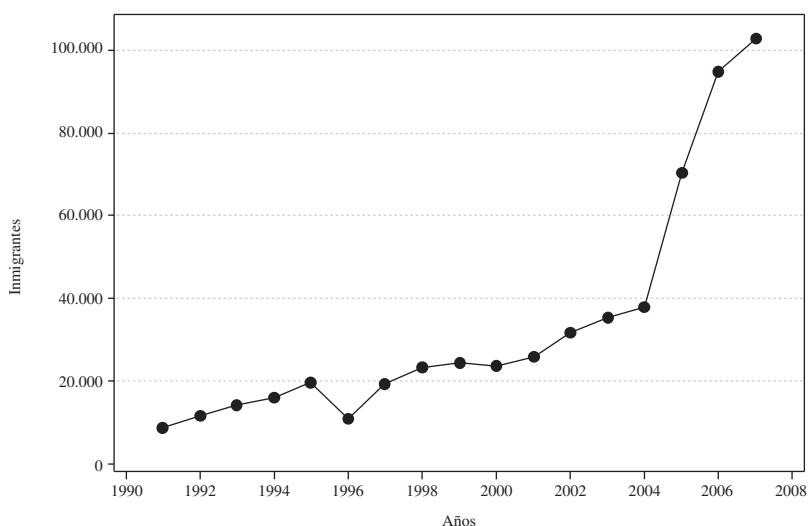
Agosto de 1990, Diciembre de 1999 y Febrero de 2005. En todos ellos se presenta un incremento cada vez mayor de nuevos casos declarados, aunque el más espectacular es el que se produce a partir de Diciembre de 1999.

Comparando esta serie con la del número de inmigrantes que se empadronan anualmente en la ciudad de Barcelona (Figura 4) se puede observar que la tendencia sigue al alza en ambas series y que el gran aumento en los casos de TB en esta población coincide con el incremento de este colectivo.

Previsión año 2009 de nuevos casos de TB, población inmigrante. En este punto, la estimación de las tendencias realizadas en este punto nos ha permitido predecir el número de nuevos casos en la población de inmigrantes para el año 2009 será de 227 (IC 95%, 180-275).

Figura 4

Evolución del número de inmigrantes empadronados anualmente en la ciudad de Barcelona (1991-2007).



Elaboración propia a partir de los datos de inmigración del Ayuntamiento de Barcelona.

DISCUSIÓN

La conclusión más importante a destacar es que las tendencias de nuevos casos de TB presentan patrones diferentes en la población de autóctonos y la de inmigrantes. Mientras que en la primera hay un descenso significativo de nuevos casos a partir del año 1995, coincidiendo con el descenso en la morbilidad y mortalidad por SIDA en Barcelona, la segunda presenta un incremento continuo de nuevos casos de TB en la población de inmigrantes que en este caso coincide con el incremento de inmigración en esta ciudad.

A pesar de que la incidencia ha disminuido alrededor del 50%, el declive anual ha sido menor a partir del año 2000. Es previsible que en los próximos años el porcentaje de inmigrantes con TB supere el 50% del total de casos detectados, patrón típico observado desde hace años en ciudades y países del mundo desarrollado.

La estimación de los nuevos casos de TB en ambas poblaciones se ha realizado mediante la regresión segmentada o discontinua.

Este procedimiento es sencillo de implementar y muy útil para predecir futuros valores de series temporales con diferentes tendencias. La interpretación de los resultados es muy fácil. Ha sido utilizado con éxito en temas biosanitarios, entre otros autores por Chen y Mynett (2004)¹¹ y recientemente por Garabrant et al. (2009)¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Report 2009. Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing. WHO/HTM/TB/2009.411. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html
2. WHO Report 2009. Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing. WHO/HTM/TB/2009.411. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html

3. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 432-40.
4. Orcau A, Rius C, García de Olalla P, Caylà JA. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2007. Barcelona: Publicaciones de la Agència de Salut Pública, 2008. Disponible en: http://www.aspb.es/que-fem/docs/Tuberculosis_2007.pdf
5. Domínguez A, Muñoz P, Martínez A, Orcau A. Monitoring mortality as an indicator of influenza in Catalonia, Spain. *J Epidemiol Community Health.* 1996 Jun; 50(3): 293-8.
6. Domínguez A, Muñoz P, Cardeñosa N, Martínez A, Caylà J; Meningococcal Disease Study Group. Time-series analysis of meningococcal disease in Catalonia. *Ann Epidemiol.* 2007;17: 654-62.
7. Muñoz M.P. Previsión de la evolución de un paciente. *Med Clin (Barc)* 2004;122(Supl 1):45-50.
8. Zeileis A., Kleiber C., Krämer W., Hornik K. Testing and Dating of Structural Changes in Practice, *CSDA*, 2003, 44:109-123.
9. Thistlethwaite, D., Campbell D. Regression-discontinuity analysis: An alternative to the ex post factor experiment. *Journal of Educational Psychology* 1960, 51: 309-317.
10. Kleiber, C., Zeileis, A. *Applied Econometrics with R.* 2008. Springer.
11. Chen Q., Mynett A.E., Predicting Phaeocystic geobosa bloom in Dutch costal waters by decision trees and nonlinear piecewise regression. *Ecological Modelling*, 2004, 176: 277-290.
12. Garabiant DH., Aylward L.L., Berent S., Chen Q., Timchalle C., Burns C.J., Hays S.M., Albers J.W. Cholinesterase inhibition in chlorpurnifos workers: characterization of biomarkers of exposure and response in relation to urinary TCPy. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology.* 2009, 19: 634-642.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Neus Cardenosa Marín

Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Los talleres organizados por la Agrupación de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional del Centro de Investigación Biomédica en Red: Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) permiten agrupar a los diferentes investigadores de las diferentes comunidades para la actualización de diferentes temas de estudio dentro de las enfermedades infecciosas, así como favorecer el trabajo en red y la formación de sus investigadores. Estos talleres están además abiertos a diferentes profesionales de la salud que participan en las actividades de detección y control de las enfermedades transmisibles.

En esta ocasión se celebró el Taller sobre "Evaluación de las Intervenciones Preventivas frente a Enfermedades Transmisibles. Un enfoque interdisciplinario" con el objetivo de revisar la situación de determinadas enfermedades transmisibles de especial interés en Salud Pública aportando experiencias provenientes de distintas disciplinas como son la epidemiología, la microbiología y la estadística, entre otras. El taller

estuvo compuesto de cuatro mesas donde se abordaron temas como las encuestas seroepidemiológicas, programas de vacunación, tuberculosis, enfermedad meningocócica y gastroenteritis víricas.

De las diferentes presentaciones que fueron expuestas en el taller se pudo extraer las siguientes conclusiones:

— Destacar la necesidad de disponer de buenas bases de datos, con la información lo más exhaustiva posible, que puedan ser compartidas por diferentes grupos CIBER, de manera que podamos mejorar el conocimiento de enfermedades con un impacto en salud pública, así como mejorar nuestra calidad científica. Para todo ello es necesario además, disponer de buenas herramientas estadísticas que nos permitan analizar estas bases de datos para mejorar nuestro conocimiento, así como para evaluar la efectividad de las actuaciones.

— También en este taller se puso de manifiesto la utilidad de los modelos predictivos y las distribuciones espaciales en el estudio de enfermedades de impacto en salud pública.

— La utilidad de la realización de encuestas serológicas de manera seriada en el tiempo para el seguimiento de enfermedades inmunoprevenibles en proceso de eliminación, o de enfermedades emergentes o

Correspondencia:
Neus Cardenosa Marín
Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut
Roc Boronat 83-95
08005 Barcelona
Tel: 935513681
Correo electrónico: neus.cardenosa@gencat.cat

reemergentes y, asociado a estos estudios, la necesidad de mantener serotecas poblacionales que nos permitan realizar estos estudios.

— La necesidad de caracterización de las cepas circulantes para poder saber si los cambios en el patrón de una enfermedad o la disminución de la efectividad de una vacuna pueden estar asociados o no a la circulación de nuevas cepas en nuestro territorio.

— La utilidad de encuestas epidemiológicas bien desarrolladas que permitan

detectar las variables asociadas a estos cambios de comportamiento de la enfermedad, como se ha visto que son las variables sociodemográficas asociadas a los movimientos migratorios.

En general, destacar que todos estos estudios nos permiten valorar el impacto de campañas de vacunación y el cambio en el patrón epidemiológico de diferentes enfermedades de gran impacto en salud pública en nuestro territorio. El trabajo interdisciplinario es imprescindible para tener un mejor conocimiento de lo que está pasando y poder poner medios de control.