



EDITORIAL

Genómica, población y salud pública. **Andrés Moya. 551-553.**

COLABORACIONES ESPECIALES

Posibilidad de introducción y circulación del virus del dengue en España. **Sara Santos-Sanz, María José Sierra-Moros, Lourdes Oliva-Iñiguez, Amaya Sanchez-Gómez, Berta Suarez-Rodriguez, Fernando Simón-Soria y Carmen Amela-Heras. 555-567.**

¿Quién es el guardián de nuestra propia salud? Responsabilidad individual y social por la salud.
Angel Puyol. 569-580

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Diagnóstico de la infección por *Strongyloides stercoralis*: metaanálisis sobre evaluación de métodos diagnósticos convencionales (1980-2013). **Laura Campo Polanco, Lina A Gutiérrez y Jaiberth Cardona Aria. 581-600.**

ORIGINALES

Estudio *cycEVA*: casos y controles para la estimación de la efectividad de la vacuna antigripal en España, 2008-2013. **Silvia Jiménez-Jorge, Salvador de Mateo Ontañón, Camelia Savulescu, Concepción Delgado-Sanz, Francisco Pozo Sánchez, Amparo Larrauri Cámara y Grupo de trabajo cycEVA. 601-611.**

Resultados comunicados por el paciente en las fichas técnicas de medicamentos aprobados en España durante el periodo 2000-2012. **José Ignacio Pueyo Velasco y Javier Rejas Gutierrez. 613-627.**

Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo según diferentes métodos: dosis diaria definida, dosis diaria prescrita y registro de pacientes en tratamiento. **José Escribano-Serrano, Carolina Paya-Giner, María Isabel Méndez Esteban, Manuela Márquez-Ferrando, Antonio Zarallo-Pérez y Alfredo Michán-Doña. 629-638.**

Violencia de pareja en jóvenes de 15 a 16 años de la Comunidad de Madrid. **Myrian Pichiule Castañeda, Ana María Gandarillas Grande, Lucía Díez-Gañán, Michela Sonogo y María Ascensión Ordobás Gavín. 639-652.**

ORIGINALES BREVES

Seroprevalencia Frente a sarampión, rubeola y p arotiditis en personal facultativo del servicio de pediatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe De Valencia. **Joaquín Andani Cervera, Patricia Castañeda Gordillo, M^a Teresa Fuente Goig, M^a Jose Giménez Martí, M^a Jesús Alcaraz Soriano, Fernando Gómez Pajares, Javier Diez Domingo y Cristina Boitos. 653-659.**

Brote de legionelosis en un restaurante de la Comunidad de Madrid. **Isabel Abad Sanz, Manuel José Velasco Rodríguez, María Eugenia Marín Riaño, Jesús Pérez Alonso, María del Carmen Muñoz Guadalajara y Enrique Jodra Trillo. 661-669.**

VERSIÓN EN INGLÉS

EDITORIAL**GENÓMICA, POBLACIÓN Y SALUD PÚBLICA****Andrés Moya (1,2,3).**

(1) Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), 46020. València.

(2) Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva. Universitat de València.

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

El Dr. Julio Frenk, actualmente Decano de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, escribió en 1994 un influyente libro, *La salud de la población: hacia una nueva Salud Pública* (ha sido reimpreso en 2011, tras dos ediciones en 2000 y 2003), en torno a lo que debería ser la nueva Salud Pública y, más específicamente, lo que sería la investigación en Salud Pública. El objetivo de este editorial es mostrar en qué medida esa concepción que demanda el influyente científico en Salud Pública ha venido a reforzarse, o confirmarse, con el posterior advenimiento de las ciencias genómicas. Dos son los ejes de mi argumentación. El primero tiene que ver con la supuesta novedad conceptual que subyace a la demanda de Frenk y, en segundo lugar, en qué medida tal concepto se hace evidente y se refuerza con las ciencias genómicas.

La investigación en salud tiene tres grandes niveles de actuación, a juicio de Frenk, a saber: la subindividual, que concentraría la investigación biomédica, la individual,

que concentra la investigación clínica, y la poblacional, que concentraría la investigación en Salud Pública. Esta última, a su vez, se podría dividir en la investigación epidemiológica (por determinantes o consecuencias) y la de los sistemas de salud (que contemplaría la investigación sobre la organización de los mismos y la de las políticas de salud propiamente). Me gustaría enfatizar la referencia a los tres niveles mencionados (a saber, subindividual, individual y poblacional) para mostrar el estrecho paralelismo que guarda la investigación genérica en salud con la actual investigación en el campo de las ciencias genómicas. La moderna investigación biológica se puede descomponer, al menos, en los mismos tres niveles que, según Frenk, se aplicarían a la investigación en salud. Así, se investiga la biología de la célula, se investiga sobre la biología del organismo completo y se investiga sobre la población de cualquier especie, incluida la humana. En realidad, todavía podríamos incorporar un nivel más a la jerarquía de niveles de Frenk porque la investigación de los ecosistemas comporta el estudio, no exclusivo, de la composición biológica de las especies, o comunidad, que los conforman. En todos estos niveles, a los que se podría calificar

Correspondencia

Andrés Moya

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)

Avenida de Cataluña, 21

46020 València

andres.moya@uv.es

de estructurales, se puede llevar a cabo investigación genómica, un concepto que necesita un poco de explicación porque va más allá de los que sería el estudio genético de la célula, del individuo o de la comunidad. En la actualidad no solo podemos acceder a tales determinaciones genéticas de los diferentes niveles de la jerarquía estructural sino que las propias ciencias genómicas incorporan conceptos y métodos para el estudio de la jerarquía de funciones. La noción clásica en genética que distingue entre genotipo (lo genético) y el fenotipo (lo genético más lo ambiental y sus interacciones), así como la importancia conceptual que tiene saber si podemos explicar o no el fenotipo a partir del genotipo (debate que ha sido medular en la investigación biológica de todos los tiempos), se puede aproximar ahora desde las ciencias genómicas como nunca antes habríamos podido imaginar. No solo podemos conocer, como ya he comentado, los genes de una célula, un individuo, una población o comunidad, sino también sus funciones correspondientes, es decir: qué genes están expresados, cómo se regulan o qué proteínas o metabolitos están presentes en la célula, el individuo o la población o comunidad. Además, atendiendo a la dicotomía genotipo/fenotipo, debo llamar la atención sobre la circunstancia de que la variable ambiental es tan compleja que, según el nivel de la jerarquía de niveles estructurales o funcionales, incorpora una cantidad cambiante de componentes. Pensemos, por ejemplo, que no solo los mismos elementos estrictamente ambientales (o sociales, según el nivel de jerarquía) sino que también los otros entes biológicos son ellos mismos ambientales. Así, un gen puede considerarse componente ambiental de otro, lo mismo que un individuo lo es de otro individuo, una población de otra y una comunidad de otra. Y, finalmente, debemos atender el estudio de las interacciones entre componentes: no solo interaccionan los de un nivel entre sí sino que también lo hacen los de diferentes niveles.

Como podrá apreciarse, existe un estrecho paralelismo entre los niveles de estudio de la salud y los de la biología (en este caso la humana). Así, del mismo modo que las modernas ciencias genómicas ponen de manifiesto que se puede abordar la interacción entre los niveles celular, individual, poblacional y comunitario, apreciamos que los estudios sobre la salud humana pueden cruzar las barreras de sus niveles. No se trata de una afirmación reduccionista en modo alguno sino simplemente de que las ciencias genómicas constituyen a día de hoy una herramienta conceptual y metodológica que puede ayudar al estudio de la salud a todos sus niveles, pero integrándolos. Es decir, evaluando sus interacciones, por complicado que esta tarea nos pueda parecer en primera instancia.

El concepto de población es esencial para Frenk y, de hecho, la investigación en Salud Pública se realiza a nivel o escala poblacional, de forma tal que las diferentes disciplinas que se han creado a su alrededor se sirven de los métodos y conceptos propios del análisis poblacional. Pero es que, en biología, el concepto de población es igualmente fundamental. La propia evolución biológica se estudia, en buena medida, bajo la perspectiva poblacional. Las poblaciones están constituidas por conjuntos de individuos con sus características fenotípicas y los cambios que se producen en ellas a lo largo del tiempo son consecuencia de que los individuos que las componen son distintos genéticamente y responden, o pueden responder, de forma distinta a los cambios ambientales. La población experimenta un cambio medio más o menos acentuado según la naturaleza de los factores ambientales que actúan sobre ella. No existe un individuo canónico o tipológico de la especie. Cuestión otra es que formulemos la existencia de un tipo medio abstracto con mayor o menor varianza alrededor del mismo. Pero conviene hacer una puntualización que va a ser clave para engarzar la investigación entre la moderna Salud Pública y las

ciencias genómicas, precisamente a través del concepto de población biológica. Comentaba que la población es un conjunto de individuos. En realidad, la población es un concepto de mayor enjundia, porque es un conjunto de unidades, y esas unidades pueden ser células, pueden ser individuos, pueden ser poblaciones. En definitiva, las unidades de la jerarquía estructural de niveles. Y, por lo tanto, los métodos propios del análisis de poblaciones biológicas nos pueden permitir el estudio de los diferentes niveles de la citada jerarquía. Algunas herramientas las han proporcionado las ciencias genómicas, es cierto, pero los métodos de análisis poblacional de la biología vienen de otra tradición, la de la genética de poblaciones y la teoría evolutiva, por ejemplo, que permiten analizar las diferentes unidades de la jerarquía estructural desde la perspectiva poblacional. Por lo tanto el análisis genómico de las poblaciones de las diferentes unidades estructurales y funcionales proporciona información particularizada no solo de las unidades que componen los diferentes niveles sino también de los valores promedio con sus desviaciones correspondientes de las poblaciones correspondientes.

Supongamos ahora que nos proponemos estudiar dos poblaciones (cohortes) determinadas expuestas, por ejemplo, a baja y alta dosis, respectivamente, de un determinado contaminante ambiental. El seguimiento de ambas cohortes en el tiempo puede mostrarnos cómo determinadas variables fenotípicas de sus miembros pueden verse afectadas y, en todo caso, si una diferencia es estadísticamente significativa para alguna de ellas entre ambas poblaciones. Pero, en realidad, el estudio puede llevarse mucho más allá, cruzando la jerarquía de niveles porque las poblaciones pueden multiplicarse según la escala de jerarquía, tanto estructural como funcional. Así, podemos estudiar la naturaleza de los efectos sobre poblaciones celulares (en realidad la jerarquía de niveles no solo comporta células, sino tam-

bién tejidos y órganos), así como sobre los propios individuos. Podemos, de facto, plantear un estudio genómico (estructural y funcional) de células, tejidos, órganos e individuos, y hacer la comparación de los perfiles pertinentes bajo los dos tipos de exposición a dosis del contaminante. Hacía referencia anteriormente a que son determinadas variables fenotípicas del individuo las que se miden con el objetivo de poder determinar el efecto pertinente de la dosis del contaminante. Pero, de manera análoga, se puede medir tal efecto sobre determinadas variables de las diferentes unidades de la escala subindividual, ya sean células, tejidos u órganos. En todo caso, si esto no fuera factible, lo que sí sería abordable es que los individuos podrían ser diseccionados a las escalas subindividuales para evaluar si las variables medidas a escala individual afectan la estructura y función de las escalas subindividuales. Los efectos promedio en cada escala nos indican cómo se están comportando cada una de las poblaciones, pero lo más importante es que cada una de esas escalas forma parte de un conjunto y la naturaleza de los efectos promedio se pueden explicar mucho mejor, en principio, sobre la base de los resultados obtenidos en todas ellas. Así es como, entiendo yo, existe una necesaria y muy saludable retroalimentación entre la jerarquía de niveles en los estudios de Salud y cómo la Salud Pública se puede beneficiar de los resultados de los niveles no poblacionales. Pero, finalmente, es muy relevante percatarse de que, al igual que la población es un concepto central en el estudio biológico, la población en Salud Pública lo es también en las escalas del individuo y subindividuales, porque no existe nada parecido en el mundo vivo a tipologías abstractas sino más bien poblaciones que se pueden caracterizar por sus valores medios y desviaciones.

COLABORACIÓN ESPECIAL

POSIBILIDAD DE INTRODUCCIÓN Y CIRCULACIÓN
DEL VIRUS DEL DENGUE EN ESPAÑA (*)

Sara Santos-Sanz (1,2), María José Sierra-Moros (1), Lourdes Oliva-Iñiguez (3), Amaya Sanchez-Gómez(1,2), Berta Suarez-Rodriguez (1), Fernando Simón-Soria (1) y Carmen Amela-Heras (1).

(1) Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España.

(2) Técnico superior de apoyo de Tragsatec (encomienda de gestión del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

(3) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

(*)Este análisis se realizó con datos procedentes del proyecto financiado por la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, "Vigilancia entomológica en puertos y aeropuertos frente a vectores importados de enfermedades infecciosas exóticas y vigilancia de potenciales vectores autóctonos de dichas enfermedades" (nº referencia de proyecto 20090102, 20100280, 20110256, 2012/07PA001, 2013/307PA001, entre 2009 y 2013 respectivamente).

Sin conflicto de intereses

RESUMEN

El dengue se ha convertido en un importante problema de salud pública mundial. *Ae. albopictus*, vector competente para su transmisión, se detectó por primera vez en Cataluña en 2004. Desde entonces se ha establecido por la costa Mediterránea. El objetivo del artículo es describir el riesgo de importación y posible transmisión del dengue en España, revisando cualitativamente los factores que podrían influir en su emergencia en nuestro país, así como las implicaciones que tendría a nivel de salud pública. Aunque el virus no circula actualmente en España, constantemente llegan personas infectadas procedentes de países endémicos. La transmisión de esta enfermedad podría ocurrir en la costa mediterránea. Sería más probable en los meses más cálidos por los hábitos socioculturales y la mayor presencia del vector. Aunque la mayoría de la población es susceptible, el impacto en la salud de la población sería bajo dadas las características de la enfermedad. La estrategia fundamental de salud pública para reducir el riesgo de importación y posible transmisión del dengue debe enfocarse a la prevención primaria para evitar la interacción del virus, el vector y los seres humanos. Estos tres componentes deben abordarse dentro de un plan de acción integral y multisectorial, intensificando algunas actividades en las zonas de mayor riesgo. La coordinación desde salud pública de todos los sectores implicados es imprescindible para el correcto funcionamiento de este plan integral de respuesta ante enfermedades transmitidas por vectores.

Palabras clave: Dengue. Medición de riesgo. Enfermedades transmisibles. Vectores de enfermedades *Aedes*. Medicina del viajero. Prevención primaria.

ABSTRACT

Possible Introduction and Autochthonous Transmission of Dengue Virus in Spain

Dengue has become a major public health problem worldwide. *Ae. albopictus*, vector responsible for transmission, was first detected in Catalonia in 2004. Since then, it has established along Mediterranean coast. The aim of this paper is to describe the risk of importation and possible autochthonous transmission of dengue virus in Spain, qualitatively reviewing factors that could influence the emergence of dengue in our country, and the implications for public health. No autochthonous transmission has occurred in our country to date, but infected travelers coming from endemic countries are arriving to Spain constantly. The transmission of this disease could occur on the Mediterranean coast. Transmission would be more likely in the warmer months due to cultural habits and higher vector densities. While most of the population would be susceptible, given the characteristics of the disease, the impact on health's population would be low. The main public health strategy to reduce the risk of importation and possible dengue transmission should focus on primary prevention, to prevent interaction of the virus, vector and human. These three components must be addressed in a comprehensive and multisectorial plan of action, intensifying some activities in the areas of greatest risk. Coordination of public health from all sectors involved is essential for the proper functioning of this integrated response plan for vector-borne diseases.

Keyword: Dengue virus. Risk assessment. Disease vectors. Communicable Diseases. *Aedes*. Travel medicine. Primary Prevention.

Correspondencia
eSara Santos Sanz

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES)
DG de Salud Pública Calidad e Innovación
Pº del Prado, 18-20.
E-28071 Madrid – España
ssantos@externos.mssi.es; camela@mssi.es

INTRODUCCIÓN

El dengue se ha convertido en un problema de salud pública, siendo en la actualidad la enfermedad vírica transmitida por vectores más frecuente en el mundo. En los años 70 solamente se detectaban epidemias en 7 países, mientras que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infección hoy es endémica en más de 100 países y está presente en todos los continentes excepto en Europa¹

El virus del dengue puede ser introducido en un país a través de viajeros infectados procedentes de países endémicos. Para que se transmita a una persona es necesaria la presencia de vectores competentes. El principal vector es el mosquito *Aedes aegypti* aunque *Aedes albopictus* ha demostrado ser eficaz también en la transmisión².

A continuación se describen las características fundamentales de ambos mosquitos:

Aedes aegypti es una especie tropical y subtropical originaria de África, distribuida por el mundo y ha sido el principal responsable de las infecciones por dengue en zonas urbanas y periurbanas. Su actividad es preferentemente diurna, muestra preferencia por entornos cercanos al hombre y se reproduce dentro y alrededor de las viviendas, depositando los huevos sobretodo en recipientes artificiales en los que se pueden acumular pequeñas cantidades de agua, como macetas, botes de plástico, neumáticos, contenedores de agua así como entre los residuos. En Europa, en 2010, se detectó un pequeño foco en Holanda³. En la Isla de Madeira (Región autónoma portuguesa situada en el Atlántico) se detectó por primera vez este vector en 2005, habiéndose extendido posteriormente por toda la isla y entre octubre de 2012 y marzo de 2013⁴ se produjo el primer brote de transmisión autóctono de dengue, notificándose 2.168 casos probables y 1.080 confirmados por laboratorio⁴.

En España las últimas referencias de su detección datan de 1939 en la ciudad de Barcelona^{5,6}.

Aedes albopictus, también llamado mosquito tigre, originario de los países del Sudeste Asiático y de las islas del Pacífico Oriental, se relacionaba con brotes de dengue en climas tropicales y en ambientes rurales. Se ha observado que su hábitat reproductivo actualmente comparte numerosos espacios con el de *Ae. aegypti*, depositando sus huevos en recipientes artificiales cercanos al hombre, aunque muestra preferencia por los lugares naturales como huecos de los árboles, hojas o tallos de bambú, entre otros. Su actividad es también diurna y tiene preferencia por los espacios abiertos. Durante la segunda guerra mundial, los brotes de dengue ocurridos en Japón en 1942 y en Hawai en 1943 demostraron su capacidad para transmitir el virus del dengue en climas templados². Se ha observado que este mosquito puede sobrevivir a bajas temperaturas y, a diferencia de *Ae. aegypti*, incluso puede someterse a un periodo de quiescencia en forma de huevo durante el invierno⁷. En 1979, *Ae. albopictus* se introdujo en Europa mediante neumáticos importados desde China a Albania⁸. Desde Italia se extendió sobre todo por la costa mediterránea. En España se detectó por primera vez en Cataluña en el año 2004, expandiéndose posteriormente por el resto de la costa⁹.

La presencia de estos mosquitos en la península y en varias islas del océano atlántico junto con el hecho de que anualmente se detectan decenas de casos importados de dengue en España ha hecho que se refuerce la vigilancia entomológica en las islas Canarias, que en este momento se encuentran libres del vector, ya que presentan características medioambientales similares y entre ellas existe una frecuente comunicación.

El objetivo de este artículo es valorar el riesgo de importación y posible transmisión de este virus en España, describiendo los factores que influirían en la emergencia de la fiebre por dengue y las implicaciones derivadas para la salud pública.

CICLO DEL DENGUE: FIEBRE POR DENGUE Y FIEBRE POR DENGUE GRAVE

La enfermedad se presenta generalmente en brotes epidémicos en las zonas urbanas y periurbanas perpetuándose el ciclo mosquito-humano-mosquito. En la actualidad, el ser humano es el principal hospedador y una vez infectado es fuente y amplificador del virus. La viremia aparece un día antes del desarrollo de los síntomas y la media es relativamente corta, durando alrededor de 5 días¹⁰, aunque puede llegar hasta 12.

Históricamente se distinguían dos formas clínicas, la fiebre por dengue y la fiebre hemorrágica por dengue. Esta clasificación fue revisada y modificada debido a los cambios en la epidemiología de la enfermedad y en la experiencia adquirida en el manejo clínico de los casos¹¹. Actualmente la enfermedad se entiende como un proceso clínico que comienza generalmente como fiebre por dengue que en algunos casos, aproximadamente un 5%¹², puede evolucionar a fiebre por dengue grave. Ambas formas se diferencian en la clínica y en los parámetros de laboratorio. Se han identificado los denominados signos clínicos de alarma que facilitan la identificación de los pacientes que pueden desarrollar un dengue grave y por tanto necesitan mayor observación e intervención médica (figura 1).

Existen cuatro serotipos del virus del dengue, DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4. La infección por uno de ellos brinda inmunidad homóloga de larga duración para él mismo pero no protege frente a otro, por lo que una persona puede enfermar varias veces a lo largo de la vida. La eviden-

cia científica sugiere que la infección secuencial de diferentes serotipos de este virus incrementa el riesgo de desarrollar dengue grave, ya que la respuesta inmune a los componentes del virus puede contribuir al proceso autoinmune que deriva en dengue grave¹³. La gravedad de la enfermedad también está relacionada con la edad, el estado nutricional o la existencia de comorbilidad. Algunos genotipos asiáticos de DENV-2 y DENV-3 se han asociado con frecuencia a infecciones concomitantes graves¹². Estudios realizados en Brasil han puesto de manifiesto que los individuos de origen africano tienen cierto grado de protección frente a las formas graves de enfermedad^{13,14}.

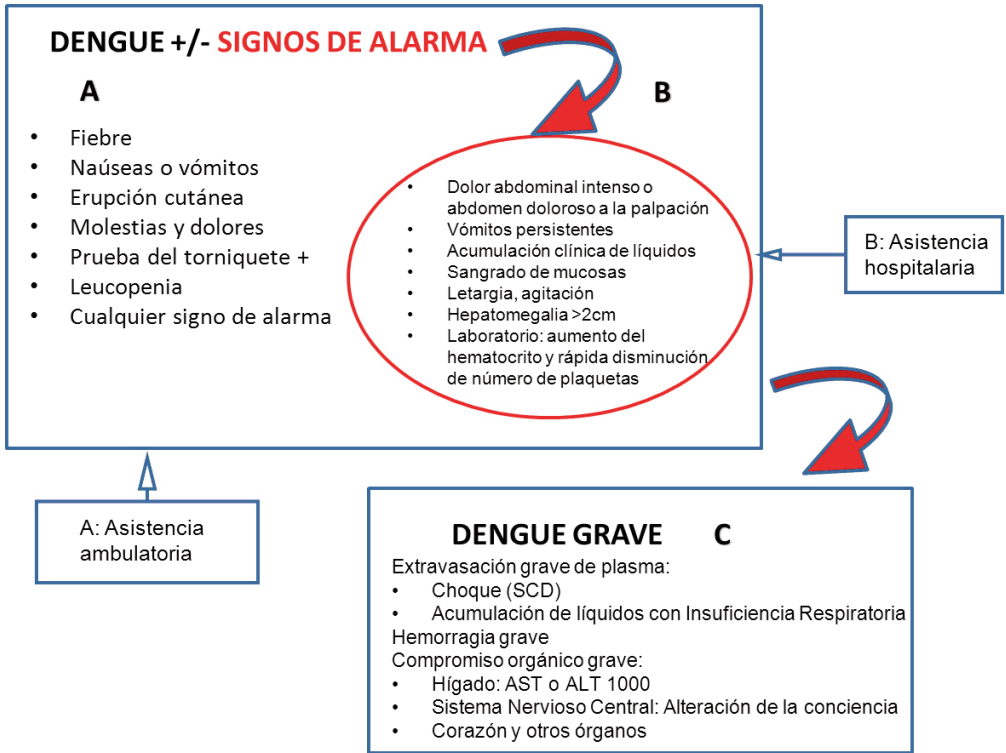
En general, entre el 40 y el 80% de las infecciones son asintomáticas. En el brote de dengue autóctono ocurrido en Madeira se estimó que el 20% de las infecciones fueron asintomáticas y solo un 5% de los casos (127/2.168 casos) fueron hospitalizados⁴.

Por el momento no existe vacuna frente a esta enfermedad, aunque se encuentran en etapas avanzadas el desarrollo de vacunas tetravalentes con virus vivos atenuados¹². El tratamiento de la enfermedad es sintomático. Por ello, la clave del manejo del dengue es el reconocimiento temprano y la identificación de los problemas clínicos que se presentan en sus diferentes fases (figura 1). En España, en breve el dengue será una Enfermedad de Declaración Obligatoria que se notificará a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

EVALUACIÓN DEL RIESGO: FACTORES RELACIONADOS CON LA EMERGENCIA Y VULNERABILIDAD EN ESPAÑA

El principal objetivo de esta evaluación es determinar el nivel de riesgo de introducción del virus del dengue y la posible transmisión autóctona en España. Existen diferentes metodologías para evaluar el riesgo

Figura 1
Manifestaciones clínicas del dengue, clasificación y manejo de los pacientes con fiebre por dengue y dengue grave



Adaptado de: Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009. La Paz:OPS/OMS; 2010.

de emergencia de una enfermedad. Se ha utilizado una aproximación cualitativa basada en la valoración de dos aspectos: la probabilidad de que el virus llegue al territorio y se pueda transmitir y el impacto en la salud de la población que conllevaría^{15,16}.

Los factores que contribuyen a la emergencia de este virus, como se ha visto previamente, están relacionados con las características del vector, el virus, el ser humano y la compleja interacción entre ellos. Además la probabilidad de que la enfermedad emerja variará en función de las condiciones físicas, sociales, económicas y ambientales donde se desarrolle, que aumentarán o

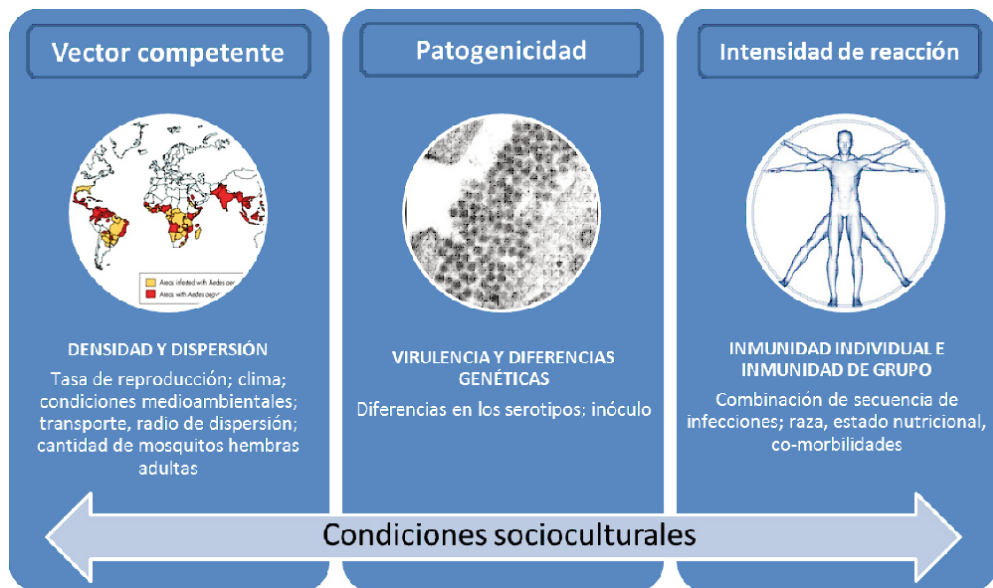
disminuirán la probabilidad de exposición al virus y el porcentaje de población susceptible (figura 2).

Riesgo de importación del virus. Casos importados en España

La vía más probable de entrada del virus del dengue en España son los casos importados. El dengue no se vigila sistemáticamente aunque disponemos de información a partir de las siguientes fuentes:

1) El Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud [Conjunto Mínimo Básico de Datos del Alta

Figura 2
Pictograma explicativo de las características del vector, el virus y el humano relacionados con la producción de infecciones por dengue



Adaptado con autorización del autor: Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009;25 Suppl 1:S7-18.

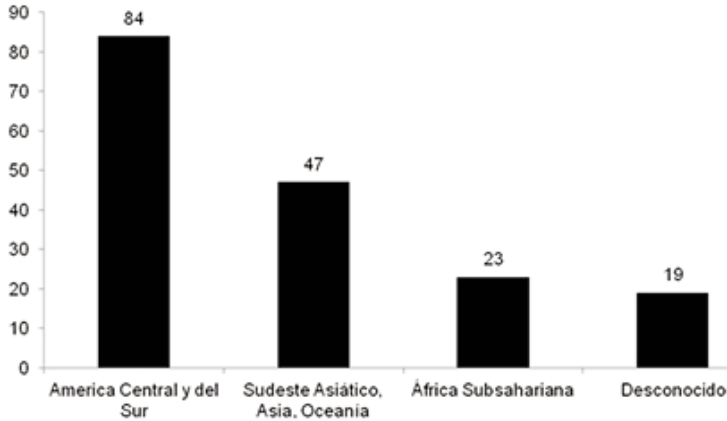
Hospitalaria (CMBD)] que indica el número de casos importados con diagnóstico de dengue que han necesitado hospitalización.

Entre 1997 y 2011 el CMBD registró 292 casos importados de dengue ingresados en hospitales españoles que incluían 278 casos de fiebre por dengue (código CIE9 061 en cualquiera de sus 14 diagnósticos) y 14 casos de fiebre hemorrágica portada por mosquito (código CIE9 065.4 que se localizaba siempre en el primer diagnóstico)¹⁰. La edad media de las personas afectadas fue de 34 años (DE 13,4) y 154 (53%) fueron varones. Durante ese período el número de casos fue en aumento. En el año 2010 se observó el mayor número de casos (60) (figura 3). Este incremento coincidió con el aumento de casos ocurrido en los países endémicos de América Central y del Sur y de países asiáticos en la costa del Pacífico relacionado con el fenómeno meteorológico de “El niño”¹⁷. Todas las comunidades autónomas

(CCAA) recibieron algún caso importado, excepto Asturias, y tampoco hubo ningún caso en las ciudades de Ceuta y Melilla. Las CCAA con más casos fueron Galicia, País Vasco, Cataluña, Comunidad Valenciana, Andalucía y Comunidad de Madrid. Estos datos están directamente relacionados con la magnitud del turismo con destino a países endémicos de estas CCAA¹⁸.

2) Datos de los casos recibidos en el laboratorio de referencia, situado en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) entre 2009 y 2011. Incluyen los casos hospitalizados y también los ambulatorios, recogiendo información básica sobre los casos como el antecedente de viajes realizados. El CNM confirmó 173 casos importados en viajeros procedentes de países de América Central y del Sur (49%) seguidos del continente asiático (27%) (figura 4). Las características de los casos eran similares a las recogidas en el CMBD.

Figura 3
Número de casos importados diagnosticados en el Centro Nacional de Microbiología según la región de destino como antecedente de viaje, 2009-2011 (n: 173)



Elaboración propia con datos procedentes del Laboratorio de arbovirus y enfermedades víricas importadas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III

Ninguna de estas dos fuentes de información es exhaustiva y algunos casos pueden estar incluidos en ambas fuentes.

Riesgo de transmisión

La existencia de vectores competentes es necesaria para que tenga lugar la transmisión autóctona. En España el mosquito *Ae. albopictus* está catalogado como una especie exótica invasora¹⁹. Se detectó por primera vez en 2004 en San Cugat del Vallés en Barcelona²⁰ y desde entonces se ha extendido, posiblemente a través del transporte terrestre, por toda la costa mediterránea, Valencia, Castellón, Alicante y Murcia y por vía marítima hacia las islas Baleares²¹⁻²³.

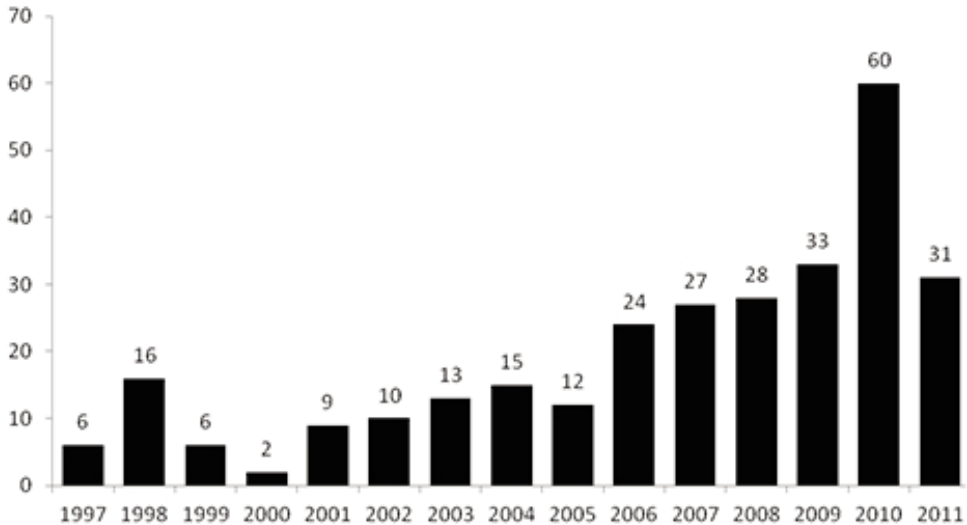
El Reglamento Sanitario Internacional aprobado en 2005 (RSI 2005)²⁴, que entró en vigor el 15 de junio de 2007, establece una serie de requisitos para que los países

puedan disponer de capacidad básica de información y respuesta de sus órganos de salud pública. El Reglamento establece que los países deben disponer de programas para la vigilancia y el control de vectores y reservorios en los puntos de entrada y cercanías de aeropuertos, puertos y pasos fronterizos terrestres. En el Título IV, artículo 19, el RSI-2005 requiere a los países que faciliten a la Organización Mundial de la Salud, en la medida de lo posible, cuando esta lo solicite debido a un posible riesgo específico para la Salud Pública, datos pertinentes sobre las fuentes de infección o contaminación en sus puntos de entrada, incluidos sobre vectores y reservorios que puedan dar lugar a la propagación internacional de enfermedades.

Ante la presencia del vector y las exigencias del RSI 2005, el Ministerio de Sanidad financia desde 2008 un proyecto de vigilan-

Figura 4

Número de casos de dengue con ingreso hospitalario registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos del Alta Hospitalaria, (CMBD) entre 1997 y 2011 en España (n: 292)

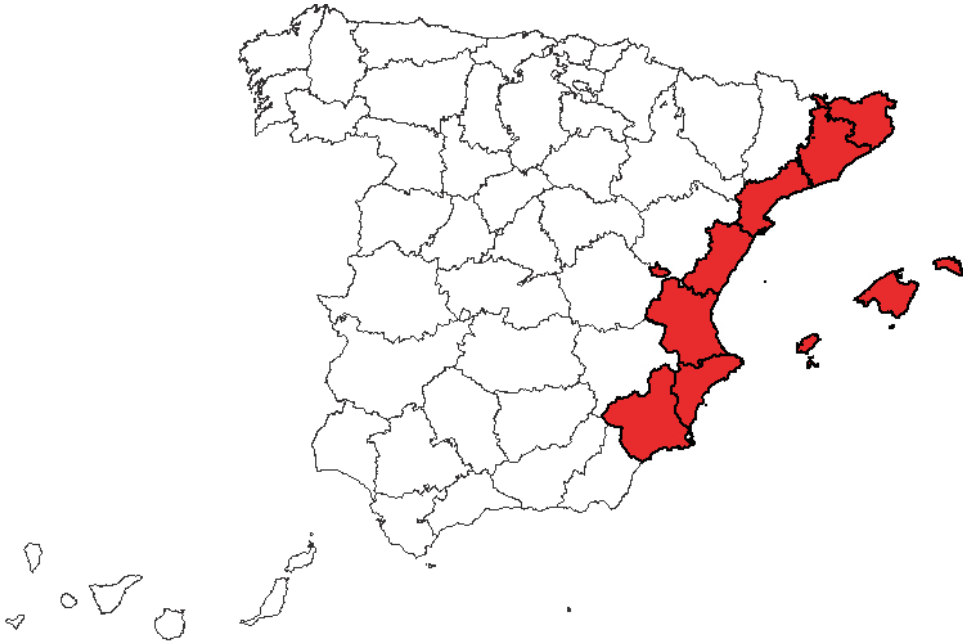


cia entomológica coordinado por la Universidad de Zaragoza y con la participación del Instituto de Salud Carlos III (Unidad de Entomología Médica del CNM) para conocer la extensión del *Ae. albopictus* y la detección de posibles especies invasoras en los puntos de entrada (puertos y aeropuertos). En el año 2013 se reforzó la vigilancia en las Islas Canarias, en colaboración con la Consejería de Sanidad del gobierno canario, y se puso en marcha la vigilancia específica frente al *Ae. aegypti* ante el riesgo de introducción de vectores competentes. Hasta el momento, las Islas Canarias siguen libres del mosquito. En la figura 5 se muestran las provincias en las que se ha detectado el mosquito tigre en España desde su introducción en 2004. Según el documento “Estrategia per a la prevenció i el control del mosquito tigre a Catalunya” publicado en 2011, más de 170 municipios de 16 comarcas se han visto afectadas por el mosquito tigre en Girona, Tarragona y Barcelona²⁵. En el resto de provincias se ha detectado en 21 muni-

pios en Castellón, tanto en la vertiente interior como en la costa, en 3 municipios de Valencia, 19 de Alicante, 6 de Murcia y 5 de Islas Baleares (datos del proyecto “Vigilancia entomológica en aeropuertos y puertos frente a vectores importados de enfermedades infecciosas exóticas, y vigilancia de potenciales vectores autóctonos de dichas enfermedades”, 2008-2013. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad y Universidad de Zaragoza²²).

Otro de los factores implicados en la transmisión son los factores medioambientales. Se ha observado que las condiciones ideales de supervivencia de los mosquitos aedinos son humedad del 60-70% y temperatura de 25°C. Este mosquito podría sobrevivir en casi toda España, ya que todo el territorio peninsular e insular, a excepción de las zonas montañosas, reúne las condiciones climatológicas de temperatura y humedad necesarias para su supervivencia⁶. Los periodos reproductivos varían en función de la temperatura y la

Figura 5
Provincias con presencia de *Ae. albopictus* en al menos un municipio, diciembre de 2013



Elaboración propia a partir de los datos publicados en “Estratègia per a la prevenció i el control del mosquit tigre a Catalunya. Año 2011. Comissió Interinstitucional per a la Prevenció i Control del Mosquit Tigre a Catalunya” y los datos procedentes del proyecto “Vigilancia entomológica en aeropuertos y puertos frente a vectores importados de enfermedades infecciosas exóticas, y vigilancia de potenciales vectores autóctonos de dichas enfermedades”, 2008-2013. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad y Universidad de Zaragoza

estación del año. El aumento de la temperatura acorta el ciclo extrínseco del virus que se desarrolla en el mosquito, lo que contribuye a aumentar la densidad de esta población y su frecuencia de alimentación para completar más rápidamente su ingesta. En España los periodos de mayor actividad se estiman entre mayo y noviembre²⁰. En Cataluña se ha observado cómo el mosquito tigre tiene un comportamiento antropofílico, alimentándose fundamentalmente de sangre humana²⁶. Además, la capacidad de los huevos de *Ae. albopictus* de sobrevivir a bajas temperaturas y la característica del virus de pasar transováricamente a las larvas del mosquito hembra infectada le permitiría sobrevivir de una temporada a otra.

Vulnerabilidades

La vulnerabilidad viene definida por las condiciones físicas, sociales, económicas y ambientales que aumentan el porcentaje de población susceptible y la probabilidad de exposición al virus. Por tanto, el riesgo de importación y el potencial riesgo de transmisión del dengue se ven influenciados por las condiciones medioambientales y sociales en las que se desarrollan.

La globalización ha favorecido la movilidad de la población, incrementado las probabilidades de que el virus sea introducido y la enfermedad pueda emerger y ha facilitado el intercambio de serotipos entre los países. En 2004 se detectó circulación de los cuatro serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3,

DENV-4) a nivel mundial en todos los continentes, salvo en Oriente Medio donde circulaba, solo el DENV-1 y DENV-2, mientras que en el año 1970 circulaban solamente los dos primeros serotipos en América y África y los cuatro en la región del pacífico²⁷. Además se ha detectado recientemente un quinto serotipo descrito en la última conferencia internacional sobre dengue y dengue hemorrágico en octubre de 2013²⁸. La población residente en España viaja frecuentemente a países donde circula el virus del dengue, por lo que estos viajeros internacionales pueden facilitar la importación del virus. Según los datos del Instituto de Turismo de España, en 2011 se produjeron 13.346.738 viajes al extranjero²⁹. El destino más frecuente, después de los países europeos, fue América Central y del Sur al que se dirigieron el 8% de los viajeros internacional, seguido de África (7,6%), el 1,4% de ellos viajaron a África subsahariana.

La globalización no solo afecta a la importación del virus a través de viajeros sino que también puede facilitar la importación de vectores nuevos competentes en la transmisión del virus como es el *Ae. aegypti*. España tiene estrechas relaciones comerciales con países donde este mosquito está ampliamente extendido (América Central y del Sur o países africanos como Senegal, Mauritania y archipiélago Cabo Verde así como Madeira). Actualmente España está libre del mosquito pero no hay que olvidar que ha estado presente en el pasado en la costa mediterránea, Andalucía y Extremadura hasta los años 60^{6,30}.

Las condiciones medioambientales son factores claves para la supervivencia y extensión de los vectores competentes, el desarrollo urbano sufrido en España en las décadas recientes ha transformado artificialmente zonas secas y áridas en lugares húmedos y fértiles en las que el mosquito tigre se establece fácilmente favoreciendo su extensión. Ejemplos de esta transformación es la construcción de invernaderos,

campos de golf, parques públicos y el incremento de viviendas unifamiliares³¹. Este uso de la tierra ha creado nuevos espacios naturales, lugares preferidos por el mosquito tigre para su reproducción, favoreciendo el acercamiento de este mosquito al ser humano y la probabilidad de interacción.

Se ha descrito que es necesaria una densidad vectorial elevada para desencadenar brotes epidémicos. En los recientes brotes de dengue en Madeira, o de un virus similar como es el virus de chikungunya en Italia, se ha observado la coincidencia en el tiempo de los primeros casos con las altas densidades de *Ae. aegypti* y de *Ae. albopictus* respectivamente^{32,33}. La época del año durante la que existe mayor probabilidad de transmisión, si se importara el virus, sería entre mayo y noviembre, periodo de mayor actividad del vector. Además, el comportamiento social del hombre en esta época, que permanece al aire libre durante más tiempo en sus momentos de ocio, hace más probable la exposición al mosquito. Esta situación se describió en Italia durante el brote de fiebre Chikungunya que comenzó en julio de 2007³³.

Por último, las actividades de respuesta de lucha antivectorial encaminadas a reducir la población de vectores y las medidas de protección personal que disminuyen el contacto entre el hombre y el mosquito son las más eficientes para reducir la probabilidad de transmisión de estas enfermedades transmitidas por vectores³⁴.

CONCLUSIONES DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO

El dengue es una enfermedad que puede emerger en España a causa de la presencia del *Ae. albopictus* a lo largo de la costa mediterránea y la continua introducción del virus a través de los casos importados, sin riesgo actual en las zonas donde no se ha identificado vector competente. Esta situación puede modificarse si se extiende el

vector dado que existen las condiciones medioambientales favorables y en los últimos años se ha observado su expansión.

En las zonas donde existe el vector, la posible transmisión ocurriría con mayor probabilidad durante los meses de clima cálido, tanto por la densidad de mosquitos existentes como por la mayor frecuencia de viajeros y los hábitos socioculturales que favorecen el contacto entre el vector y el humano. Durante este periodo del año, en las zonas donde existe el vector se recomienda reforzar la vigilancia epidemiológica de casos importados, su detección precoz e investigación, para reducir al mínimo las probabilidades de transmisión autóctona.

El virus no circula en nuestro país desde mediados del siglo XX y por lo tanto la mayoría de las personas son susceptibles de padecer esta enfermedad. Sin embargo, el impacto en la salud de la población española a corto plazo se estima bajo debido a que los casos graves son poco frecuentes. Aunque no se puede descartar que aparezca algún caso grave que si se detecta y maneja adecuadamente puede evolucionar favorablemente. El impacto en otros sectores, principalmente el turístico, también debería ser considerado.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

En España, como país libre de dengue, la estrategia fundamental debe orientarse hacia la prevención primaria, incluyendo acciones que reduzcan la interacción de los tres elementos que condicionan la transmisión, virus, vector y ser humano.

Ante la emergencia y reemergencia de las enfermedades transmitidas por vectores es necesaria la elaboración de un plan de preparación y respuesta que contemple medidas de prevención, preparación y control de la enfermedad, haciendo especial énfasis en mejorar la comunicación a la población sobre las maneras más eficaces de controlar

los mosquitos. Esta también fue la conclusión obtenida tras la experiencia del primer brote de dengue autóctono en la isla de Madeira⁴.

La OMS propone que el plan contemple tres fases³⁵:

Primera: control integrado de vectores para evitar la introducción, el establecimiento y la propagación del vector mediante la detección temprana de la llegada y la contención y eliminación de los mosquitos invasores.

Segunda: prevención de la enfermedad y manejo adecuado de los enfermos. Esta fase se activará cuando no se haya podido evitar la introducción y el establecimiento del mosquito. Se integrará la vigilancia entomológica y la epidemiológica para conocer el comportamiento de los vectores en el ámbito local para tomar medidas que permitan prevenir los brotes de enfermedad. Se prepararan las medidas de respuesta a brotes y se reforzaran las estrategias de comunicación a la población y a los viajeros.

Tercera: Reducir la carga de enfermedad, se activarán las medidas de respuesta a brotes, asegurando la detección temprana de los casos, el diagnóstico rápido y el adecuado manejo de los casos para evitar la progresión a cuadros graves.

Así, en España, el abordaje a nivel nacional debe hacerse a través de un plan de acción integral y multisectorial, intensificando algunas actividades en las zonas de mayor riesgo donde el vector está actualmente establecido. Este plan debe incluir componentes de vigilancia entomológica y ambiental, vigilancia epidemiológica y sistemas de alerta e información a la población y a los profesionales sanitarios.

En España las competencias de control vectorial recaen en diversas autoridades municipales, de las diputaciones, autonomi-

cas y estatales, dependiendo del lugar y la extensión donde el mosquito se encuentre. Existen cinco servicios de control de mosquitos con gran experiencia en los métodos de control vectorial: tres localizados en Cataluña, L'Empordá, Baix Llobregat y Delta del Ebro, uno en las marismas de Huelva y uno situado en Los Monegros. La estrategia de prevención y control en la lucha frente al mosquito tigre a nivel local en Cataluña puso en marcha diferentes ámbitos de actuación, la vigilancia ambiental, sanitaria, sensibilización de profesionales sanitarios y sensibilización comunitaria, demostrándose esta última de gran impacto³⁶. Sin embargo, desde su introducción, el mosquito tigre se ha extendido por la costa mediterránea poniendo de manifiesto la necesidad de este abordaje a nivel nacional.

La vigilancia epidemiológica del dengue no se desarrollará de manera sistemática hasta que sea una Enfermedad de Declaración Obligatoria en la RENAVE (pendiente de los últimos trámites legislativos). En este sentido, los profesionales de salud pública y de la asistencia sanitaria juegan un papel importante para reducir el riesgo de transmisión autóctona en España. La introducción de los nuevos protocolos de vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores entre estos profesionales será un elemento clave para evaluar el riesgo en cada zona. La detección precoz, confirmando cualquier caso sospechoso lo más rápidamente posible y su notificación oportuna, permitirá el buen manejo de los casos importados y la toma de medidas preventivas que reduzcan o eliminen las probabilidades de contacto entre un caso importado y los mosquitos *Aedes*. Si se identificara un caso de dengue autóctono se trataría de una enfermedad nueva emergente y, por lo tanto, se notificaría de manera urgente a las autoridades de salud pública.

Además del control vectorial y la vigilancia y detección precoz de posibles casos, las actividades de salud comunitaria y comuni-

cación del riesgo a la población son esenciales para conseguir el compromiso de la comunidad y reducir la presencia del vector así como implementar medidas de protección personal frente a la picadura de mosquito.

Por último, el consejo al viajero con destino a países endémicos ayudará a la prevención de casos y al manejo oportuno de los casos importados.

La coordinación desde salud pública de todos los sectores implicados es imprescindible para el correcto funcionamiento de un plan integral de respuesta ante enfermedades transmitidas por vectores.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Antonio Tenorio Matanzo, M^a Paz Sanchez-Seco y Leticia Franco Narváez, del Laboratorio de arbovirus y enfermedades víricas importadas del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), a Javier Lucientes del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza y a Ricardo Molina perteneciente a la Unidad de Entomología Médica del Servicio de Parasitología del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII), la ayuda prestada para la realización de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. International Travel and Health 2012. Geneva: WHO; 2011.
2. Gratz NG, Barrera R, Juliano SA, Philip LL, Farjana T, Tuno N et al. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol*. 2004;18(3):215-27.
3. Brown JE, Scholte EJ, Dik M, Den HW, Beeuwkes J, Powell JR. *Aedes aegypti* mosquitoes imported into the Netherlands, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17:2335-2337.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue outbreak in Madeira, Portugal, March 2013. Stockholm: ECDC; 2014.

5. Margalef R. Sobre la ecología de las larvas de algunos Culicidos (Dipt. Cul.) . Graellsia. 1943;1 (3):7-12.
6. Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marquès E, Molina R, Roiz D, et al. Worldwide invasion of vector mosquitoes: present European distribution and challenges for Spain. *Biol Invasions*. 2005; 7:87-89.
7. Romi R, Severini F, Toma L. Cold acclimation and overwintering of female *Aedes albopictus* in Roma. *J Am Mosq Control Assoc*. 2006; 22:149-151.
8. Adhami J, Reiter P. Introduction and establishment of *Aedes (Stegomyia) albopictus skuse* (Diptera: Culicidae) in Albania. *J Am Mosq Control Assoc*. 1998; 14:340-343.
9. Aranda C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol*. 2006; 20:150-152.
10. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19ª ed. Washington DC: OPS;2011.
11. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*. 2006; 11:1238-1255.
12. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Washington DC: OPS; 2009.
13. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007; 370:1644-1652.
14. Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009; 25 Suppl 1:S7-18.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational guidance on rapid risk assessment methodology. Stockholm: ECDC; 2011.
16. World Health Organization. Rapid risk assessment of acute public health events. WHO/HSE/GAR/ARO/2012.1. Geneva: WHO; 2012.
17. Organización Panamericana de la Salud. [Citado 10 de junio de 2013]. Información Regional Dengue: Número de Casos. Disponible en: <http://new.paho.org>.
18. Instituto de Estudios Turísticos. Familiar. Encuesta de movimientos turísticos de los españoles (Familiar). Informe anual 2011. Madrid: Instituto de Estudios Turísticos; 2012.
19. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 630/2013, de 2 de agosto, por el que se regula el Catálogo español de especies exóticas invasoras. BOE núm 185 de 3-8-2013.
20. Roiz D, Eritja R, Molina R, Melero-Alcibar R, Lucientes J. Initial distribution assessment of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the Barcelona area. *J Med Entomol*. 2008; 45:347-352.
21. Alarcón-Elbal P, Delacour-Estrella S, Collantes F, Delgado J, Arrondo IL, Pinal-Prieto R, et al. Primeros hallazgos de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894) en la provincia de Valencia, España. *An Biol*. 2013; 35:95-99.
22. Lucientes-Curdi J, Molina-Moreno R, Amela-Heiras C, Simon-Soria F, Santos-Sanz S, Sanchez-Gomez A, et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean Area. *Eur J Public Health*. 2014; epub ahead of print.
23. Miguel, M. et al. First detection of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the Balearic Islands (Spain) and assessment of its establishment according to the ECDC guidelines. *Journal of the European Mosquito Control Association*. 2013; 31:8-11.
24. World Health Organization. Reglamento Sanitario Internacional (2005). 2ª Ed. Ginebra: WHO; 2008.
25. Comissió Interinstitucional per a la Prevenció i Control del Mosquit Tigre a Catalunya. Estratègia per a la prevenció i el control del mosquit tigre a Catalunya. Barcelona; Comissió Interinstitucional per a la Prevenció i Control del Mosquit Tigre a Catalunya; 2011.
26. Gimenez N, Barahona M, Casasa A, Domingo A, Gavagnach M, Marti C. [Introduction of *Aedes albopictus* in Spain: a new challenge for public health]. *Gac Sanit*. 2007; 21:25-28.
27. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8:S7-16.
28. Science News. [sed web]. Washington, DC [Actualizado 21 octubre de 2013. [citado el 25 de noviembre 2013] First New Dengue Virus Type in 50 Years. Disponible en: <http://news.sciencemag.org/health/2013/10/first-new-dengue-virus-type-50-years>.
29. Instituto de Estudios Turísticos. Encuesta de movimientos turísticos en fronteras, Frontur. Informe anual 2012. Madrid: Institutos de estudios turísticos; 2013.

30. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11:480-496.

31. Moliní F, Salgado M. Superficie artificial y viviendas unifamiliares en España, dentro del debate entre ciudad compacta y dispersa. *Bol Asoc Geógraf Esp* . 2010; 45:125-147.

32. Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F, Osorio H, Luz T, Parreira P, et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill.* 2013 Feb 7; 18(6):pii=20398.

33. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P, et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill.* 2007 Sep 6; 12(36):pii=3260.

34. Gubler DJ. Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4:442-450.

35. World Health Organization. Dengue in the WHO European Region http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/234198/Dengue-in-the-WHO-European-Region.pdf.

36. Abramides GC, Roiz D, Guitart R, Quintana S, Guerrero I, Gimenez N. Effectiveness of a multiple intervention strategy for the control of the tiger mosquito (*Aedes albopictus*) in Spain. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105:281-288.

COLABORACIÓN ESPECIAL**¿QUIÉN ES EL GUARDIÁN DE NUESTRA PROPIA SALUD?
RESPONSABILIDAD INDIVIDUAL Y SOCIAL POR LA SALUD (*)****Angel Puyol**

Universitat Autònoma de Barcelona

(*) Proyecto de investigación FFI2012-33370 Fraternidad, Justicia y Democracia del Ministerio de Economía y Competitividad.

No existen conflictos de intereses.

RESUMEN

La mayoría de las personas creen que tenemos el deber de promover y proteger la salud de la población y de tratar a los enfermos en caso de necesidad médica. Y muchas creen también que tenemos una responsabilidad con nuestra propia salud. Ambas creencias pueden llevarnos a un conflicto de valores con implicaciones sociales y políticas. Si la gente enferma a causa de un estilo de vida voluntario poco saludable ¿debemos ofrecerles una prioridad menor en el acceso a los recursos sanitarios?

El ejemplo más popular para referirse a esta situación es el de las enfermedades que se asocian con el hábito de fumar, pero es extensible a cualquier patología que tenga su origen en alguna elección voluntaria del enfermo, como el abandono de la medicación, la práctica de deporte o de sexo inseguro o la ausencia de medidas de prevención contra la gripe. En esos casos, ¿sigue prevaleciendo la responsabilidad social?

Mi respuesta es que sí. En este artículo defiendo que la responsabilidad social por la salud de la población prevalece aun en caso de que podamos y debamos responsabilizar moralmente a las personas por su salud.

Palabras clave: Responsabilidad social, Equidad en salud. Equidad en la asignación de recursos. Desigualdades en la salud. Inequidad social. Ética. Bioética. Ética de la salud pública.

ABSTRACT**Who is the Guardian of our Own Health?
Individual and Social Responsibility
for Health**

Most people believe they have a duty to promote and protect the health of the population and treating the sick in case of medical need. And many also believe each person have a responsibility to his/her own health. Both beliefs can lead to a conflict of values with social and political implications. If people sick from individual choices (or unhealthy lifestyles), should we offer them a lower priority in access to health resources? The most popular example to refer to this situation is that of the diseases associated with smoking, but it is extensible to any disease that originates in a voluntary choice of the patient, as the abandonment of the medication, the practice of sport or unsafe sex, or the lack of preventive measures against influenza. In such cases, you still prevailing social responsibility? My answer is yes. In this article, I argue that social responsibility for the health of the population prevails even if morally can and must empower people about their health.

Keyword: Social Responsibility. Equity in health. Equity in the resource allocation. Health inequalities. Social inequity. Ethics. Bioethics. Public health ethics.

Correspondencia
Angel Puyol
Departamento de Filosofía
Edificio B (Campus)
Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra, España
angel.puyol@uab.cat

INTRODUCCIÓN

Nadie duda de que las personas tenemos que responsabilizarnos de nuestras elecciones voluntarias. Lo contrario haría a la sociedad moralmente inhabitable y jurídicamente imposible. El principio de autonomía en bioética consagra esa idea en el campo de la salud: “Se habrá de respetar la autonomía de la persona en lo que se refiere a la facultad de adoptar decisiones, asumiendo la responsabilidad de estas y respetando la autonomía de los demás”¹. Este principio sigue los consejos del filósofo liberal John Stuart Mill: “cada uno es el guardián natural de su propia salud, sea física, mental o espiritual”². En consecuencia, hay que respetar la voluntad de los enfermos autónomos y retirar cualquier tratamiento médico que rechacen.

Siguiendo este razonamiento, cabría pensar que la sociedad debe también responsabilizar a los enfermos de sus estilos de vida voluntarios^{3,4}, es decir, de las elecciones libres que les han conducido a la enfermedad o a no poner los medios necesarios y conocidos para prevenirla o tratarla. Pensemos en los montañeros que se accidentan o se pierden en la montaña, los candidatos a un trasplante de pulmón que siguen fumando, los enfermos del corazón que se niegan a abandonar una vida estresada, los obesos que no moderan la ingesta de alimentos, las personas que practican un sexo inseguro, los que no siguen las recomendaciones de sus médicos, los que sufren accidentes de motor por exceso de velocidad y/o sin haber usado el cinturón o el casco. Si todos ellos están bien informados de los riesgos que asumen voluntariamente, perderían el derecho a reclamar la misma atención sanitaria que los demás en el sistema público de salud. La sociedad no parece deberles lo mismo que al resto de los enfermos.

Si aceptamos la responsabilidad individual por la salud hay que aceptar también sus consecuencias. Al menos hay dos efectos claramente positivos de esta doble asunción: pro-

bablemente se incrementa la conciencia individual de los riesgos para la salud derivados de los estilos de vida poco saludables y se disminuyen los incentivos de los individuos a utilizar indebidamente los recursos del sistema público de salud.

Se puede producir, sin embargo, un tercer efecto mucho más discutible: tal vez las personas responsables de su mala salud deberían perder el derecho a reclamar a los demás la atención sanitaria que necesitan, lo que supondría un importante ahorro para el gasto público y un aumento de los costes privados de la atención sanitaria a través de seguros y/o impuestos y tasas suplementarios. Eso es lo que se esconde tras las ideas de que “la salud es un bien privado que depende de uno mismo y no del estado”⁵, del vínculo entre la “responsabilidad del paciente” y la “viabilidad del sistema sanitario”⁶, del cobro por los rescates en la montaña o, indirectamente, de los impuestos que luchan contra la obesidad^{7,8}. Una importancia desmedida de la responsabilidad personal en la atención sanitaria conduce a la preponderancia de la sanidad privada contra la pública y a la utilización de la responsabilidad como criterio de equidad en un contexto de limitación de recursos.

Si la autorresponsabilidad preside las responsabilidades por la salud, la provisión de atención sanitaria quedaría en manos de la libertad de los individuos de contratar un seguro médico privado, incluso en el caso de que, paradójicamente, y como hay pruebas de ello, el aseguramiento obligatorio mejorase el bienestar de todos los miembros de la comunidad⁹. En una concepción liberal de la sanidad no se puede reclamar a los demás que contribuyan a sufragar los costes de la atención sanitaria que uno necesita¹⁰. Si llevamos al extremo la defensa de la libertad individual en el ámbito de la salud, el enfermo que no dispone de recursos económicos suficientes o no ha contratado un seguro sanitario privado queda a merced únicamente de la caridad o la beneficencia de los demás.

Se puede objetar que no todos los individuos disponen de los recursos económicos necesarios para contratar un seguro sanitario de amplia cobertura, lo que abriría las puertas al paternalismo estatal. Pero esa objeción solo es plausible si se demuestra que no solo no pueden contratar el seguro sino que no han podido hacerlo, es decir, que no han gozado de las oportunidades o de la libertad de hacerlo en ningún momento de sus vidas, ellos o los responsables directos de su salud (padres o tutores). La cuestión del acceso a la atención sanitaria queda en manos de los fiscales de la responsabilidad individual, de los juicios sociales e ideológicos sobre la existencia de elecciones realmente libres, de los procedimientos de obtención de responsabilidad individual contruidos a imagen y semejanza del derecho penal. Una sociedad liberal convencida de que sus miembros tienen, o han tenido en algún momento de sus vidas, la oportunidad real de obtener los recursos económicos necesarios para pagarse un seguro médico no debe ningún tipo de atención sanitaria a quien no ha aprovechado dicha oportunidad. La sanidad pública se restringe entonces a los elementos sanitarios que benefician a todos y que los individuos no se pueden proveer a sí mismos, como la previsión y tratamiento de epidemias, pero no incluye una atención sanitaria universal de amplia cobertura.

Ahora bien, supongamos que existen buenas razones para justificar la sanidad pública, ya que, junto a la libertad individual, una sociedad valora también la solidaridad que está detrás del paternalismo jurídico¹¹, es decir, de la obligación del Estado de atender las necesidades de salud de la población. Aun en ese caso, es posible que el principio de responsabilidad individual se utilice de un modo restrictivo en el acceso a la atención sanitaria si los recursos son limitados: estableciendo criterios de priorización a favor de los enfermos responsables y dejando permanentemente en las listas de espera a los irresponsables¹². En este esce-

nario, el Estado no abandona *de iure* a los enfermos irresponsables, pero lo hace *de facto* mientras los recursos sean limitados. La responsabilidad personal se utiliza como criterio de equidad: se atiende equitativamente a los enfermos en función de su responsabilidad, dejando en la cola de la priorización a los que no la han ejercido correctamente según los parámetros sociales de cada momento. Los que enferman o se accidentan a causa de una conducta considerada voluntaria quedarían relegados a los últimos lugares de la atención, socialmente estigmatizados por su irresponsabilidad y pendientes de que los recursos dejen de ser limitados. Este es el debate actual, por ejemplo, sobre la priorización de los trasplantes de pulmón e hígado en fumadores y alcohólicos respectivamente¹³. En una sociedad compasiva, los enfermos responsables de su mala salud serían atendidos los últimos y por caridad, no por justicia. En justicia, los enfermos deben asumir las consecuencias, por malas que estas sean, de la responsabilidad que tienen por su salud.

Como mostraré más adelante, es muy difícil saber cuál es el grado exacto de responsabilidad personal en salud. Pero, aunque lo supiéramos, el uso de la autorresponsabilidad como criterio de equidad sanitaria se expone a algunos contraejemplos incómodos. Así, las personas que deciden mantenerse vírgenes ¿tienen la misma obligación que los demás de financiar la parte de la sanidad pública que cubriría el tratamiento contra las enfermedades de transmisión sexual? Para los defensores de la autorresponsabilidad como criterio de equidad sanitaria resulta difícil negar una rebaja fiscal a las personas que deciden voluntariamente no asumir determinados riesgos para la salud. También resulta difícil negar a un enfermo de cáncer de pulmón la solicitud de reintegro del dinero que cuesta su tratamiento si durante muchos años ha contribuido a financiarlo a través de impuestos especiales, como el del tabaco, con el argumento de que las personas que asumen riesgos para

su salud deben pagar más por ello. En su momento, se le obligó a pagar unos impuestos especiales en nombre de su responsabilidad y, ahora, dicho enfermo, renunciando al tratamiento que le correspondería, reclama ese dinero para utilizarlo como le convenga en nombre del mismo principio¹⁴. Aunque los impuestos no sean finalistas, sino que vayan a una caja única, la justificación del impuesto especial en esos casos entraría en contradicción con el rechazo a la voluntad del enfermo de asumir personalmente los costes de su actividad.

La priorización de las prestaciones sanitarias debería estar presidida por criterios que tienen que ver con la necesidad. *Grosso modo*, hay dos modos de entender la necesidad médica: como gravedad, es decir, atendiendo al que tiene peor pronóstico, mayor dolor o sufrimiento, mayor dependencia, o mayor impacto de la enfermedad en la calidad de vida, o como capacidad de beneficiarse de los recursos sanitarios disponibles. El primero es más igualitario, pero menos eficiente, mientras que el segundo es más eficiente, pero menos igualitario¹⁵. Ambos criterios afrontan el dilema entre equidad y eficiencia de manera diferente, y representan dos modos de interpretar la responsabilidad social.

No obstante, creo que es un desacierto enfocar el problema forzando una elección a priori entre la igualdad y la eficiencia. No se trata de sacrificar o de divinizar uno u otro valor sino de llegar a un acuerdo que refleje lo más adecuadamente posible nuestras intuiciones morales en cada caso. Por ejemplo, dados unos recursos inevitablemente limitados, pocos dudarían de que tenemos más o mejores razones morales para priorizar a un enfermo joven con una buena calidad de vida esperada tras el tratamiento que a un viejo moribundo. En cambio, si se trata de elegir entre el joven anterior y veinte personas de edad avanzada, pero con una esperanza de vida de algunos años todavía y con calidad, no está claro que la eficiencia deba

ser prioritaria. La eficiencia se mide en años de vida esperados con calidad (AVAC) y se utiliza para establecer comparaciones interpersonales (incluyendo los costes económicos o no) pero, inevitablemente, viola la separabilidad moral de las personas, es decir, suma y resta cantidades de salud de diferentes personas olvidando que las vidas humanas son moralmente indivisibles. Por esa razón prohibimos, por ejemplo, el asesinato de una persona sana para utilizar sus órganos y salvar varias vidas. Permitirlo podría ser eficiente pero es moralmente indeseable porque viola valores fundamentales relacionados con la igualdad moral que hay detrás del concepto kantiano de dignidad: la idea de que no se debe utilizar a unas personas únicamente como medios para beneficio de otras.

Ahora bien, ni siquiera en esas situaciones especiales deberíamos introducir la autorresponsabilidad como motivo para decantar la balanza de la priorización. Otros criterios éticamente menos controvertidos pueden acudir en nuestra ayuda: las cargas sociales que el enfermo soporta¹⁶, las listas de espera o la democracia¹⁷.

No obstante, todo esto no significa que la responsabilidad personal por la salud no tenga hueco en el sistema sanitario. Lo que ocurre es que su papel debe ser secundario y no debe mezclarse con el establecimiento de prioridades. Por ejemplo, los individuos son responsables de hacer un buen uso de los recursos públicos (y merecen una sanción social si se producen abusos), así como de cumplir las recomendaciones sanitarias hasta donde las capacidades personales lo permitan.

Por otra parte, llevar hasta las últimas consecuencias la autorresponsabilidad también afecta a la salud pública. Así, la salud pública no debería tratar los factores de riesgo sin haber determinado primero si han sido voluntariamente asumidos. Si los individuos los conocen y aceptan como parte del

precio de seguir sus objetivos vitales, la salud pública no debería insistir en valorar la salud por encima de los otros bienes que los individuos persiguen libremente. La salud pública debería centrarse, e invertir sus recursos limitados, en proteger a las personas de los riesgos involuntarios, como las enfermedades infecciosas, que afectan a la población sin que sus miembros puedan defenderse eficazmente por sí mismos, y no debería ocuparse de los riesgos voluntarios. La salud pública debería abstenerse de intervenir más allá de informar adecuadamente de los riesgos para la salud de determinadas conductas voluntarias.

Ni siquiera deberían computar en las estadísticas epidemiológicas las enfermedades y las muertes causadas por conductas responsables junto a (o mezcladas con) las causadas por conductas no imputables a la responsabilidad individual. Por ejemplo, si separamos la autorresponsabilidad por la salud del estado de salud de los ciudadanos, puede suceder que un país tenga una esperanza de vida global inferior a otro y haber dispuesto, sin embargo, de una protección epidemiológica superior. La razón es que en ese país, tal vez, hay más muertes prematuras causadas por conductas atribuibles a la responsabilidad individual. Los datos epidemiológicos solo deberían computar las enfermedades que los individuos no pueden evitar.

A pesar de que existen poderosos determinantes sociales de la salud, antes de tenerlos en cuenta habría que averiguar en qué medida son la consecuencia de conductas voluntarias. Por ejemplo, la pobreza es un fuerte determinante social de la salud, pero si creemos que la de un individuo está causada por sus propias decisiones imprudentes (la elección del ocio por encima del trabajo, haber abandonado voluntariamente los estudios primarios, haber tomado decisiones financieras equivocadas,...) entonces la mala salud derivada de la pobreza no es una injusticia social que la sociedad deba compensar, ni siquiera evitar, excepto por caridad.

El papel de la responsabilidad social por la salud quedaría así limitado a prevenir o tratar los problemas de salud que son consecuencia de conductas individuales involuntarias. Sin embargo, esta tesis tiene varios problemas que la convierten en falaz. El primero es que no se puede saber cuál es la parte exacta de responsabilidad individual por la salud, lo que impide elaborar una política fiscal, redistributiva y de salud coherente con la autorresponsabilidad. Pero aunque conociésemos su grado exacto y pudiésemos deducir una política social adecuada, un segundo problema nos advierte de que la responsabilidad individual por la salud no es necesariamente lo que debe contar para saber lo que debemos a los demás por la pérdida de salud. Teniendo en cuenta ambos problemas, no se debería utilizar el argumento de la autorresponsabilidad para justificar un recorte de prestaciones, de gasto o de acceso al sistema público de salud.

QUIÉN ES RESPONSABLE DE QUÉ

El primero de los problemas señalados al inicio del apartado anterior es de orden filosófico. Uno de los debates más prolíficos de la ética contemporánea tiene que ver con la relación entre la justicia y la responsabilidad individual. En una teoría igualitarista y liberal de la justicia, que sostiene que el estado debe respetar la igual libertad de todos, parece justo que se compense por las desigualdades sociales, económicas y de salud de las que los individuos no son responsables (a través de políticas de equidad en salud y en el acceso a la atención sanitaria), pero no se deberían compensar las desigualdades que son el resultado de elecciones libres o autónomas. Este igualitarismo de la suerte (*luck egalitarianism*)^{12,19-21} incluye la mala suerte impredecible (*brute luck*) entre los factores que quitan responsabilidad a los individuos, como la muerte súbita, una enfermedad de origen genético o una intoxicación alimentaria en un local con los permisos en regla, mientras que responsabiliza a los individuos de la mala suerte

predecible (*option luck*) como una inversión financiera arriesgada o una salmonelosis contraída en un chiringuito clandestino. En los casos de *option luck* los individuos tienen que pagar el coste de su libertad. Ellos deciden libremente los riesgos que están dispuestos a asumir y los demás no tienen que pagar las consecuencias.

Dejando a un lado los problemas metafísicos (e irresolubles) de la existencia del libre albedrío, una teoría de la responsabilidad individual por la salud debería tener un modo concreto y práctico de determinar el grado exacto de esa responsabilidad. De otro modo, tendríamos una buena idea imposible de observar en la vida real. El problema es que casi nunca podemos saber cuál es el grado de voluntariedad que tiene un individuo en la elección de los estilos de vida que afectan a su salud^{22,23}, ya que muchos estilos de vida actuales tienen su origen años atrás, incluso en la niñez y la adolescencia, o están asociados a condicionantes sociales que se escapan al control o la elección de los individuos, como demuestra la abundante literatura sobre los determinantes sociales de la salud. Estos incluyen la pobreza, la clase social, la educación, las condiciones de trabajo²⁴, pero también la influencia de los amigos^{25,26} y de las redes sociales^{27,28}. Y, en todo caso, los estilos de vida tienen tantos factores causales que resulta demasiado complejo desligar todas las elecciones autónomas de las no autónomas y el grado de importancia de ambas en el estado final de salud del individuo en su largo proceso de formación. Aunque no faltan los intentos de dilucidar, ya sea indirectamente^{29,30}, lo que está fuera y dentro del control del individuo en la formación de los estilos de vida relacionados con la salud, sigue siendo imposible saber con exactitud y en todos los casos cuándo ocurre qué y en qué grado.

Al problema de determinar la voluntariedad en la elección de las conductas relacionadas con la enfermedad se añade el de la

información imperfecta sobre su evolución, debido a la incertidumbre sobre cuándo enfermamos, con qué gravedad y si los tratamientos aplicables en su momento serán seguros y efectivos. Es decir, aunque se pudiese determinar la voluntariedad del individuo en la elección del estilo de vida que le ha llevado a la enfermedad, la falta de una información clara sobre su evolución futura impide que podamos afirmar que el individuo es completamente responsable de los efectos futuros de su enfermedad asociados a su elección voluntaria. La falta de información precisa se agrava además por el hecho de que los determinantes sociales de la salud condicionan de manera inequitativa la distribución de la información y el modo en que los individuos la procesan.

Sin toda esa información básica, la que tiene que ver con la voluntariedad y con la evolución de la enfermedad asociada a ella, no podemos diseñar políticas públicas ajustadas al principio de responsabilidad individual por la salud. Si, pese a ello, lo hacemos es porque, con anterioridad a los hechos, hemos elegido qué debe contar como responsabilidad individual. Esa elección previa, que proviene de nuestro mundo moral e ideológico, es la que determina si alguien es, por ejemplo, responsable de su situación socioeconómica o de no haber prevenido adecuadamente sus problemas coronarios.

LO QUE DEBEMOS A LOS DEMÁS

Lo que debemos a los demás en materia de salud no puede depender de la responsabilidad individual porque desconocemos cuál es ese grado de responsabilidad. Pero aunque lo conociésemos, hay una serie de problemas que impiden que una política justa de salud se base en la autorresponsabilidad.

1. Los individuos somos responsables de las elecciones voluntarias que afectan a la propia salud pero, al tratarse de procesos causales complejos, es muy fácil que para

tomar una decisión correcta: a) no se disponga de toda la información necesaria (¿quién tiene acceso a todo el conocimiento disponible sobre la relación entre estilos de vida y posibles enfermedades en el futuro?); b) no se perciba con claridad lo que está en juego en cada momento (no es necesariamente irracional tomar decisiones que solo serían peligrosas a largo plazo) o c) no se tenga la fuerza de voluntad suficiente para renunciar a un placer inmediato (fumar, comer, vivir apasionadamente, ...) en beneficio de uno mayor en el futuro más o menos lejano. Estos juicios erróneos²² son, en cierto modo, comprensibles e incluso no se puede esperar que una persona razonable siempre los tenga que evitar.

2. Los juicios erróneos, comprensibles o no, en cualquier caso son fatales para los afectados en una teoría de la responsabilidad individual por la salud, en la que la sociedad no debe nada a los individuos que enferman a causa de sus estilos de vida voluntarios. El abandono de los imprudentes³¹ es una consecuencia lógica de esa teoría de la justicia. El resultado es que muchos enfermos, incluso graves, quedan a merced de las posibilidades privadas de costear el tratamiento que necesitan. Quizá se pueden invocar otros principios morales para atenderles, como la compasión o la caridad, pero no la justicia. La justicia de casino es implacable con los imprudentes. Este resultado es especialmente desconcertante cuando pequeños juicios erróneos provocan consecuencias graves para la salud. Por ejemplo, un pequeño despiste (involuntario, aunque moralmente reprochable) en la toma de la medicación puede provocar un resultado grave de salud que la sociedad ya no estaría obligada a atender.

3. La justicia sanitaria basada en la autoresponsabilidad acaba castigando conductas moralmente positivas como la solidaridad. Imaginemos a una persona joven y soltera que decide dejar su prometedora carrera profesional para cuidar a un hijo con una

enfermedad crónica grave y a sus padres con demencia senil porque no tiene a nadie que pueda realizar esa tarea por ella. Al poco tiempo, con escasos o nulos ingresos, la mujer empobrece y finalmente enferma al no haberse cuidado a sí misma lo suficiente mientras se preocupaba del bienestar de su familia. Cuando necesita ayuda, la respuesta de la teoría de la responsabilidad individual por la salud podría ser que ella eligió voluntariamente dejar el trabajo, cuidar a su familia y despreocuparse de su propia salud. La sociedad no le debe nada, aunque para algunos tenga mucho mérito.

4. Supongamos que la sociedad quiere evitar la deshumanización del caso anterior y decide no castigar los estilos de vida voluntarios pero socialmente positivos. El problema ahora es que los prejuicios sociales, morales y culturales de una determinada sociedad acaban suplantando o corrigiendo a la teoría de la responsabilidad por la propia salud³². Podría ocurrir que la sociedad castigase estilos de vida poco saludables (y, en general, socialmente reprochables) como la drogadicción, el alcoholismo, la pereza, la gula o la lujuria, mientras premia estilos de vida voluntarios socialmente aceptables como los deportes de riesgo o la maternidad tardía (que puede estar relacionada con el cáncer de mama).

5. Otro efecto perverso consiste en la necesidad que tiene la teoría de la responsabilidad individual de diseñar políticas que invaden la privacidad de las personas enfermas con el fin de esclarecer su responsabilidad. El personal sanitario haría las veces de fiscal y policía, los juzgados se llenarían de enfermos reclamando su inocencia, los enfermos responsables exigirían una rebaja de impuestos¹⁴ y viviríamos inmersos en una asfixiante sociedad de la culpación³³.

Así pues, para saber lo que nos debemos unos a otros en materia de protección de la salud, la responsabilidad individual debe tener un papel, pero debe ser secundario o

periférico, y es aconsejable que las instituciones lo estimulen. Aunque toda política de salud pública es invasiva de un modo u otro, ya sea coartando o simplemente influyendo en las conductas relacionadas con la salud, se pueden incentivar comportamientos saludables y desincentivar los nocivos sin comprometer la autonomía individual³⁴. La responsabilidad social por la salud no debe oponerse a la individual, ni esta a aquella. El fomento de la autorresponsabilidad tiene que ser una de las obligaciones de toda política de salud pública, pero sin absolutizarla, sin abandonar la protección de la salud de los individuos en nombre de su propia responsabilidad. La razón es simple: nadie está en condiciones de garantizar completamente su propia salud, de ser su único guardián.

Así pues, lo que debemos a los demás en materia de salud no depende únicamente, ni siquiera fundamentalmente, de la elección voluntaria de los individuos sino del valor de la elección³⁵, que viene determinado, a su vez, por las circunstancias de la elección. Lo importante para valorar una elección personal no es si ha sido voluntaria sino si las circunstancias han proporcionado al individuo la oportunidad real de elegir alternativas. Y lo que sabemos sobre los determinantes sociales de la salud es decisivo. Si esos poderosos condicionantes han actuado como causas sociales de la enfermedad (de las causas biológicas), difícilmente podemos responsabilizar a las personas enfermas de sus elecciones en el pasado, aunque hayan sido voluntarias, puesto que en un contexto de fuertes condicionantes sociales no existe, en general, una oportunidad real de elegir alternativas más saludables.

EL BIEN DE LA SALUD

Sin embargo, la ausencia de una completa responsabilidad individual o el desconocimiento de su grado exacto no justifica todavía una responsabilidad social. ¿Por qué unos individuos tienen que cargar con los costes de la protección de la salud de los

demás a los que no se ha causado ningún daño? Supongamos que un niño tiene una grave enfermedad de origen genético y los padres no pueden costear el tratamiento que necesita. ¿Por qué tenemos el deber de justicia, y no de caridad, de atenderle a pesar de todo? La respuesta es que la salud de las personas es un bien en sí mismo.

La salud tiene una importancia moral especial porque su limitación impide disfrutar de una efectiva igualdad de oportunidades^{36,37}, y de la posibilidad de que las personas interactúen entre sí como iguales^{30,38}. Pero eso no debe hacernos pensar que tiene un valor meramente instrumental. Creo que la salud tiene un valor en y por sí misma. Este es un juicio normativo pero con base empírica. Quien pierde la salud no piensa únicamente en la pérdida de un recurso valioso para lograr objetivos importantes en la vida. También experimenta un mal en sí mismo: el deterioro de su cuerpo, el dolor de la enfermedad, la pérdida de una parte de su identidad. La salud es un bien en sí mismo como lo es la libertad. No es necesario que echemos de menos la libertad y la salud con el fin de conseguir otros fines para saber que nuestra vida es peor sin ellas.

La tesis de que la salud es buena por sí misma y no meramente por su utilidad no remite a algún tipo de esencialismo metafísico ni requiere una justificación ajena a la propia salud (por ejemplo, sostener que la salud es buena en sí misma porque Dios así lo quiere). La salud es buena por sí misma porque su valor no depende de otras cosas externas, es decir, de lo que podemos conseguir con ella o de sus consecuencias. Naturalmente, la pérdida de salud produce dolor y deterioro corporal, pero esos efectos son internos, propios del ámbito de la salud, definen la propia pérdida de salud. Y es la atribución que hacemos a la importancia moral de esa pérdida lo que confiere finalmente valor a la necesidad de recuperar la salud. El valor de la salud no depende únicamente de los efectos externos que puede

producir: mayor libertad personal, obtención de trabajo y riqueza, mayores oportunidades sociales, etcétera. Tales efectos vuelven a la salud más valiosa, si cabe, pero su valor último es intrínseco. De otro modo, se podría menoscabar la salud de una persona si con ello se aumentan sus riquezas o su libertad. Por ejemplo, el Estado podría empeorar coercitivamente la salud de sus ciudadanos a cambio de un empleo mejor remunerado, de mayores oportunidades sociales o de ventajas económicas para la comunidad (en mi opinión lo hace, por ejemplo beneficiando a los habitantes de una comunidad a cambio de instalar una incineradora o un cementerio nuclear...). Si pensamos que la salud no puede ser el precio de esos efectos positivos es porque creemos que su valor no depende exclusivamente de ellos.

Eso no significa que una persona no pueda comprometer libremente su salud, es decir, decidir por sí misma de qué modo sirve mejor a su propia idea de salud. La salud es un bien objetivo, pero también es un bien subjetivo. Lo mismo ocurre con la libertad. No existe, por tanto, una definición única de lo que sea la buena y la mala salud, como no existe un único modo de ejercer la libertad personal. Alguien puede considerar, desde su libertad personal, que beber moderadamente alcohol y fumar marihuana con los amigos de vez en cuando, o realizar un deporte de riesgo, es parte de lo que le hace feliz, de lo que significa llevar una vida saludable en su conjunto. Ese individuo debe ser consciente de que hay una probabilidad seria de que determinados estilos de vida afecten negativamente la calidad de su vida en otros sentidos también importantes para él. Aun así, la última palabra sobre la conducta adecuada para mantener una buena salud en el conjunto de una vida la debe tener cada persona con toda la información disponible.

Ahora bien, la libertad para decidir en qué consiste la propia salud no es una razón para

que esta no deba ser protegida por todos. La protección de la salud de las personas sigue siendo una responsabilidad social a partir de unos términos socialmente consensuados sobre las condiciones básicas de la buena salud (y teniendo en cuenta la posible limitación de recursos) como parte de lo que significa proteger la existencia de las personas, siempre con la opción de que puedan rechazar tal protección, o parte de ella, desde su libertad o autonomía.

Por otro lado, la idea de que la salud y la libertad tienen un valor intrínseco puede hacer colisionar los deberes de protección hacia ellas. Eso ocurre, por ejemplo, cuando está en juego el principio de justicia. Imaginemos que una persona rechaza una intervención quirúrgica por razones religiosas (por ejemplo, porque se niega a recibir una transfusión de sangre). El médico, siguiendo su deber de beneficencia sanitaria, le ofrece un tratamiento alternativo (o *second best*) que supone un coste económico mucho más elevado que la intervención quirúrgica. ¿Debemos pagar entre todos ese segundo tratamiento? Mi respuesta es que sí, siempre y cuando la propuesta alternativa que el enfermo está dispuesto a aceptar se ajuste a los estándares de coste-efectividad en su ámbito, como cualquier otro tratamiento.

No hay que castigar a las personas por ejercer su libertad en contra de su propia salud según los estándares médicos. Supongamos ahora que el rechazo a la propuesta más efectiva desde un punto de vista médico se debe a una elección personal no relacionada con la religión (por ejemplo, una mujer que se niega a que le practiquen una mastectomía: un procedimiento considerado efectivo contra su cáncer de mama). Imaginemos que el tratamiento alternativo o *second best* que la paciente está dispuesta a aceptar supone un mayor gasto en medicamentos y posibles recaídas futuras. ¿Deberíamos asumir esos nuevos gastos entre todos o hacemos pagar a la paciente la diferencia económica entre

ambos tratamientos? Creo que estaríamos de acuerdo en que hay que sufragarlo entre todos si no excede los estándares de coste-efectividad, como en el caso anterior. La libertad del enfermo debe ser respetada a la hora de aceptar o rechazar una propuesta médica, con independencia de si los motivos personales son religiosos o de otro tipo, pero no debe suponer un castigo social o económico para quien la ejerce.

Pues bien, si la salud es un bien en sí mismo, no debería importarnos quién es el responsable de la enfermedad para determinar lo que debemos a los enfermos. No solo eso. Si la salud es un bien en sí mismo y sabemos que una redistribución más justa de la riqueza mejora la salud de los más pobres sin empeorar la de los más ricos, *caeteris paribus* deberíamos llevar a cabo la redistribución. Este es un argumento clásico a favor de la fiscalidad progresiva³⁹.

Tenemos la obligación moral de proteger la salud propia y la de los demás. Si existe un modo de lograr una mejor protección de la salud incentivando⁴⁰ la responsabilidad individual, es bueno tenerlo en cuenta, pero nunca al precio de desatender a los enfermos o de desproteger a las personas de la enfermedad. Eso no significa que debamos anteponer el bien de la salud a la libertad individual de hacer con la propia salud lo que autónomamente se crea conveniente. La sociedad debe a las personas la protección de la salud, incluso contra las conductas imprudentes, no su imposición. Tampoco significa que los individuos carezcan de responsabilidad moral por su salud, pero hay que distinguir esta de lo que nos debemos en justicia unos a otros. Por ejemplo, podemos reprochar moralmente a alguien la imprudencia de escalar una montaña con pocos recursos o de injerir voluntariamente excesivas grasas saturadas sin que ello quebrante nuestra obligación aún más básica de socorrerle en caso de accidente o enfermedad a causa de esas acciones.

CONCLUSIÓN

Resumiendo, la autorresponsabilidad tiene un papel en la política sanitaria porque contribuye a mejorar el cuidado que las personas se deben a sí mismas. Pero utilizar el argumento de la autorresponsabilidad para recortar las prestaciones públicas de salud o para priorizar a la baja a los enfermos en el acceso al sistema sanitario es falaz. En primer lugar, porque por lo general es imposible determinar el grado de responsabilidad individual por la salud. Y, en segundo lugar, porque lo que debemos a los enfermos no viene determinado por sus elecciones voluntarias, sino por el valor de la elección y el valor de la salud. El primero depende a menudo de los determinantes sociales de la salud y el segundo está ligado a la idea de salud como un bien en y por sí mismo.

De este modo, el argumento de la autorresponsabilidad por la salud no se debería utilizar para justificar una política de recortes en las prestaciones públicas, de privatización de la atención sanitaria o de baja priorización en el acceso a los servicios públicos. Quizá haya otros argumentos para justificar esas medidas, pero no se deben buscar en la idea de la responsabilidad individual por la salud.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su agradecimiento a Andreu Segura, Ildefonso Hernández y Aurelio Arteta, así como a tres revisores anónimos de la Revista Española de Salud Pública, por sus valiosos comentarios a la primera versión del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNESCO. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Art. 5. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
2. Mill JS. Sobre la libertad. Madrid: Alianza; 1986. p. 69.

3. Lalonde M. A New Perspective on the Health of Canadians: A Working Document. Ottawa: Report of the Government of Canada; 1974.
4. Surgeon General of the United States. Healthy People: Report on Health Promotion and Disease Prevention. Washington DC: Government Printing Office. 1979.
5. Entrevista a Boi Ruiz, Consejero de Salud de la Generalitat de Catalunya. El País, 25 octubre 2011.
6. Diez temas candentes de la Sanidad española para 2012. Dos agendas simultáneas: recortes y reformas [Internet] PwC; [consultado el 19/2/2014]. Disponible en: http://www.pwc.es/es_ES/es/publicaciones/sector-publico/assets/diez-temas-candentes-sanidad-2012.pdf.
7. Leicester A, Windmeijer F. The “fat tax”: economic incentives to reduce obesity. London: Institute for Fiscal Studies; 2004; Briefing Note num. 49.
8. OECD’s current tax agenda. OECD; 2012.
9. Ramiro Avilés MA, Lobo F. La justificación de las políticas de salud pública desde la ética y la eficiencia económica. Informe SESPAS 2010. Gac Sanit. 2010; 24, suplemento 1: 120-27.
10. Engelhardt, TH. Los fundamentos de la bioética. Barcelona: Paidós; 1995.
11. Alemany M. El paternalismo jurídico. Madrid: Iustel; 2006.
12. Le Grand J. Equity and choice. London: Harper Collins; 1991.
13. Ubel PA, Baron J, Asch D. Social Responsibility, Personal Responsibility, and Prognosis in Public Judgments about Transplant Allocation. Bioethics 1999; 13(1): 57-68.
14. McLahlan H. Smokers, virgins, equity and health care costs. J Med Ethics. 1995; 21: 209-13.
15. Puyol A. Justicia i salut. Ètica per al racionament dels recursos sanitaris. Bellaterra: Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona; 1999.
16. Solans A, Adam P, Espallargues M. Elaboració d’un sistema universal/generic de prioritizació de pacients en llista d’espera. Barcelona: Agència de formació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2011.
17. Daniels N. y Sabin J. Setting Limits Fairly. Oxford: Oxford University Press; 2002.
18. Cohen GA. On the currency for egalitarian justice. Ethics. 1989; 99: 906-44.
19. Arneson R. Equality and equality of opportunity for welfare. Philos Stud. 1989; 56: 77-93.
20. Dworkin R. Virtud soberana. La teoría y la práctica de la igualdad. Barcelona: Paidós; 2003.
21. Roemer JE. Equality of opportunity. Cambridge: Harvard University Press; 1998.
22. Marmot M, Shipley MJ, Hemingway H, et al. Biological and behavioural explanations of social inequalities in coronary heart disease: The Whitehall II Study. Diabetologia. 2008; 51: 1980-8.
23. Stringhini S, Dugravot A, Shipley M, et al. Health behaviours, socioeconomic status, and mortality: Further analysis of the British Whitehall II Study and the French GAZEL perspective cohorts. PLoS Medicine. 2011; 8(2), e1000419.
24. Wilkinson R, Marmot M. Social determinants of health: the solid facts, Copenhagen: World Health Organization; 1998.
25. Harris JE, González López-Valcárcel B. Asymmetric peer effects in the analysis of cigarette smoking among young people in the United States, 1992-1999. J Health Econ. 2008 Mar;27(2):249-64.
26. Powell LM, Tauras JA, Ross H. The importance of peer effects, cigarette prices and tobacco control policies for youth smoking behavior. J Health Econ. 2005 Sep;24(5):950-68.
27. Christakis N, Fowler J. The spread of obesity in a large social network over 32 years. N Engl J Med. 2007; 357:370-379.
28. Cohen-Cole E, Fletcher JM. Is obesity contagious? Social networks vs. environmental factors in the obesity epidemic. J Health Econ. 2008 Sep;27(5):1382-7.
29. Roemer J. A Pragmatic Theory of Responsibility for the Egalitarian Planner. Philosophy and Public Affairs 1993; 22: 146-66.
30. Le Grand J. Individual Responsibility, Health, and Health Care. En: Eyal N, Hurst S, Norheim OF, Wikler D, editores. Inequalities in health. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 299-306.

31. Anderson E. What is the point of equality? *Ethics* 1999; 99: 287-337.
32. Wikler D. Personal and social responsibility for health. *Ethics Int Aff.* 2002; 16 (2): 47-55.
33. Segura A. Salud, responsabilidad y culpa. Barcelona: La Vanguardia. 19 marzo 2013. Monográfico especial Medi Salud; p. 7.
34. Sunstein C, Thaler R. Libertarian paternalism is not an oximoron. *Univ Chic Law Rev.* 2003; 70: 1159-1162.
35. Scanlon T. Lo que nos debemos unos a otros. Barcelona: Paidós; 2003.
36. Daniels N. Just health care. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
37. Daniels N. Just health. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
38. Hausman DM. Egalitarian critiques of health egalitarianism. En: Eyal N, Hurst S, Norheim OF, Wikler D, editores. *Inequalities in health.* Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 95-112.
39. Marmot M. Fair Society Healthy Lives. En: Eyal N, Hurst S, Norheim OF, Wikler D, editores. *Inequalities in health.* Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 296.
40. López Casasnovas G. ¿Cambia la fiscalidad los estilos de vida? Impuestos para luchar contra la obesidad. *Rev Esp Salud Pública.* 2013; 87:541-548.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

INFECCIÓN POR *STRONGYLOIDES STERCORALIS*:
METANÁLISIS SOBRE EVALUACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
CONVENCIONALES (1980-2013)

Laura Campo Polanco (1), Lina A Gutiérrez (1) y Jaiberth Cardona Arias (2).

(1) Grupo Biología de Sistemas. Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia.

(2) Grupo de Investigación Salud y Sostenibilidad. Escuela de Microbiología. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

(*) El presente trabajo es un producto derivado del desarrollo de la propuesta de investigación “Diagnóstico molecular de Estrongiloidiasis mediante PCR en tiempo real. Comparación con métodos de diagnóstico tradicionales” aprobado por el Centro de Investigación para el Desarrollo y la Innovación (CIDI), Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia en la convocatoria XIV. código interno de radicado 175-11/11 935A.

Sin conflicto de intereses

RESUMEN

Fundamentos: Las investigaciones sobre los métodos diagnósticos de estrongiloidiasis presentan divergencias en su validez y son incompletas al no reportar datos sobre seguridad, eficiencia y desempeño diagnóstico. El objetivo del trabajo fue evaluar la validez, desempeño, eficiencia y seguridad diagnósticas de cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *Strongyloides stercoralis*.

Métodos: Revisión sistemática con metanálisis, búsqueda exhaustiva y reproducible de literatura en seis bases de datos para el periodo 1980-2013. Se evaluó la calidad de los artículos y se realizó metanálisis con el modelo de efectos aleatorios, calculando sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad, valores predictivos, proporción de resultados falsos, exactitud, razón de odds, índice J de Youden y curva ROC, usando *Meta-DiSc(es)* y *Epidat 3.1*.

Resultados: Se incluyeron 11 estudios con 9.025 individuos. La sensibilidad del método de Baermann fue del 72%, cociente de probabilidad positivo (CP+) 228 y cociente de probabilidad negativo (CP-) 0,32. El en placa de ágar (CPA) presentó una sensibilidad de 89%, CP+ 341 y CP- 0,11. En el examen directo en heces la sensibilidad fue del 21%; el CP+ 67 y el CP- 0,67. La sensibilidad de la concentración formol-éter fue del 48%, el CP+ 110 y el CP- 0,59. Áreas bajo la curva ROC de 0,999 en Baermann y CPA; 0,977 en el examen directo en heces y 0,829 en concentración formol-éter; la especificidad fue de 100% en todas las pruebas.

Conclusiones: Los cuatro métodos parasitológicos convencionales evaluados en este estudio para la detección de *S. stercoralis* pueden ser útiles, sin embargo, resulta más idóneo implementar el en placa de ágar y el método de Baermann.

Palabras clave: *Strongyloides stercoralis*. Estrongiloidiasis. Diagnóstico. Validez. Seguridad. Eficiencia. Evaluación.

Correspondencia
Laura Francisca Campo Polanco
Universidad Pontificia Bolivariana
Calle 78B N° 72A-109
Medellín. Colombia
laura.campolanco@gmail.com

ABSTRACT

Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* Infection. Meta-analysis on Evaluation of Conventional Parasitological Methods (1980-2013)

Background: Research on diagnostic methods have strongyloidiasis divergent validity and incomplete by not reporting data on safety, efficiency and performance diagnosis. Objective: To assess validity, performance, efficiency and safety of four diagnostic conventional parasitological methods for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in the period 1980-2013.

Methods: Systematic review with meta-analysis, exhaustive and reproducible literature search of six databases. Quality of the articles was assessed and meta-analysis was performed under the random effects model, calculating sensitivity, specificity, likelihood ratios, predictive values, proportion of false results, accuracy, odds ratio and Youden index J and ROC curve using *Meta-DiSc(es)* and *Epidat 3.1*.

Results: 11 studies with 9,025 individuals were included. Sensitivity of the Baermann method was 72%, positive likelihood ratio (LR+) 228 and negative likelihood ratio (LR-) 0.32. The agar plate culture (APC) had a sensitivity of 89%, LR+ 341 and LR- 0.11. Stool sensitivity was 21%, LR+ 67 and LR- 0.67. Sensitivity of the formol-ether concentration was 48%, LR+ 110 and LR- 0.59. Areas under the ROC curve were 0.999 in Baermann and APC, 0.977 in the stool and 0.829 in formalin-ether concentration; specificity was 100% in all tests.

Conclusion: The four conventional parasitological methods tested in this study to detect *S. stercoralis* can be helpful; however, agar plate culture and Baermann method are best suited.

Keyword: *Strongyloides stercoralis*. Strongyloidiasis. Diagnostic validity. Safety. Efficiency. Evaluation.

INTRODUCCIÓN

La estrongiloidiasis es una infección parasitaria ocasionada por el nemátodo intestinal *Strongyloides stercoralis*¹ que afecta entre 30 y 100 millones personas en el mundo², alcanzando su mayor prevalencia en países tropicales y subtropicales, donde se estima que puede infectar entre el 10% y el 40% de la población³. Esta parasitosis se relaciona con el bajo desarrollo socioeconómico y las deficiencias higiénicas y sanitarias de las regiones donde este parásito se considera endémico⁴⁻⁶.

La infección con *S. stercoralis* se adquiere mediante la penetración de la larva de tercer estadio o filariforme a través de la piel, generalmente se limita al intestino y puede tener un curso asintomático o presentar manifestaciones clínicas leves con episodios de diarrea aguda⁷. La complejidad del ciclo biológico del parásito le confiere la capacidad de realizar ciclos de autoinfección en el interior del huésped y permanecer viable por largos periodos de tiempo sin que sea necesario un contacto externo con los estadios infectivos para generar enfermedad crónica⁸, etapa en la cual se dificulta la detección del parásito, debido a que la excreción de larvas se torna escasa, intermitente e irregular⁹⁻¹¹.

La estrongiloidiasis crónica suele ser asintomática o puede presentarse con sintomatología leve a moderada, que involucra manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, cutáneas y eosinofilia¹². Si el huésped presenta un estado de inmunosupresión pueden desencadenarse diferentes procesos que conllevan al síndrome de hiperinfección, entre los que se encuentran la autoinfección intensa, que frecuentemente genera complicaciones fatales¹³, las alteraciones en la respuesta inmune humoral y, especialmente, la respuesta celular tipo Th2 tienden a reducir los

niveles de interleucina 4 y 5 e inmunoglobulina E, lo que conlleva a un fallo en la producción de eosinófilos y a la ineficiencia del sistema inmune en la eliminación de parásitos, así como al estímulo en la maduración de las larvas rhabditiformes a filariformes, provocando su replicación y migración a los pulmones y a otros órganos^{14,15}. En la etapa de hiperinfección el diagnóstico es relativamente sencillo, debido a la alta carga parasitaria, pero frecuentemente no es realizado, ya que la inespecificidad de los signos y síntomas dirigen la sospecha hacia otras etiologías¹⁰.

La detección microscópica de las larvas de *S. stercoralis* en las heces puede realizarse por varios métodos³, siendo el examen directo en heces el que se utiliza de manera rutinaria en los laboratorios clínicos, aunque debido a su baja sensibilidad en la detección de este nemátodo, en algunas ocasiones se requieren procedimientos que aumenten la sensibilidad de la prueba, como son el análisis de varias muestras, para aumentar la probabilidad de detección de las larvas^{16,17} o las técnicas de concentración, entre las que se encuentra la técnica de formol-éter, formalina etil acetato y sedimentación espontánea o Hoffman¹⁸⁻²⁰. Otras técnicas utilizadas para el diagnóstico de *S. stercoralis* son la técnica de Bearman y el en placa de ágar²¹. Sin embargo, cada una de ellas presenta divergencias en la sensibilidad reportada por diferentes autores, variando entre 30% y 95%²²⁻²⁴. Otras técnicas, menos utilizadas, son Harada-mori, Ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA e inmunofluorescencia indirecta^{18,25,26}. No obstante, la interpretación de estas pruebas exige mayor cuidado debido a que su sensibilidad y especificidad están condicionadas por el tipo de inmunoglobulina que se detecta y la población en la que es utilizada. Además se pueden producir reacciones cruzadas con otros helmintos y no permiten diferenciar entre las

infecciones actuales y las pasadas². Igualmente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también se ha utilizado como método diagnóstico, presentando diferencias en la sensibilidad obtenida en diferentes ensayos²⁷⁻²⁹.

La utilización del método de Baermann y el en placa de ágar ha sido frecuente en el diagnóstico de *S. stercoralis*^{24,30-32} y múltiples estudios han comparado su utilidad diagnóstica y la de otros métodos, como el examen directo en heces y la concentración formol-éter³³. La mayoría de las investigaciones solo evalúan la validez diagnóstica en términos de sensibilidad y especificidad del método, lo que resulta limitado en la medida en que estos parámetros no son suficientes para la toma de decisiones clínicas, al obstar otros criterios relevantes en la evaluación de pruebas diagnósticas, tales como el desempeño, la eficiencia y la seguridad. Es decir, la mayoría de estudios sobre evaluación diagnóstica de *S. stercoralis* no presentan valores predictivos, la proporción de pacientes correctamente diagnosticados, la proporción de resultados falsos, las razones de verosimilitud, la razón de odds diagnóstica, el índice J de Youden y las curvas ROC.

Los aspectos descritos justifican la realización de un metanálisis que permita analizar los resultados de artículos que aborden este tema, mediante una metodología con criterios claros para la selección y recolección de la información, disminuyendo los sesgos de selección y de extracción, y aumentando la precisión, la potencia y la validez externa de las conclusiones^{34,35}.

El objetivo de la investigación fue evaluar la validez, el desempeño, la exactitud y la seguridad diagnósticas de cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis* en el periodo 1980-2013.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Revisión sistemática de la literatura con metanálisis.

Búsqueda de información. Se incluyeron artículos originales publicados entre 1980 y 2013 que incluyeran los términos de búsqueda en el título y el resumen, que abordaran el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis* en humanos, en los que se reportara la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico Baermann, en placa de ágar, examen directo en heces y la concentración formol-éter, que estuvieran registrados en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, EMBASE, LILACS, Scielo y OVID (Global health y Ovid Medline). Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos mencionadas y en la Biblioteca Cochrane para revisiones sistemáticas (EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews), empleando los siguientes términos en título y resumen: [Strongyloides stercoralis y diagnóstico] y [Estrongiloidiasis y diagnóstico y sus equivalentes] que estuvieran escritos en inglés o portugués, divididas en dos rutas de búsqueda diferentes: Strongyloides stercoralis AND diagnosis y Strongyloidiasis AND diagnosis. Se realizó una búsqueda inicial sin la aplicación de ningún filtro con el fin de establecer el número total de resultados identificados en las diferentes bases de datos. Posteriormente se aplicaron los filtros disponibles para cada una de las bases de datos y el total de referencias encontradas fueron exportadas al programa EndNote Web (Thomson Reuters) para la eliminación de duplicados.

Criterios de inclusión: estudios observacionales publicados entre los años 1980 y 2013 donde se reportara la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico Baermann, en placa de ágar, examen directo en heces y la concentración formol-éter y que especificaran el protocolo de ejecución de las técnicas diagnósticas.

Criterios de exclusión: no se incluyeron los artículos que evaluaban pruebas diferentes a las convencionales para diagnóstico de *S. stecoralis*, los que presentaron problemas de validez interna o externa por no controlar sesgos de información y selección, los que no hubiesen realizado cegamiento entre evaluaciones o que no definieron la prueba de referencia. De esta manera se controló el sesgo de cada estudio individual. Para determinar la calidad de los estudios elegibles se emplearon los criterios de la guía QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)³⁶ y se seleccionaron específicamente los que cumplieran 10 o más de los 14 ítems estipulados. Con esto se garantizó una elevada calidad metodológica, por lo que no fue necesario hacer análisis por subgrupos según el grado de calidad metodológica de los estudios individuales.

Asimismo se determinaron las variables a analizar en cada estudio: i) Lugar de estudio; ii) Tipo de población; iii) Edad de los participantes en el estudio; iv) Técnica evaluada; v) Prueba o pruebas de referencia empleadas; vi) Número de sujetos estudiados clasificados en verdaderos positivos (individuos con la infección que presentan un resultado positivo); vii) Número de sujetos estudiados clasificados como falsos positivos (individuos sin la infección que presentan un resultado positivo); viii) Número de sujetos estudiados clasificados como falsos negativos (individuos con la infección que presentan un resultado negativo); ix) Número de sujetos estudiados clasificados como verdaderos negativos (individuos sin la infección que presentan un resultado negativo). Para la extracción de la información se diseñó una hoja de cálculo en formato Excel (Microsoft Office) la cual fue diligenciada independientemente por dos investigadores, para garantizar la reproducibilidad en la extracción de los datos.

Recolección de la información. Se realizó una búsqueda por sensibilidad, realizando una inicial sin límites y posteriormente aplicando los filtros propios de cada base de datos para disminuir la cantidad de artículos identificados que se podría importar desde el programa End-Noteweb para la eliminación de duplicados, para obtener el mayor número de estudios posibles indizados en las bases de datos bibliográficas y garantizar la exhaustividad del protocolo de investigación efectuado.

La recolección de la información la realizaron dos investigadores de forma independiente para garantizar la reproducibilidad de los resultados y la selección de los artículos. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los estudios que cumplieran los criterios de inclusión fueron leídos en su totalidad para determinar el número de investigaciones que se incluirían en la síntesis cualitativa y cuantitativa, posterior a la aplicación de los criterios de exclusión. De los manuscritos incluidos se realizó la extracción de información sobre lugar de estudio, tipo de población, edad, técnica evaluada, prueba o pruebas de referencia y número de sujetos estudiados clasificados en verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos. Dicha extracción se realizó con base en una hoja de registro estandarizada en Excel, diligenciada por dos investigadores de forma independiente, la cual se evaluó con índices kappa de 1,00 para las variables cualitativas y coeficiente de correlación intraclase de 1,00 para las cuantitativas.

Análisis de la información. La validez de las cuatro pruebas se evaluó con la sensibilidad, la especificidad y las razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad (CP), los cuales se interpretaron con base en las siguientes categorías: i) excelente

ayuda en el diagnóstico: CP- <0,1 y CP+ >10; ii) buena ayuda diagnóstica o de importancia clínica: CP- entre 0,1-0,2 y CP+ 5-10; iii) poca ayuda al clínico: CP- entre 0,21 y 0,5 CP+ entre 2 y 5 y iv) la prueba no presentaba capacidad discriminante para CP- entre 0,51 y 1 o CP+ entre 1 y 2. Adicionalmente se realizaron curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para calcular el área bajo la curva de cada técnica, usando la constante del modelo de Moses y el modelo mínimos cuadrados no ponderados. Se categorizó como buena para valores entre 0,75 y 0,89; muy buena entre 0,90 y 0,95 y excelente a partir de 0,96. El desempeño de los métodos parasitológicos se estimó a partir del análisis de los valores predictivos y la proporción de resultados falsos. La información relacionada con los positivos verdaderos y falsos y los negativos verdaderos y falsos fueron almacenados y analizados en una base de datos en el software *Meta-analysis of studies of evaluations of Diagnostic and Screening tests Meta-DiSc(es)*. Se empleó el método de aglomeración con el estadístico Prueba Q (χ^2) de DerSimonian-Laird (REM), se agregó 0,5 a las celdas con cero, se calcularon los intervalos de confianza del 95% con corrección por sobredispersión. La eficiencia o exactitud se estimó mediante la evaluación del porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados y la Razón de Odds Diagnóstica (ORD) (tomándola como de pésima utilidad para valores cercanos a 1,0 y de excelente utilidad para discriminar a los sujetos sanos de los infectados con valores mayores a 100). Mientras que para valorar el rendimiento de la prueba se estimó el Índice J de Youden (se calificaron como excelentes los valores cercanos a 1,0). En todos los parámetros se calcularon intervalos de confianza del 95%.

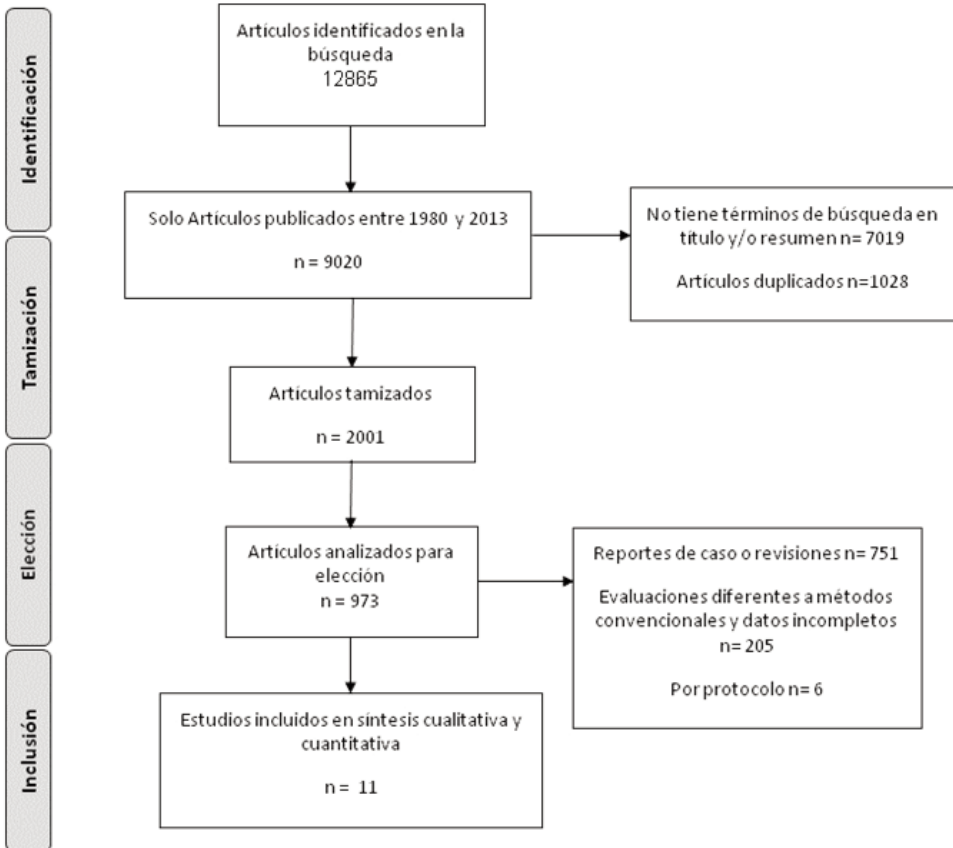
Se determinó la heterogeneidad u homogeneidad de los metanálisis de cada parámetro de la evaluación diagnóstica a

través del estadístico Q de Cochran que sigue una distribución χ^2 y para el análisis de sensibilidad se estableció el porcentaje de peso de cada estudio individual sobre el resultado global del CP+, CP- y ORD. Además, en el software *Meta-DiSc(es)* se realizaron los *Forest Plot* para la sensibilidad, especificidad, CP+, CP- y ORD de las pruebas identificadas, como resultado total del metanálisis para evidenciar efectos individuales y el efecto global, con sus respectivos intervalos de confianza. Se debe precisar que el *Meta-DiSc(es)* no presenta los resultados relacionados con los valores predictivos, la proporción de resultados falsos, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados ni el índice J de Youden, por lo que estos parámetros, con sus respectivos intervalos de confianza, fueron calculados con el Programa para análisis Epidemiológico de Datos Tabulados de la Organización Panamericana de la Salud (EPIDAT) versión 3.1, tanto para los estudios individuales como para el resultado global de las pruebas analizadas. En todos los análisis se tomó una significación estadística de 0,05.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 12.863 publicaciones, las cuales se redujeron a 2.001 a partir de la aplicación de criterios como la temporalidad y la inclusión de términos de búsqueda en título y resumen. De ellos 1.028 eran duplicados. 973 artículos fueron sometidos a evaluación del resumen y 18 artículos fueron seleccionados para la evaluación del texto completo. Finalmente, después de aplicar los criterios de la guía QUADAS, se obtuvo un total de 11 artículos que fueron incluidos en el metanálisis (tabla 1). El 64% de los estudios (7/11) se realizó en América y de estos 5 fueron realizados en Suramérica. Los trabajos incluían personas de todas las edades en un rango entre 1 y 86 años, 6 estudios procedían de

Figura 1
Algoritmo de selección de los artículos



población general. Los 5 estudios restantes incluían niños, población indígena, individuos con eosinofilia periférica y personas que presentaban diferentes condiciones de base que podían predisponer a la estrongiloidiasis. Un ejemplo de ello era un estudio que se realizó en personas con VIH/SIDA³⁷ y otro en personas alcohólicas³⁸ (tabla 2).

En ningún estudio se empleó una única técnica como prueba de referencia sino una combinación de métodos diagnósti-

cos para identificar a los individuos infectados por parásitos intestinales y a los no infectados. El metanálisis se realizó para un total de 9.025 individuos. En 2.459 (27,2%) se evaluó el método de Baermann, en 1.556 (17,2%) el examen directo en heces, en 3.563 (39,5%) el método diagnóstico utilizado fue en placa de ágar y en 1.447 (16%) concentración formol-éter. El total de personas infectadas fue de 1.479 sujetos (16,4%) y el de personas sin parasitismo intestinal de 7.546 (83,6%) mientras que el número de personas sin

Tabla 1
Frecuencia de artículos hallados mediante la aplicación del protocolo de investigación

Fuente	Términos de búsqueda		Total
	<i>Strongyloides stercoralis</i> AND diagnosis	Strongyloidiasis AND diagnosis	
PubMed			
Sin límite	998	1.773	67
Humanos	905	1.399	
Texto completo gratis	221	254	
Límite de tiempo	216	235	
Título y resumen	33	34	
Embase			
Sin límite	1.459	1.783	718
Año de publicación	947	1.034	
Solo artículos	357	361	
ScienceDirect			
Sin límite	1.767	1453	70
Revista	1.389	1147	
Título y resumen	34	36	
OID			
Sin límite	1.546	1.794	856
Año de publicación	1.456	1.622	
Solo artículos	1.381	1.521	
Texto completo	391	465	
LILACS			
Sin límite	120	101	221
Scielo			
	40	29	69
Total		12.683	2.001
Sin duplicados		973	

parasitismo intestinal con cada uno de los métodos fue 2.094 con Baermann, 1.245 con examen directo en heces, 3.029 con en placa de ágar y 1.178 en concentración formol-éter (tabla 3).

Al analizar el porcentaje de peso de cada estudio mediante la evaluación de los cocientes de probabilidad y las razones de odds diagnósticas se observó que en los estudios que evaluaron el método de Baermann se halló un porcentaje similar para los cocientes de probabilidad positivos, sin embargo, en los cocientes de probabilidad negativos y la ROD se

encontró una variación en los datos correspondientes a estos estimativos.

En el metanálisis de la sensibilidad se obtuvo una medida global del 72% (IC 95%=67%-76%) para el método de Baermann, del 89% (IC 95%=86%-92%) para en placa de ágar, del 21% (IC 95%=16%-26%) en el examen directo en heces y del 48% (IC 95%=42%-54%) en formol-éter. Con todos los métodos hubo heterogeneidad entre los estudios incluidos (figura 2). En los cuatro métodos diagnósticos la especificidad fue del 100%.

El cociente de probabilidad positivo fue 228 (IC 95%=90-576) en el método de Baermann, 341 (IC 95%=142-818) en el en placa de ágar, 67 (IC 95%=19-239) en el examen directo en heces y 110 (IC 95%=20-604) en formol-éter, con resultados homogéneos en los estudios incluidos en la evaluación de las cuatro técnicas (figura 3). Por su parte, el cociente de probabilidad negativo fue 0,32 en el método de Baermann; 0,11 en en placa de ágar; 0,67 en el examen directo en heces y 0,59 en formol-éter, con hallazgos heterogéneos en cada una de las técnicas evaluadas (figura 4).

Las áreas bajo las curvas ROC halladas fueron 0,999 en los métodos de Baermann y en placa de ágar; 0,977 en el examen directo en heces y 0,829 en formol-éter (figura 5).

La ROD fue de 928 en el método de Baermann, 3.489 en el en placa de ágar, 111 en el examen directo en heces y 196 en la concentración formol-éter (tabla 4), con resultados que evidencian la homogeneidad entre los estudios individuales que evaluaron cada una de las técnicas (p Cochran Q > 0,05).

En cuanto a la evaluación de parámetros como el desempeño, la eficiencia y la seguridad de cada uno de los cuatro méto-

Tabla 2
Descripción de los estudios analizados para los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis* en el periodo 1980-2013

Autor	Año	País	Población	Rango de edad
Método de Baermann				
Catarinella G ³⁸	1989	Costa Rica	Alcohólicos	Adultos
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47
Marchi B ³⁷	2003	Brasil	Con y sin VIH	18-40
Lau C ⁵⁵	2005	Perú	Indígenas	1-75
Steinmann P ⁵⁶	2007	China	General	4-84
Becker S ⁵⁷	2011	Costa de Marfil	General	13-75
Ines E ⁵⁸	2011	Brasil	General	Sin dato
Khieu V ⁵⁹	2013	Camboya	Niños	6-19
en placa de ágar				
Salazar S ⁶⁰	1995	Estados Unidos	Pacientes con eosinofilia	Sin dato
Ines E ⁵⁸	2011	Brasil	General	Sin dato
Marchi B ³⁷	2003	Brasil	Con y sin VIH	18-40
Becker S ⁵⁷	2011	Costa de Marfil	General	13-75
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Lau C ⁵⁵	2005	Perú	Indígenas	1-75
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47
Steinmann P ⁵⁶	2007	China	General	4-84
Khieu V ⁵⁹	2013	Camboya	Niños	6-19
Jongwutiwes S ⁶¹	1999	Tailandia	General	5-86
Examen directo en heces				
Catarinella G ³⁸	1989	Costa Rica	Alcohólicos	Adultos
Jongwutiwes S ⁶¹	1999	Tailandia	General	5-86
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47
Lau C ⁵⁵	2005	Perú	Indígenas	1-75
Concentración formol-éter				
Catarinella G ³⁸	1989	Costa Rica	Alcohólicos	Adultos
Jongwutiwes S ⁶¹	1999	Tailandia	General	5-86
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47

dos parasitológicos convencionales evaluados para la detección de la infección por *S. stercoralis* se hallaron los siguientes valores: i) en el método de Baermann el valor predictivo negativo fue 93%, la proporción de falsos negativos 37%, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados 93% y el Índice J de Youden de 0,7; ii) En placa de ágar pre-

sentó un valor predictivo negativo de 98%, proporción de falsos negativos 11%, porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados 98% e Índice J de Youden de 0,9; iii) en el examen directo en heces, el valor predictivo negativo observado fue de 83%, la proporción de falsos negativos 79%, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados

Tabla 3
Descripción de los valores diagnósticos y el porcentaje de peso de cada estudio en los resultados globales de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*

Autor	VP / (VP+FN)	VN / (VN+FP)	Porcentaje de Peso		
			CP+	CP-	ORD
Método de Baermann					
Ines E ⁵⁸	31/42	592/592	11,1	12,6	11,9
Marchi B ³⁷	16/33	391/391	11,0	14,3	11,9
Becker S ⁵⁷	26/37	255/255	11,1	12,7	11,9
Figuera L ⁵³	16/24	76/76	11,1	12,0	11,6
Lau C ⁵⁵	25/42	67/67	11,2	14,0	12,0
Catarinella G ³⁸	35/36	170/170	11,2	4,3	9,9
Ribero Z ⁵⁴	7/18	38/38	10,9	13,9	11,4
Steinmann P ⁵⁶	21/21	159/159	11,2	1,7	7,1
Khieu V ⁵⁹	84/112	346/346	11,2	14,4	12,2
en placa de ágar					
Salazar S ⁶⁰	13/14	211/211	10,0	9,0	8,8
Ines E ⁵⁸	40/42	592/592	10,0	9,9	10,0
Marchi B ³⁷	23/33	391/391	9,9	11,5	11,3
Becker S ⁵⁷	17/37	255/255	9,9	11,7	11,5
Figuera L ⁵³	24/24	76/76	10,1	5,8	6,0
Lau C ⁵⁵	40/42	67/67	10,1	9,9	9,9
Ribero Z ⁵⁴	16/18	38/38	10,1	10,0	9,8
Steinmann P ⁵⁶	19/21	159/159	10,0	10,0	9,9
Khieu V ⁵⁹	99/112	346/346	10,0	11,5	11,6
Jongwutiwes S ⁶¹	186/191	894/894	10,0	10,8	11,1
Examen directo en heces					
Figuera L ⁵³	13/24	76/76	20,6	15,0	20,2
Lau C ⁵⁵	2/42	67/67	17,7	26,5	18,0
Catarinella G ³⁸	20/36	170/170	20,7	17,2	20,8
Ribero Z ⁵⁴	9/18	38/38	20,6	14,2	19,6
Jongwutiwes S ⁶¹	20/191	984/984	20,4	26,9	21,3
Concentración formol-éter					
Catarinella G ³⁸	9/36	170/170	24,8	27,4	25,1
Figuera L ⁵³	5/24	76/76	24,4	27,0	24,4
Ribero Z ⁵⁴	11/18	38/38	25,4	17,6	24,4
Jongwutiwes S ⁶¹	104/191	894/894	25,4	28,1	26,0

VP: Verdaderos Positivos. FN: Falsos Negativos. VN: Verdaderos Negativos. FP: Falsos Positivos. CP+: Cociente de Probabilidad Positivo. CP-: Cociente de Probabilidad Negativo. ORD: Razón de Odds Diagnóstica.

84% y el Índice J de Youden de 0,2, y finalmente iv) en el método de formol-éter el valor predictivo negativo fue 89%, proporción de falsos negativos 52%, porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados 90% e Índice J de Youden de 0,5 (tabla 4). La proporción de falsos

positivos fue 0 en todos los estudios y el valor predictivo positivo del 100%, con los siguientes intervalos de confianza: Baermann 85%-100%, en placa de ágar 99%-100%, examen directo en heces 94%-100% y concentración formol-éter 97%-100%.

Figura 2

Metanálisis de la Sensibilidad de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*. A. Método de Baerman. B. en placa de ágar. C. Examen directo en heces. D. Concentración formol-éter

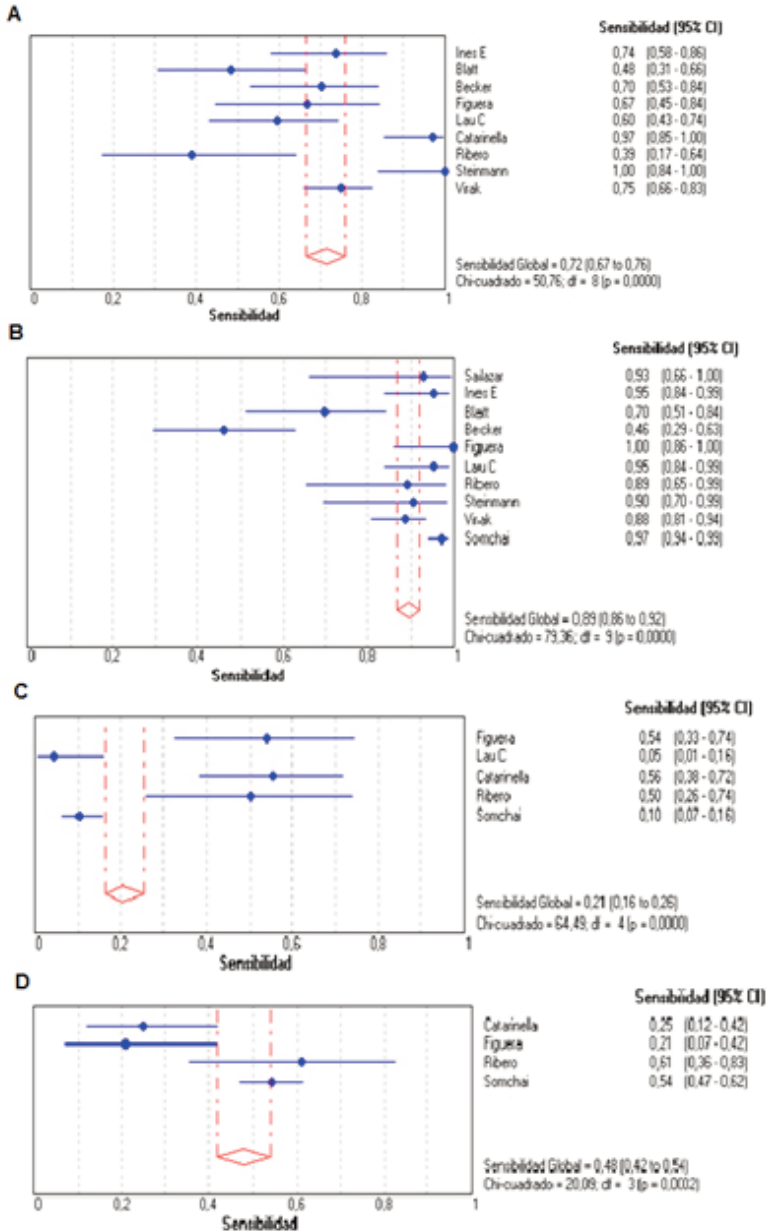


Figura 3
Metanálisis de los Cocientes de Probabilidad Positivos de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*.
A. Método de Baerman. B. en placa de ágar. C. Examen directo en heces. D. Concentración formol-éter

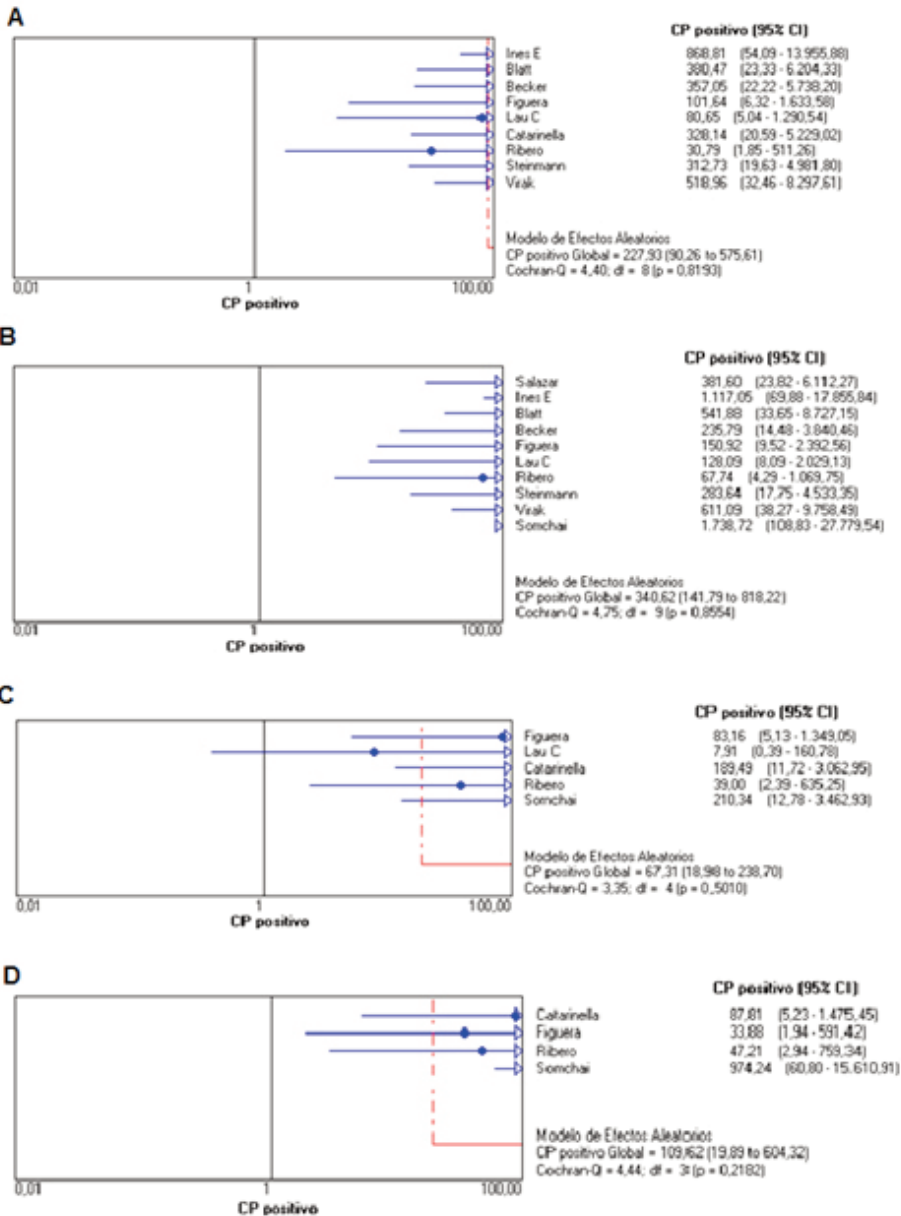


Figura 4

Metanálisis de los Cocientes de Probabilidad Negativos de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*.

A. Método de Baerman. B. en placa de ágar. C. Examen directo en heces. D. Concentración formol-éter

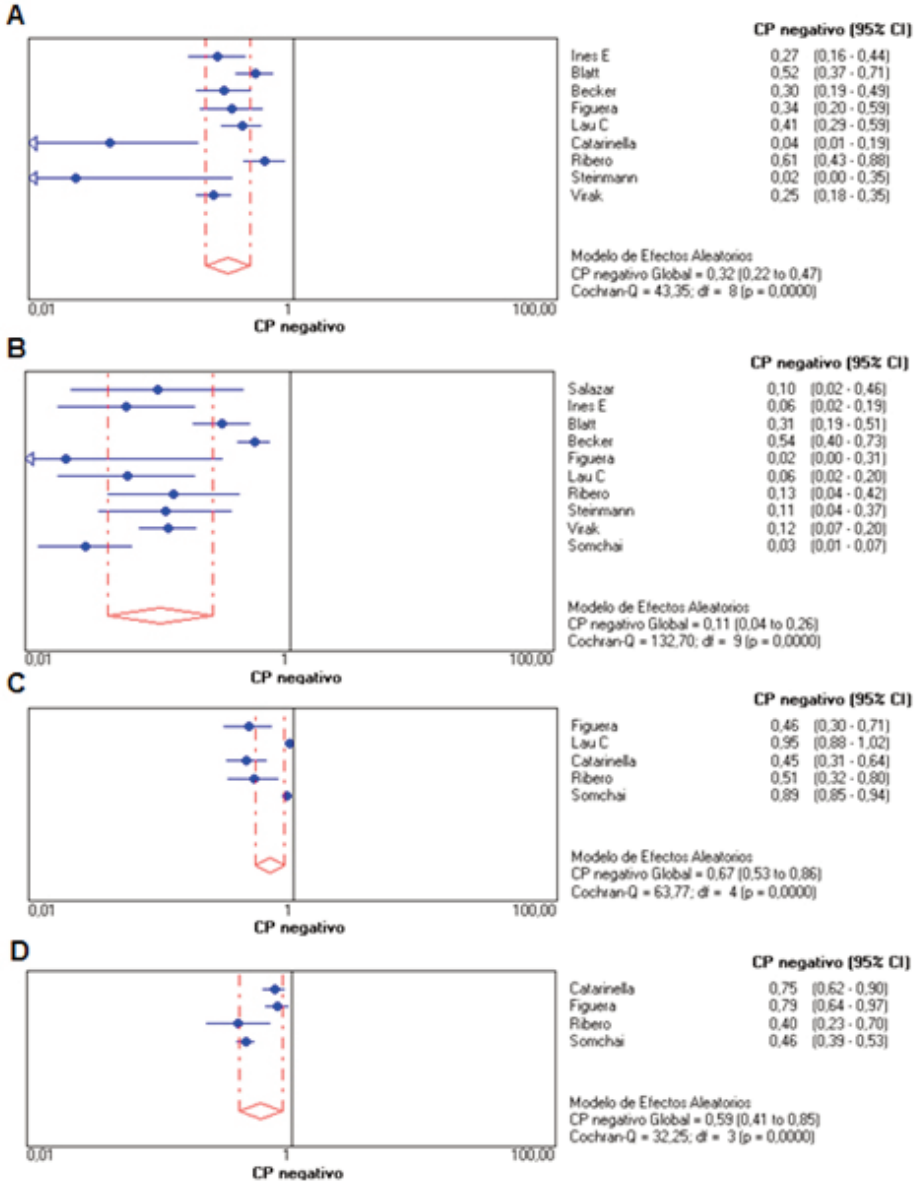


Figura 5

Metanálisis de las Curvas ROC de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*. A. Método de Baerman. B. en placa de Ágar. C. Examen directo en heces; D. Concentración formol-éter

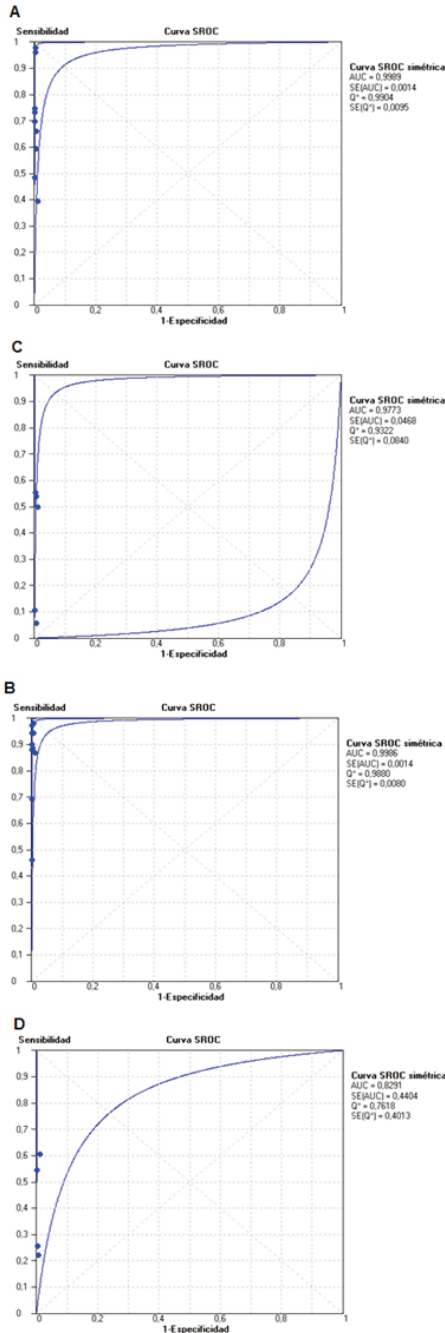


Tabla 4
Evaluación diagnóstica de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*

Autor	ORD	VPN (IC95%)	PFN (IC95%)	PPCD (IC95%)	Índice J de Youden
Método de Baermann					
Ines E ⁵⁸	3.245(187;>10 ³)	98 (97-99)	26 (15-41)	98 (97-99)	0,7
Marchi B ³⁷	738(43;>10 ³)	100 (81-100)	52 (35-68)	96 (94-98)	0,5
Becker S ⁵⁷	1.177(68;>10 ³)	100 (93-98)	96 (94-98)	96 (94-98)	0,7
Figuera L ⁵³	297(16;5405)	91(82-95)	33 (18-53)	92 (85-96)	0,7
Lau C ⁵⁵	197(11;3393)	80 (70-87)	41(27-56)	84 (76-90)	0,6
Catarinella G ³⁸	8.070(322;>10 ³)	99 (97-100)	2,8 (0,5-14)	100 (97-100)	1,0
Ribero Z ⁵⁴	50(3,0;947)	78 (64-7)	61(39-80)	80 (68-89)	0,4
Steinmann P ⁵⁶	1.3717(265;>10 ³)	100 (98-100)	0 (0-15)	100 (98-100)	1,0
Khieu V ⁵⁹	2.054(124;>10 ³)	93 (89-95)	25 (18-34)	94 (91-96)	0,8
Total	928(298;2894)	93 (86-97)	37 (27-51)	93 (89-96)	0,7
en placa de ágar					
Salazar S ⁶⁰	3807(148;>10 ³)	100(97-100)	7,1(1,3-32)	100(98-100)	0,9
Ines E ⁵⁸	19197(906->10 ³)	100(99-100)	4,8(1,3-16)	100(99-100)	1,0
Marchi B ³⁷	1752(99;>10 ³)	98(96-99)	30(17-47)	98(96-99)	0,7
Becker S ⁵⁷	436(25;7518)	93(89-95)	54(38-59)	93(90-96)	0,5
Figuera L ⁵³	7497(145;>10 ³)	100(92-100)	0(0-14)	100(96-100)	1,0
Lau C ⁵⁵	2187(102;>10 ³)	97(90-99)	4,8(1,3-16)	98(94-100)	1,0
Ribero Z ⁵⁴	508(23;>10 ³)	95(84-99)	11(3,1-33)	96(88-99)	0,9
Steinmann P ⁵⁶	2488(115;>10 ³)	99(96-100)	9,5(2,7-30)	99(96-100)	0,9
Khieu V ⁵⁹	5107(301;>10 ³)	96(94-98)	12(6,9-17)	97(95-98)	0,9
Jongwutiwes S ⁶¹	60663(3340;>10 ³)	99(99-100)	2,6(1,1-6)	100(99-100)	1,0
Total	3489(1325;9185)	98 (98-99)	10,7(8-14)	98(98-99)	0,9
Examen directo en heces					
Figuera L ⁵³	180(10;3232)	80(80-87)	79(60-91)	81(72-88)	0,2
Lau C ⁵⁵	8,3(0,4;178)	63(53-71)	95(84-99)	63(54-72)	0,0
Catarinella G ³⁸	423(25;7328)	91(87-95)	44(30-60)	92(88-95)	0,6
Ribero Z ⁵⁴	77(4;1444)	81(68-90)	50(29-71)	84(72-91)	0,5
Concentración formol-éter					
Catarinella G ³⁸	118(7;2082)	86(81-90)	75(56-86)	87(82-91)	0,3
Figuera L ⁵³	43(3;814)	80(80-87)	79(60-91)	81(72-88)	0,2
Ribero Z ⁵⁴	118(6;2227)	84(71;92)	37(20-61)	88(76-94)	0,6
Jongwutiwes S ⁶¹	2137(132;>10 ³)	91(89-93)	46(39-53)	92(90-94)	0,5
Total	196(31;1244)	89(88-91)	52(46-58)	90(89-92)	0,5

VPN: Valor Predictivo Negativo. PFN: Proporción de Falsos negativos. PPCD: Proporción de Pacientes Correctamente Diagnosticados. ORD: Razón de Odds Diagnóstica

DISCUSIÓN

Este metanálisis evidencia que la técnica con mejor validez, desempeño, eficiencia y rendimiento diagnóstico es el en placa de ágar, seguido de la técnica de Baermann. El

examen directo en heces presenta los peores resultados con una validez que refleja su baja capacidad para discriminar entre los individuos infectados con *S. stercoralis* de los no infectados, su desempeño fue deficiente y el rendimiento muy bajo. El método de con-

centración formol-éter presentó una baja sensibilidad, un cociente de probabilidad negativo que pone de manifiesto su baja capacidad para discriminar entre individuos sin infección y los infectados y una elevada proporción de falsos negativos.

Con los datos expuestos se genera evidencia científica de alto grado que indica que entre los cuatro métodos parasitológicos convencionales evaluados para la detección de la infección por *S. stercoralis*, el diagnóstico etiológico se debería realizar preferiblemente con el en placa de ágar o con la técnica de Baermann. A pesar de que el examen directo en heces y el método de concentración formol-éter presentaron valores aceptables para la ORD, el CP positivo, el área bajo la curva ROC y la proporción de pacientes correctamente diagnosticados, no se recomienda su utilización para el diagnóstico, ya que estos parámetros se explican por sus buenos resultados en las personas sin infección (especificidad del 100%) pero presentan rendimiento, desempeño y validez diagnóstica bajos.

Cabe aclarar que entre las geohelminCIAS, la strongiloidiasis es una enfermedad desatendida, debido a que es una infección que se presenta principalmente en las regiones tropicales, en poblaciones de bajos recursos^{2,4} y a que su diagnóstico tiene múltiples dificultades relacionadas con la recolección, conservación y procesamiento de las muestras, así como con la elección acertada de la técnica diagnóstica^{5,39,40}. Con respecto a este último tópico, en esta revisión se observó que las limitaciones relacionadas con los métodos que implican la visualización directa del parásito fueron superadas al tomar como prueba de referencia un conjunto de técnicas y métodos que permiten la detección de varias formas parasitarias en forma simultánea o separada.

Uno de los hallazgos centrales de esta investigación radica en la recomendación de la utilización del en placa de ágar como método de elección en el diagnóstico de strongi-

loidiasis, ya que permite la visualización del rastro dejado por el nemátodo sobre la superficie del ágar, luego de depositar en el centro 2-4gr de materia fecal²⁴. Sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria en los laboratorios clínicos debido a que es considerado como un método laborioso que requiere experiencia para su lectura e interpretación, el tiempo de generación de resultados suele ser desfavorable debido a que puede tardar entre 24 y 72 horas para obtener un resultado fiable^{7,16,24}, sumado al bajo costo de los métodos examen directo en heces y de concentración, debido al uso de menos insumos en su elaboración, lo que podría explicar la elevada frecuencia de uso de estas técnicas diagnósticas con una lectura más rápida, aunque se sabe que su utilidad diagnóstica es muy baja⁴¹.

Basado en el número de estudios realizados y el total de individuos incluidos en cada uno, la técnica más empleada para el diagnóstico de strongiloidiasis en investigaciones sobre este parásito fue el en placa de ágar, seguida por el método de Baermann. Asimismo, el método menos utilizado fue el de concentración formol-éter, lo cual puede deberse a que no se considera una prueba específica para la detección de *S. stercoralis*, aunque es ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de las parasitosis intestinales en general^{42,43}.

En contraste, el examen directo en heces, es una técnica sencilla y de bajo costo que resulta útil para el diagnóstico rutinario de las parasitosis intestinales⁴⁴. Sin embargo, en la detección de *S. stercoralis* presentó los peores resultados de validez, desempeño, eficiencia y rendimiento, a pesar de que algunos autores refieren que estas propiedades diagnósticas podrían mejorar al tomar mínimamente 7 muestras seriadas^{5,32} y que podría potenciarse su validez diagnóstica si se usa de manera conjunta con la implementación de técnicas de concentración como la de formol-éter o la técnica de concentración de formalina- etil- acetato⁴⁵.

En la actualidad se han desarrollado diferentes pruebas inmunológicas que incluyen ELISA, inmunofluorescencia indirecta y métodos de aglutinación, entre otras. Todos presentan diferentes valores de sensibilidad y especificidad en la detección de *S. stercoralis*, esto puede ser debido a la falta de una buena prueba de referencia para comparar los resultados obtenidos con los diferentes métodos utilizados en la evaluación de dichas pruebas. Por ello el empleo del inmunodiagnóstico para la detección de *S. stercoralis* en laboratorios clínicos depende sobre todo de superar las limitaciones presentadas hasta la fecha en este tipo de análisis, que involucra las reacciones cruzadas con otros helmintos y algunos problemas de diferenciación de infecciones pasadas y activas. Sin embargo, se pueden considerar como una buena alternativa para la tamización de la infección por este nemátodo^{25,26}.

Es importante resaltar que en la mayoría de los estudios realizados e incluidos en la presente revisión, la evaluación diagnóstica sólo se basó en los parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba, lo que clínicamente presenta poco valor. Se debe precisar que la sensibilidad y la especificidad permiten estimar la validez de una prueba diagnóstica, debido a que miden propiedades intrínsecas que son independientes de la prevalencia de la enfermedad, pero presentan la limitación de no proporcionar información acerca de la probabilidad de obtener un resultado positivo o negativo concreto, en función de la presencia o no de la enfermedad o, como en este caso, de la prevalencia de infección por el parásito en cada población específica⁴⁶. Por su parte, el análisis de los valores predictivos positivo y negativo muestra información clínicamente relevante en cuanto al diagnóstico, pero tiene la limitación de que dependen de la prevalencia de la infección en la población estudiada⁴⁷⁻⁴⁹.

Debido a las limitaciones expuestas con relación a los estudios que se encuentran

reportados en la literatura científica, donde se ha valorado los métodos de diagnóstico etiológico de *S. stercoralis*, se hace necesaria la realización de estudios adicionales para evaluar otros parámetros con mayor utilidad clínica. Tal es el caso del cociente de probabilidades, razón de verosimilitudes o razón de probabilidad, que permite determinar cuán probable es identificar a un sujeto infectado o una persona sana según la presencia o ausencia de la infección, así como relacionar la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo parámetro⁵⁰. Asimismo, es importante incluir en los estudios futuros otros índices de valoración de pruebas diagnósticas que permitan complementar los datos aportados por los estudios ejecutados y establecer la utilidad diagnóstica de las pruebas evaluadas hasta la fecha. En este sentido, por ejemplo la proporción de resultados falsos complementa la información dada por la sensibilidad y la especificidad y hace referencia a la validez, pues define la proporción de individuos que estando infectados presentan un resultado negativo o estando sanos presentan un resultado positivo⁵¹. De la misma manera, la proporción de pacientes correctamente diagnosticados determina la eficiencia de la prueba, indicando la proporción de resultados válidos en el conjunto de resultados y la razón de odds diagnóstica establece la asociación entre el resultado de una prueba y la presencia de enfermedad (o infección), mientras que el índice J de Youden resume la validez de la prueba determinando la concordancia o la discrepancia entre los resultados, empleando los parámetros de sensibilidad y especificidad⁵².

Los artículos incluidos en la presente revisión sistemática y metanálisis incluyeron individuos con un amplio rango etario, población general, habitantes en zonas endémicas para estrongiloidiasis y pacientes inmunocomprometidos, lo que brinda mayor validez externa a los resultados presentados e implica que los hallazgos de validez, desempeño, rendimiento y eficiencia no están circunscritos a una población específica.

Además, el metanálisis realizado en la presente investigación mostró una serie de ventajas frente a los estudios individuales, tales como: i) se logra presentar la evaluación diagnóstica completa, superando las limitaciones de los estudios disponibles de manera individual, los cuales se limitan a evaluar solo la validez; ii) se dispone de hallazgos con mayor validez interna y externa al utilizar métodos estadísticos más robustos, una población con mayor grado de generalización frente a los estudios individuales y sin sesgos potenciales de selección y de extracción de datos; iii) se genera información válida, reproducible, con menor costo y mayor grado de evidencia que los estudios individuales^{34, 35}.

Entre las limitaciones de este estudio se debe indicar que no fue posible incluir los resultados de otras técnicas como las basadas en inmunoensayos (ELISA) o la biología molecular (PCR), test de aglutinación indirecta en partículas de gelatina GIAP, sedimentación espontánea, método de Kato-katz, formalina-etil-acetato y Harada-mori debido a que en una exploración de estudios publicados sobre su evaluación diagnóstica se observó una gran variabilidad en los protocolos empleados por diversos investigadores con una misma técnica, lo que impedía su agrupación y comparación. Esto marca la pauta para investigaciones posteriores que realicen la evaluación diagnóstica completa de las técnicas aludidas. Además, es oportuno indicar que todos los *Forest Plot* del *Meta-DiSc(es)* son realizados bajo el modelo de efectos aleatorios, independientemente de los resultados de la prueba de homogeneidad, lo que implica que las estimaciones incluyen la variabilidad intra e inter-estudios, aún para los resultados que fueron homogéneos.

En conclusión, este metanálisis evidenció que los cuatro métodos de detección convencional de *S. stercoralis* pueden ser útiles para el diagnóstico de strongiloidiasis, aunque los más idóneos por su mejor vali-

dez, desempeño, eficiencia y rendimiento diagnósticos fueron el método de en placa de ágar y el método de Baermann para la separación de larvas.

BIBLIOGRAFÍA

- Huggins D, Arruda CS, Medeiros LBd, Fragoso V. Strongiloidiase Strongiloidiasis. Rev Bras Med. 1990; 47:457-465.
- Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steinmann P, et al. Strongiloidiasis--the most neglected of the neglected tropical diseases? Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103:967-72.
- Schar F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:7.
- Agrawal V, Agarwal T, Ghoshal UC. Intestinal strongiloidiasis: a diagnosis frequently missed in the tropics. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103:242-246
- Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis. 2001;33:1040-1407.
- Concha R, Harrington W Jr, Rogers AI. Intestinal strongiloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol. 2005;39:203-211
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 5ta ed. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas-CIB; 2012. p.162-74.
- Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. Curr Opin Infect Dis. 2010;23:500-4.
- Feely NM, Waghorn DJ, Dexter T, Gallen I, Chiodini P. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection: Difficulties in diagnosis and treatment. Anaesthesia. 2010;65:298-301.
- Corti M, Villafane MF, Trione N, Risso D, Abuin JC, Palmieri O. Infection due to *Strongyloides stercoralis*: epidemiological, clinical, diagnosis findings and outcome in 30 patients. Rev Chil Infectol. 2011;28:217-22.
- Caumes E, Keystone JS. Acute strongiloidiasis: a rarity. Chronic strongiloidiasis: a time bomb! J Travel Med. 2011;18:71-2.

12. Igual Adell R, Domínguez Márquez V. Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia). *Enferm Infecc microbiol Clin.* 2007;25 Suplemento 2:38-44.
13. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208-17.
14. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:314-8.
15. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy.* 2006;4:8.
16. Sudré AP, Macedo HwD, Peralta RHS, Peralta JM. Diagnóstico da estrongiloidiase humana: importância e técnicas Diagnosis of human strongyloidiasis: needs and techniques. *Rev Patol Trop.* 35:173-84.
17. Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Munoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2002.
18. Sato Y, Toma H, Takara M, Shiroma Y. Application of enzyme-linked immunosorbent assay for mass examination of strongyloidiasis in Okinawa, Japan. *Inter J Parasitol.* 1990;20:1025-9.
19. Erdman DD. Clinical comparison of ethyl acetate and diethyl ether in the formalin-ether sedimentation. *J Clin Microbiol.* 198; 5:483-485
20. Brandelli CLC, Cargini ST, Willers DMC, Oliveira KRP, Tasca T. Comparison between spontaneous sedimentation method and Paratest(registered trademark) for the diagnosis of intestinal parasitic infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(10):604-606.
21. Becerril MA. Parasitología médica. 5ta ed. México, DF: McGraw Hill; 2011.
22. Mahdi NK, Setrak SK, Shiwaish SM. Diagnostic methods for intestinal parasites in southern Iraq with reference to *Strongyloides stercoralis*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993;24:685-91.
23. Knopp S, Mgeni AF, Khamis IS, Steinmann P, Stothard JR, Rollinson D, et al. Diagnosis of soil-transmitted helminths in the era of preventive chemotherapy: effect of multiple stool sampling and use of different diagnostic techniques. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e331.
24. Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, et al. Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examinations using the agar plate culture method. Disponible en: <http://www.ajtmh.org>.
25. Sato Y, Takara M, Otsuru M. Detection of antibodies in strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985;79:51-5.
26. Gonzaga HT, Ribeiro VS, Feliciano ND, Manhani MN, Silva DAO, Ueta MT, et al. IgG avidity in differential serodiagnosis of human strongyloidiasis active infection. *Immunol Lett.* 2011;139:87-92.
27. Schar F, Odermatt P, Khieu V, Panning M, Duong S, Muth S, et al. Evaluation of real-time PCR for *Strongyloides stercoralis* and hookworm as diagnostic tool in asymptomatic schoolchildren in Cambodia. *Act Trop.* 2013;126:89-92.
28. Verweij JJ, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen EAT, Polderman AM, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:342-6.
29. Janwan P, Intapan PM, Thanchomngang T, Lulitanond V, Anamnart W, Maleewong W. Rapid detection of *Opisthorchis viverrini* and *Strongyloides stercoralis* in human fecal samples using a duplex real-time PCR and melting curve analysis. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/69g66400q158471r/fulltext.html>.
30. Van Der Feltz M, Slee PHTJ, Van Hees PAM, Tersmette M. *Strongyloides stercoralis* infection: How to diagnose best? *Neth J Med.* 1999;55:128-31.
31. Willcox HP, Coura JR. [A new design of the Baermann, Moraes, Coutinho's technique for the isolation of nematode larva]. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989;84:563-5.
32. Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of *strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A.* 1987;263:616-8.
33. Girard de Kaminsky R. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol.* 1993;79:277-80.
34. Manterola C. Revisión Sistemática de la Literatura con Diferentes Tipos de Diseños. *Int J Morphol [Inter-net].* 2009; 27:1179-86.

35. Manterola C. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. CIR ESP [Internet]. 2011; 91:149-55
36. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36.
37. Marchi Blatt J, Cantos GA. Evaluation of techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV negative individuals in the city of Itajai, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003;7:402-8.
38. Catarinella G, Monge E, León D, Núñez JA. Es-trongiloidiasis en pacientes alcohólicos y métodos diagnósticos Strongyloidiasis in alcoholic patient and diagnostic methods. *Rev Costarric Salud Public.1*:14-6.
39. Glinz D, Silue KD, Knopp S, Lohourignon LK, Yao KP, Steinmann P, et al. Comparing diagnostic accuracy of Kato-Katz, Koga Agar Plate, Ether-Concentration, and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and Soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e754.
40. Krolewiecki AJ, Lammie P, Jacobson J, Gabrielli AF, Levecke B, Socias E, et al. A public health response against *Strongyloides stercoralis*: time to look at soil-transmitted helminthiasis in full. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2165.
41. Kozubsky L. Consideraciones sobre la biología y el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2004; 38:333-8 pp.
42. Hernández F. *Strongyloides stercoralis*: Un parásito subestimado. *Parasitol dja*. 2001; 25:40-49.
43. Fallas S. *Strongyloides stercoralis*: Una discusión sobre su diagnóstico coproparasitológico y su prevalencia en pacientes positivos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2000; 42.
44. Cardona j, Bedoya K. Frecuencia de parásitos intestinales y evaluación de métodos para su diagnóstico en una comunidad marginal de Medellín, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2013; 26:257-68.
45. Anamnart W, Pattanawongsa A, Intapan PM, Maleewong W. Factors affecting recovery of *Strongyloides stercoralis* larvae: An approach to a newly modified formalin-ether concentration technique for diagnosis of strongyloidiasis. *J Clin Microbiol*. 2010;48:97-100.
46. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Manuel Miralles-Tena J. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp*. 2006;79:267-73.
47. Cerda J, Cifuentes L. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 1): Análisis de las propiedades de un test diagnóstico. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2010 27:205-8
48. Medina Mc. Generalidades de las pruebas diagnósticas, y su utilidad en la toma de decisiones médicas. *Rev Colomb Psiquiat* [Internet]. 2011; 40.
49. Bermejo B. Epidemiología clínica aplicada a la toma de decisiones en medicina. Pamplona: Gobierno de Navarra; 2001.
50. Cifuentes L, Cerda J. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 2): Aplicación clínica y utilidad de un test diagnóstico. *Rev chil infectol*. 2010; 27:316-9.
51. Gutiérrez C, Ramos J. Evaluación de la validez de pruebas diagnósticas. *CIMEL* [Internet]. 2005; 10:65-72.
52. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. 2 ed. Madrid: Ediciones Diaz de Santos SA; 2003.
53. Figuera L, Ramírez E, Merchán E. *Strongyloides stercoralis*: Prevalencia y evaluación del diagnóstico utilizando cuatro métodos coproparasitológicos. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2002;22:199-202.
54. Ribero Z, Chourio G, Díaz I, Padilla L, Zárate M, Ferrer J. Comparación de cuatro técnicas de laboratorio para el diagnóstico de estromboloidiasis. *Rev Soc Venez Microbiol*. 2002; 22:68-73.
55. Lau Chong C, Samalvides Cuba F, Terashima Iwasahita A. Evaluación de técnicas parasitológicas en el diagnóstico de estromboloidiasis por *Strongyloides stercoralis* Efficacy of five methods for detection of *Strongyloides stercoralis* in human stool specimens. *Rev Med Hered*. 2005: 16:11-8.
56. Steinmann P, Zhou XN, Du ZW, Jiang JY, Wang LB, Wang XZ, et al. Occurrence of *Strongyloides stercoralis* in Yunnan Province, China, and comparison of diagnostic methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1:e75.
57. Becker SL, Sieto B, Silue KD, Adjossan L, Kone S, Hatz C, et al. Diagnosis, clinical features, and self-reported morbidity of *Strongyloides stercoralis* and hookworm infection in a co-endemic setting. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5: e1292.

58. Ines EDJ, Souza JN, Santos RC, Souza ES, Santos FL, Silva MLS, et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Trop.* 2011;120:206-10.

59. Khieu V, Schar F, Marti H, Sayasone S, Duong S, Muth S, et al. Diagnosis, Treatment and Risk Factors of *Strongyloides stercoralis* in Schoolchildren in Cambodia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2035

60. Salazar SA, Gutierrez C, Berk SL. Value of the agar plate method for the diagnosis of intestinal strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;23:141-145.

61. Jongwutiwes S, Charoenkorn M, Sitthichareonchai P, Akaraborvorn P, Putaporntip C. Increased sensitivity of routine laboratory detection of *Strongyloides stercoralis* and hookworm by agar-plate culture. *Trans R Soc Tropic Med Hy.* 1999;93:398-400.

ORIGINAL

ESTUDIO cycEVA: CASOS Y CONTROLES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL EN ESPAÑA, 2008-2013 (*)

Silvia Jiménez-Jorge (1,2), Salvador de Mateo Ontañón (1,2), Camelia Savulescu (1), Concepción Delgado-Sanz (1,2), Francisco Pozo Sánchez (3), Manuel García-Cenoz (4,2), Jesús Castilla Catalán (4,2), Carolina Rodríguez Gay (5), Tomás Vega Alonso (5), Carmen Quiñones Rubio (6), Eva Martínez Ochoa (6), Juana María Vanrell Berga (7), Jaume Giménez Durán (7), Daniel Castrillejo Pérez (8), Jone Miren Altzibar Arotzena (9,2), Fernando González Carril (10), Julián Mauro Ramos Aceitero (11), María del Carmen Serrano Martín (11), Ana Martínez i Mateo (12,2), Nuria Torner Gràcia (12,2), Esteban Pérez Morilla (13), Virtudes Gallardo García (13) y Amparo Larrauri Cámara (1,2).

- (1) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- (2) Ciber Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
- (3) Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.
- (4) Instituto de Salud Pública de Navarra.
- (5) Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de Castilla y León.
- (6) Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Dirección General de Salud Pública y Consumo de La Rioja.
- (7) Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Baleares.
- (8) Servicio de Epidemiología. Dirección General de Sanidad y Consumo. Consejería de Bienestar Social y Sanidad. Ciudad Autónoma de Melilla.
- (9) Dirección de Salud Pública de Gipuzkoa. País Vasco.
- (10) Servicio de Salud Pública. Departamento de Salud. Gobierno del País Vasco.
- (11) Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud. Junta de Extremadura.
- (12) Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Departament de Salut. Generalitat Catalunya. Cataluña.
- (13) Servicio de Epidemiología y Salud Laboral. Secretaría General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud de Andalucía.

(*) Financiación: El estudio fue financiado por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC tender OJ/2007/07/30-PROC/2007/015) a través de la Red para la vigilancia de la efectividad de la vacuna antigripal en Europa (I-MOVE) y por el Instituto de Salud Carlos III [Programa de Investigación sobre la nueva Gripe AH1N1 Influenza A(H1N1)pdm09 Programme (GR09/0017)]. Este proyecto recibió financiación adicional del *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos, de la Oficina Europea de la Organización Mundial de la Salud y de *Epiconcept*, Francia. No existen conflictos de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: Desde 2008-09 la efectividad de la vacuna (EV) antigripal en España se estima con el estudio de casos y controles para la evaluación de la EV antigripal (cycEVA), componente español de la red europea (Influenza-Monitoring Vaccine Effectiveness (I-MOVE)). El objetivo es describir la evolución del estudio cycEVA durante las cinco temporadas del período 2008/09–2012/13.

Métodos: Se analizaron los siguientes indicadores: 1) participación de los médicos/pediatras centinela (MP); 2) población y período de estudio, 3) calidad de los datos y 4) difusión de los resultados mediante publicaciones. Se calculó el porcentaje anual de cambio constante de los indicadores analizándose su tendencia mediante el test de Cochran-Armitage.

Resultados: El número de MP participantes aumentó de 164 en 2008-09 hasta 246 en ediciones posteriores. El porcentaje de médicos que reclutaron al menos un paciente experimentó un cambio anual significativo (PCA) del 15,33%. El porcentaje de pacientes reclutados incluidos en el análisis aumentó del 77% en 2008-09 a más del 95% en las siguientes ediciones (PCA=5,91%). El porcentaje de casos y controles participantes en cycEVA sobre el total de pacientes que contribuyeron al estudio europeo I-MOVE osciló entre el 23% en la edición piloto y 30% en la temporada 2011-12. Los resultados finales se difundieron en revistas científicas con un factor de impacto situado en el cuartil 2 y en 2010-11 y 2011-12 se publicaron resultados preliminares en revistas con un factor de impacto situado en el cuartil 1 (97 citas).

Conclusiones: La experiencia del estudio cycEVA se reflejó en una mejora en la oportunidad e impacto de sus resultados, cruciales para orientar las recomendaciones anuales de vacunación antigripal.

Palabras clave: Gripe humana. Vigilancia centinela. Vacuna antigripal. Efectividad vacunal. Estudios de casos y controles.

Correspondencia
Silvia Jiménez Jorge
Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III
C/ Monforte de Lemos 5, Pabellón 12
28029 Madrid
sjimenezj@isciii.es

ABSTRACT

cycEVA Study: Case Control Study Measuring Influenza Vaccine Effectiveness in Spain, 2008-2013

Background: In Spain, influenza vaccine effectiveness (EV) is estimated since 2008-09 season through the cycEVA case-control study, the Spanish component of the European I-MOVE (Monitoring Influenza Vaccine Effectiveness in the EU/EEA) network. We aimed at describing cycEVA performance in its five consolidated editions 2008/09–2012/13.

Methods: During the study period the following indicators were analysed: 1) the participation of sentinel general practitioners and pediatricians (MP), 2) the population studied and the study period, 3) the data quality and 4) the dissemination of the cycEVA results. Trend analysis of the indicators was done using the Cochran-Armitage test to compute the Annual Percentage Change (PCA).

Results: The number of participating MP increased from 164 in 2008-09 to 246 in the following editions. The percentage of MP recruiting at least one patient increased significantly annually (PCA = 15.33%). The percentage of recruited patients included into the analysis increased (PCA=5.91%) from 77% in 2008-09 to more than 95% in the following editions. The percentage of cycEVA patients contributing to the I-MOVE study ranged between 23% and 30% in the pilot and 2011-12 editions respectively. Final results were disseminated in quartile 2 peer-reviewed journals and 2010-11 and 2011-12 preliminary EV estimates were published in quartile 1 journals. cycEVA publications received 97 citations.

Conclusion: cycEVA study achieved more quality information, timely EV estimates and a higher impact of the results.

Keyword: Human influenza. Sentinel Surveillance. Influenza vaccine. Vaccine effectiveness. Case-control studies.

INTRODUCCIÓN

La vacunación antigripal anual de los grupos de riesgo se considera la mejor medida de prevención disponible actualmente para reducir el impacto de las epidemias estacionales o pandemias de gripe¹. Esta vacuna se caracteriza por ser la única que se reformula cada año en respuesta a los cambios antigénicos constantes en los virus gripales².

Su efectividad varía de año en año en función, entre otros, del grado de concordancia entre las cepas vacunales y las circulantes, la edad de los sujetos vacunados, su estado inmunológico así como la presencia de memoria inmunológica. Por ello, la evaluación anual del programa de vacunación antigripal se ha convertido en prioritaria en los países de nuestro entorno, que recomiendan esta intervención de salud pública tanto a personas con alto riesgo de sufrir complicaciones por gripe como a las que los atienden, especialmente los profesionales sanitarios^{3,4}.

La necesidad de la monitorización de la vacuna antigripal en Europa impulsó que el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés) financiara la creación de la red europea *Influenza-Monitoring Vaccine Effectiveness* (I-MOVE)⁵⁻⁶ con el objetivo de desarrollar un sistema capaz de estimar anualmente y en tiempo real la efectividad de esta vacuna en los países de la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo. Los países participantes en la red I-MOVE consensuaron un protocolo común⁷ que incluye una toma sistemática de muestra respiratoria a los pacientes participantes, registro de información sobre posibles factores de confusión y el uso de la definición de caso de gripe de la UE⁸. A partir de la fase piloto 2008-09 se utilizó el diseño test-negativo de casos⁹⁻¹³, estimándose la efectividad vacunal (EV) antigripal frente a la infección de gripe confirmada por

laboratorio. Los casos son los sujetos que consultan al médico centinela por síndrome gripal y con resultado virológico positivo para virus gripales. Los controles quienes tienen resultados negativos. La EV antigripal se estima mediante modelos de regresión logística ajustando por posibles factores de confusión.

Desde 2008 España ha participado en la red europea I-MOVE con el estudio cycEVA, desarrollado en el marco del Sistema centinela de vigilancia de gripe en España (ScVGE). Las redes centinela participantes en el estudio se comprometieron a cumplir el protocolo europeo del estudio con una recogida exhaustiva de información de los pacientes a través del cuestionario consensuado⁷ que incluye información adicional a la habitual de vigilancia: fecha de vacunación y tipo de vacuna antigripal administrada, antecedentes de vacunación antigripal previa, hábito tabáquico y variables relacionadas con la gravedad y la frecuentación al médico.

El objetivo de este trabajo es describir la evolución del estudio cycEVA, desde la temporada 2008-09 hasta su quinta edición consolidada 2012-13.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los indicadores analizados en el período de estudio, 2008-2013 fueron:

- 1) La participación de las redes y médicos/pediatras centinela (MP).
- 2) La población y el periodo de estudio.
- 3) La calidad de los datos.
- 4) La difusión de los resultados.

La participación de las redes se analizó mediante el porcentaje de redes que participaron en ediciones consecutivas del estudio. La participación de los MP se evaluó analizando la evolución del número de médicos

por edición, la fidelidad de los mismos (porcentaje de MP que ya habían participado en la edición anterior) así como el porcentaje de médicos que reclutaron al menos un paciente por edición.

Para evaluar la calidad de los datos obtenidos se analizó el porcentaje de datos incompletos y la incorporación en sucesivas ediciones de nuevas variables de ajuste para controlar por posibles factores de confusión. También se analizó la evolución del porcentaje de pacientes incluidos en el estudio cycEVA y su contribución porcentual al estudio europeo I-MOVE con respecto al total de pacientes y casos confirmados incluidos en el análisis europeo. El número de países participantes en el estudio multicéntrico de casos y controles I-MOVE osciló entre 5 en la fase piloto 2008-09, 7 en las temporadas 2009-10 y 2012-13 y 8 en 2010-11 y 2011-12⁶.

Para valorar la evolución de la difusión de los resultados se estudió la oportunidad de los mismos, el número de informes elaborados, las presentaciones a congresos y conferencias nacionales e internacionales y el número de publicaciones en revistas revisadas por pares por cada edición. El factor de impacto de los resultados de cycEVA se cuantificó con el cuartil de las revistas en las que se publicaron los resultados así como con el número y la fuente de las citas bibliográficas recibidas. Para el análisis de las citas de las publicaciones cycEVA se utilizaron las bases de datos multidisciplinarias internacionales: Web of Science, Scopus y Google Académico.

Como medida resumen de la evolución de los indicadores en el periodo de estudio se utilizó el porcentaje de cambio anual constante (PCA), que describe la proporción de incremento o decremento de los indicadores por año. Igualmente se analizó la tendencia en la evolución de los indicadores mediante el test de Cochran-Armitage¹⁷, investigando las desviaciones de la linealidad.

RESULTADOS

En todas las temporadas del estudio cycEVA participaron 7 redes centinela pertenecientes al ScVGE distribuidas a lo largo del territorio nacional, exceptuando la 2010-11 en la que participaron 8 redes (figura 1).

En la tabla 1 se resumen las principales características del estudio cycEVA durante el periodo 2008-2013.

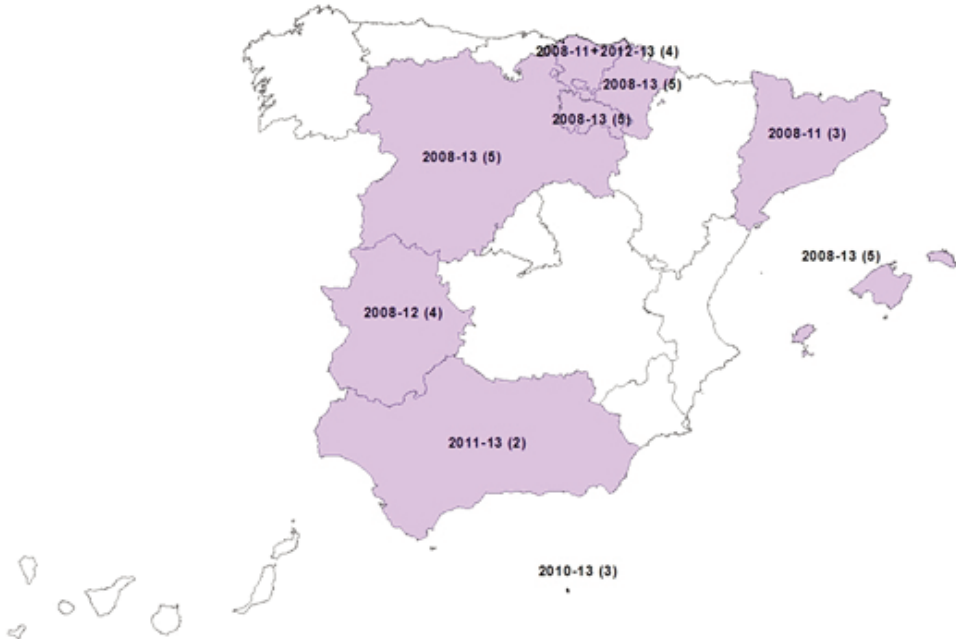
El número de MP participantes aumentó de 164 en la edición piloto a 238 de media en las siguientes temporadas (tabla 1). El número de redes centinela que participaron con el 100% de los MP integrados en el ScVGE se duplicó de dos a cuatro desde las fases piloto y pandémica a las posteriores. Todo ello se tradujo en el aumento del porcentaje de población vigilada por las redes cycEVA con respecto a la población total cubierta por dichas redes en el ScVGE del 1,7% en la edición piloto al 2,1% en el periodo posterior 2009-13 ($P < 0,001$).

El porcentaje de MP que habían participado en las temporadas anteriores fue del 85%. Asimismo el porcentaje de médicos que incluyeron al menos un paciente por edición aumentó del 41% en la edición 2008-09 a situarse entre el 80 y el 85% en las siguientes ediciones (tabla 1) con un porcentaje de cambio anual (PCA) del 15,33% (p tendencia=0,0000; P desvío linealidad=0,0000).

La población de estudio se amplió de los mayores de 64 años en la edición piloto a toda la población a partir de 2009 (tabla 1). Además, desde la primera temporada cycEVA post-pandémica en la que se recogió información sobre si el paciente pertenecía o no a los grupos susceptibles de ser vacunados, la EV antigripal también se pudo estimar para la población diana.

En las dos primeras ediciones cycEVA, el periodo del estudio coincidió con la tempo-

Figura 1
Redes centinela participantes en el estudio cycEVA
(número de temporadas de participación), 2008-2013



rada gripal, de la semana 40 de un año a la semana 20 del siguiente. Desde la temporada 2010-11 el periodo de estudio se restringió al periodo comprendido entre la semana en la que se inicia la onda epidémica de cada temporada, hasta que desaparece la circulación de los virus gripales en las redes participantes (semana en la que se identifica el último caso confirmado, seguida de dos semanas consecutivas sin casos de gripe confirmados).

Se observó una disminución en el porcentaje de datos incompletos en las variables de estudio, 0-20% en la edición piloto a 0-8% en las dos últimas temporadas 2011-12 y 2012-13 (tabla 1). Este hecho se tradujo en un aumento en el porcentaje de pacientes reclutados incluidos en el análisis (77% en 2008-09 a más del 95% en las siguientes ediciones), con un PCA del 5,91% sin una tendencia significativa en los datos (para este

análisis no se tuvo en cuenta la temporada pandémica por su carácter inusual).

El porcentaje de pacientes (casos y controles) cycEVA sobre el total de pacientes que contribuyeron al estudio europeo I-MOVE osciló entre el 23% y 30% en las ediciones piloto y 2011-12, respectivamente, aumentando cada año un 9,54% (sin tener en cuenta la temporada pandémica y última temporada consolidada) con una tendencia significativa ($X^2_1 = 24,117$; P tendencia=0,0000) que no difería de la linealidad ($X^2_3 = 2,179$; P desvío linealidad =0,1398). Asimismo, el PCA de casos confirmados cycEVA sobre el total de casos confirmados en I-MOVE fue del 13,94% (28% en la temporada 2008-09 y 48% en la edición 2011-12) con una tendencia significativa ($X^2_1 = 24,117$; P tendencia=0,0000) sin diferir de la linealidad ($X^2_3 = 2,467$; P desvío linealidad =0,1163) en los datos (tabla 1).

Tabla 1
Resumen de las características del estudio cycEVA, periodo 2008/09- 2012/13

cycEVA					
Características estudiadas	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13
Médicos y pediatrasparticipantes /Redes (nº/nº)	164/7	235/7	246/8	231/7	239/7
Población estudio nº habitantes	Mayores de 64 años 46.461	Todas las edades 310.005	Todas las edades 400.416	Todas las edades 453.158	Todas las edades 304.647
Periodo de estudio (rango semanas)	40/2008–20/2009	40/2009–20/2010	50/2010–12/2011	52/2011–18/2012	51/2012–17/2013
Nuevas variables incluidas en el cuestionario*		Enfermedad renal crónica Embarazo Obesidad mórbida (IMC≥40) Nº de visitas en los últimos 12 meses	Enfermedad hepática crónica Tratamiento AAS (en niños) Pertinencia a un grupo recomendado para vacunación antigripal	Ninguna	Ninguna
Porcentaje de MP que reclutaron ≥ 1 paciente†	41%	82%	80%	85%	82%
Nº pacientes reclutados‡	103	1.545	1.376	1.471	1.459
Porcentaje de datos incompletos en las variables de estudio (rango)	0-20%	0-22%	0-10%	0-8%	0-8%
Porcentaje de pacientes reclutados incluidos en análisis‡	77%	28% ^a	99%		96%
Porcentaje de pacientes cycEVA que contribuyeron a I-MOVE (% casos confirmados)	23% (28%)	10% (7%) ^a	26% (34%)	30% (48%)	20% (23%)
Difusión resultados	Informe anual Congresos: Nac. (1), Int. (1) Publicación final ¹⁶	Informe anual Congresos: Nac. (1), Int. (2) Publicación final ¹⁸	Boletines semanales Informe anual Congresos: Nacionales 2 Internacionales 2 Publicaciones preliminar y final ^{19,21}	Boletines semanales Informe anual Congresos: Nacionales 2, Internacionales 2 Publicaciones preliminar y final ^{20,22}	Boletines semanales Informe anual Informe GIVE Congresos: Nacionales 2 Internacionales 1 Publicación final

IMC: índice de masa corporal. AAS: ácido acetil salicílico. I-MOVE: Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe GIVE: Global Influenza Vaccine Effectiveness collaboration.

* Además de las variables incluidas en el cuestionario desde la temporada piloto 2008-09: edad, sexo, síntomas clínicos, fechas de inicio de síntomas y toma de muestra, antecedentes de vacunación actual (fecha de vacunación y tipo de vacuna recibida), antecedentes de vacunación antigripal previa, resultados de laboratorio, hábito tabáquico, estado funcional (ayuda para andar y/o bañarse (variable no recogida a partir de la temporada 2010-11)), presencia de enfermedades crónicas (diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia congénita o adquirida) y nº de hospitalizaciones por enfermedades crónicas en los 12 meses previos. † En el periodo de estudio de cada edición cycEVA. ‡ Pacientes reclutados en el periodo de estudio en los que la toma de muestra fue <8 días desde el inicio de los síntomas. a En la edición pandémica, el bajo porcentaje de pacientes reclutados incluidos en el análisis cycEVA y su contribución al estudio europeo I-MOVE se debe a que la vacuna pandémica no estuvo disponible hasta el pico epidémico y, por lo tanto, los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos reclutados dos semanas después de que la vacuna estuviese disponible.

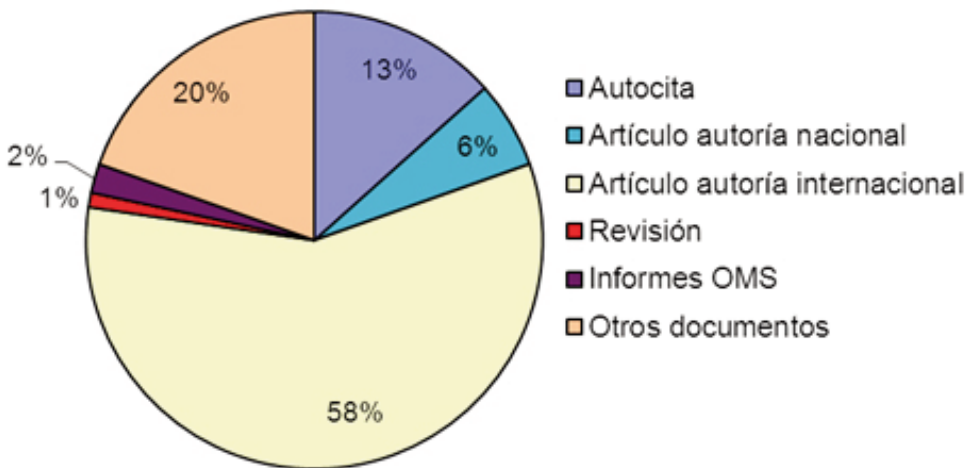
Se incorporaron al cuestionario variables relacionadas con la presencia de enfermedades crónicas/factores de riesgo relacionados con gripe, información sobre la frecuentación médica de la población así como la pertenencia a un grupo recomendado de vacunación antigripal (tabla 1).

Los resultados obtenidos en cada edición cycEVA se difundieron nacional e internacionalmente a través de informes a las autoridades sanitarias, presentaciones a congresos y conferencias y publicaciones científicas con evaluación por pares. Las estimaciones preliminares y finales de EV de la edición cycEVA 2012-13, a través de su participación en la red europea I-MOVE, contribuyeron por primera vez en febrero y septiembre de 2013 a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la selección de cepas de virus de la gripe que se incluyeron en la vacuna antigripal de la temporada 2013-14 en el hemisferio norte y 2013 para el hemisferio sur mediante un informe elaborado por *The Global Influenza Vaccine Effectiveness Collaboration* (GIVE).

Para incentivar la participación de los médicos en el estudio, a partir de la temporada 2009-10 se editó un boletín semanal en el que se incluyó información sobre la evolución del estudio y el reclutamiento de los pacientes en cada edición cycEVA e I-MOVE, junto con la situación de la actividad gripal en España.

En todas las ediciones los resultados del estudio se presentaron en al menos un congreso de ámbito nacional (dos en las últimas dos ediciones) y en uno de ámbito internacional (dos desde la temporada pandémica). En cuanto a la producción científica, los resultados finales de cada edición se publicaron en revistas con evaluación por pares cuyo factor de impacto se sitúa en el cuartil 2^{16,18-20} [*Vaccine* (2), *BMC Public Health* (1) y *BMC Infectious Diseases* (1) los resultados de la edición 2012-13 están actualmente en revisión editorial]. En las ediciones 2010-11 y 2011-12 se publicaron además estimaciones preliminares de EV antigripal en el pico de la onda epidémica^{21,22} en *Eurosurveillance* (revista del ECDC cuyo factor de impacto se sitúa en el cuartil 1).

Figura 2
Procedencia de las publicaciones que citaron artículos cycEVA, 2008-2013.
Fuente: Web of Science, Scopus y Google Académico



Con respecto al impacto de las publicaciones cycEVA, a 19 de marzo de 2014 sus artículos recibieron 97 citas, el 6% fueron citas de autores nacionales, el 13% autocitas, el 20% provenían de otros documentos (informes nacionales y revistas sin factor de impacto) y 58% fueron de autoría internacional. Cabe destacar la inclusión de dos de las seis publicaciones cycEVA en documentos internacionales: 1 revisión sistemática sobre la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal²³ y en 2 informes de la OMS, uno sobre la evaluación de vacunas antigripales pandémicas²⁴ y otro sobre la actividad gripal en la temporada 2011-12 en el hemisferio norte²⁵. El 79% de las citas, excluyendo las autocitas, procedían de revistas cuyo factor de impacto se sitúa en el primer cuartil (52,5%) y en el segundo (26,5%) (figura 2).

DISCUSIÓN

Durante cinco temporadas, 2008-09 a 2012-13, el estudio cycEVA ha proporcionado estimaciones de EV antigripal estacional y pandémica en España en el marco de las redes de médicos y pediatras centinela integradas en el ScVGE. Durante la fase piloto 2008-09¹⁶ se demostró la viabilidad del estudio siendo una etapa crucial para afrontar el reto que supuso la estimación de la efectividad de la vacuna estacional 2009-10 y la monovalente pandémica durante la pandemia de 2009¹⁸. Posteriormente el estudio cycEVA se consolidó a lo largo de las tres ediciones post-pandémicas¹⁹⁻²².

El estudio cycEVA se desarrolla en el marco del ScVGE, en el que los médicos y pediatras centinela de vigilancia de gripe sustentan una experiencia considerable en la toma de muestras y recogida de información a los pacientes que acuden a consulta. La aceptabilidad del estudio se evidenció en su fase piloto durante la temporada 2008-09¹⁶ y posteriormente se ha demostrado con el aumento del número de MP participantes a lo largo de las sucesivas ediciones. Ade-

más se observa un incremento del número de MP que incluyen al menos un paciente en el periodo de estudio así como con una mejora en la recogida de información gracias a la continua adaptación del diseño de estudio para reducir la carga de trabajo de los médicos participantes (simplificación del cuestionario y mejora de sus controles de calidad).

La flexibilidad del estudio cycEVA ha permitido mejorar su eficiencia con la incorporación de sucesivos cambios al protocolo inicial: 1) la población de estudio se amplió ante la aparición del nuevo virus de la gripe A(H1N1)pdm09 causante de la pandemia de 2009; 2) se seleccionó y consensuó el grupo control adecuado⁹ de forma que después de la fase piloto 2008-09 se adoptó un diseño de estudio test-negativo de casos y controles¹⁵ que en la actualidad está ampliamente aceptado por la comunidad científica²⁶⁻²⁹; 3) se restringió la inclusión de pacientes al periodo de máxima circulación de virus gripales con el fin de evitar posibles sesgos metodológicos descritos previamente¹¹ y obtener una mejor relación caso/control⁹; y 4) se incorporaron al cuestionario nuevas variables de ajuste para controlar la ocurrencia de sesgos y confusión que pudieran estar invalidando metodológicamente los resultados^{7,30-33}. A partir de la edición 2009-10 se recogió información sobre los dos nuevos factores de riesgo de complicaciones por gripe descritos en la pandemia de 2009, embarazo y obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Gracias a la incorporación de la variable “pertenencia a los grupos recomendados de vacunación”, desde la edición 2010-11 se obtuvieron estimaciones de EV antigripal en España para los grupos diana de vacunación²⁰⁻²¹. La inclusión de la variable “número de consultas al MP en los últimos 12 meses” permite ajustar las estimaciones de EV por la conducta de frecuentación médica (*health seeking behavior*) de los pacientes incluidos en el estudio²⁸.

Una mejor participación de los MP, la recogida de información de más calidad y la consolidación del diseño de estudio posibilitan la consecución de estimaciones más precisas y menos sesgadas en los distintos subgrupos analizados²⁰⁻²¹. Una fortaleza de cycEVA es la mejora con el tiempo de su contribución al estudio europeo I-MOVE, convirtiéndose en un componente básico para obtener las estimaciones europeas. La disminución observada en la última edición consolidada 2012-13 con respecto a las anteriores se debió a la incorporación de un nuevo país en el estudio multicéntrico I-MOVE que participó con el 43% del total de pacientes y el 39% de los casos confirmados en el estudio.

Cumpliendo con el objetivo de la red europea I-MOVE, el estudio cycEVA fue capaz de obtener estimaciones tempranas de EV en el pico de la onda epidémica desde la pandemia de 2009^{21,22}. La disponibilidad de estas estimaciones tempranas permite, por una parte, contribuir a la toma de decisiones sobre estrategias de vacunación antigripal basadas en evidencias epidemiológicas sólidas, como es la puesta en marcha de medidas alternativas de prevención para los grupos de riesgo en escenarios con EV antigripal baja. Por otra, su contribución a la selección de las cepas a incluir en la vacuna antigripal. La oportunidad de las estimaciones de EV antigripal del estudio europeo I-MOVE, en el que España participa con cycEVA, hizo posible su contribución al informe GIVE 2013 (*The Global Influenza Vaccine Effectiveness Collaboration*)³⁴. GIVE surgió de un acuerdo de colaboración internacional para compartir las estimaciones de EV antigripal entre diferentes países de los hemisferios norte y sur, con el objetivo de apoyar a la OMS en el proceso anual de selección de cepas de virus gripales para la vacuna de la siguiente temporada, aportando datos epidemiológicos de EV antigripal. De esta forma, las estimaciones de EV antigripal, junto con resultados procedentes de la caracteriza-

ción de virus y de estudios serológicos vacunales contribuyeron por primera vez en febrero de 2013, a la decisión del Comité de Selección de Cepas de la OMS sobre las recomendaciones de la composición de la vacuna antigripal en la próxima temporada^{25,35}.

La difusión de los resultados nacionales de EV antigripal se considera un pilar básico de todos los integrantes de la red I-MOVE. A lo largo del período de estudio la difusión de resultados cycEVA se amplía con el uso de más formas de presentación (boletines semanales, informes técnicos semestrales y anuales, reuniones, congresos y publicaciones científicas) dirigidas a foros nacionales e internacionales: médicos participantes en el estudio, profesionales de salud pública y atención sanitaria, autoridades sanitarias, agencias de salud pública internacionales, y población general.

Con respecto al impacto de los resultados, cycEVA ha contribuido aportando evidencias científicas sobre el efecto protector de la vacunas antigripales. Además se han generado respuestas a interrogantes actuales relacionados con la inmunidad: efectividad de la vacunas pandémicas¹⁸, duración del efecto protector de la vacuna, influencia de la circulación de cepas discordantes²⁰ y efecto de las vacunaciones antigripales repetidas temporada tras temporada¹⁹.

Entre las limitaciones del estudio cycEVA se encuentra el insuficiente tamaño muestral conseguido que afecta a la precisión y fiabilidad de las estimaciones de EV, especialmente en los grupos de edad extremos, y para los análisis estratificados. Un mayor tamaño muestral se conseguiría aumentando el número de pacientes incluidos en el estudio por red participante y/o aumentando el número de redes centinela participantes, lo que además mejoraría la representatividad territorial/nacional en las estimaciones de EV.

Otras de las limitaciones del estudio es la baja cobertura vacunal de los pacientes incluidos, si bien la proporción de pacientes vacunados en personas mayores de 64 años concuerda con las estimaciones oficiales⁴. Con respecto a los sesgos metodológicos del diseño test-negativo de casos y controles empleado cabe destacar que, aunque actualmente es el diseño más utilizado en los estudios observacionales sobre la efectividad de la vacuna antigripal, se siguen describiendo ciertos sesgos asociados con su uso^{4,10-14}. Aunque se asume que los controles negativos y los casos presentan la misma conducta de frecuentación médica (*health seeking behaviour*), se sigue cuestionando si los controles reflejan adecuadamente la cobertura vacunal de la población que da origen a los casos.

Con el estudio cycEVA España participa en la red europea I-MOVE⁵, que se configura actualmente como una sólida plataforma para la monitorización de la efectividad de la vacuna antigripal en Europa. A pesar de ello, el principal desafío de cycEVA es su sostenibilidad. Si bien los estudios observacionales no son tan caros como los ensayos clínicos, necesitan un riguroso control y coordinación para mantener la calidad, lo que hasta el momento eleva su coste por encima del de los actuales sistemas centinela de vigilancia de gripe.

La consolidación y la experiencia metodológica conseguida con el estudio cycEVA ha supuesto un valor añadido para el ScVGE, que se beneficia de un mayor rigor en la sistemática de toma de muestras y en la calidad de la información recogida. Por ello, cycEVA es una herramienta muy útil de validación y optimización de la información de vigilancia obtenida del ScVGE, con el objetivo de que en un futuro proporcione estimaciones anuales robustas de EV antigripal, que contribuyan a la prevención y control de la enfermedad.

La experiencia de estos cinco años de evaluación de la EV antigripal en España con el estudio cycEVA se traduce en un aumento en la precisión de las estimaciones y de la oportunidad en su difusión. Sus resultados contribuyen a orientar las políticas nacionales y europeas, como parte de la red I-MOVE, en relación a las estrategias anuales de vacunación antigripal. Por otra parte, cycEVA es una herramienta esencial de validación de la información obtenida en el ScVGE que facilita que este sistema de vigilancia sea capaz de asumir la vigilancia de la efectividad de la vacuna antigripal en España, guiando las medidas encaminadas al control de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la excelente colaboración de los médicos y pediatras centinela participantes en el estudio cycEVA así como el apoyo de Marta Valenciano, Esther Kissling y Alain Moren, de Epiconcept.

BIBLIOGRAFÍA

1. SAGE working group. Background paper on influenza vaccines and immunization. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf?ua=1
2. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699012416>
3. Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill* 2008;13: 1-8. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N43/art19018.pdf>
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de vacunación antigripal. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionAntigripal.pdf>
5. Influenza - Monitoring Vaccine Effectiveness. Disponible en: <https://sites.google.com/site/epiflu/about-i-move>

6. Valenciano M, Ciancio B. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill* 2012; 17. Disponible en: <http://www.euro-surveillance.org/images/dynamic/EE/V17N39/art20281.pdf>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Protocol for case-control studies to measure pandemic and seasonal influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area Member States. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_TED_Influenza_AH1N1_Measuring_Influenza_Vaccine_Effectiveness_Protocol_Case_Control_Studies.pdf
8. European Commission. European Commission. Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council, OJ L 2611/1, 27.9.12. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF>
9. Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine* 2010;28: 7381-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10013186>
10. De SG, Skowronski DM, Wu XW, Ambrose CS. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill* 2013; 18. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N37/art20585.pdf>
11. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31: 2165-8.
12. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2013; 3104-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13004659>
13. Cowling BJ, Nishiura H. Virus interference and estimates of influenza vaccine effectiveness from test-negative studies. *Epidemiology* 2012;23: 930-1.
14. Sundaram ME, McClure DL, VanWormer JJ, Friedrich TC, Meece JK, Belongia EA. Influenza vaccination is not associated with detection of noninfluenza respiratory viruses in seasonal studies of influenza vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis* 2013;57: 789-93.
15. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 2007;36: 623-31. Disponible en: <http://ije.oxfordjournals.org/content/36/3/623.full.pdf+html>
16. Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A, the cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network--pilot case-control studies using different control groups, 2008-2009 season, Spain. *Vaccine* 2010;28: 2903-7.
17. Agresti A. An introduction to categorical data analysis. Second edition ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2007.
18. Savulescu C, Jimenez-Jorge S, De Mateo S et al. Using surveillance data to estimate pandemic vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza A(H1N1)2009 infection: two case controls studies, Spain, season 2009-2010. *BMC Public Health* 2011;11: 899-907.
19. Jimenez-Jorge S, Savulescu C, Pozo F, de MS, Casas I, Ledesma J, et al. Effectiveness of the 2010-11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: cycEVA study. *Vaccine* 2012;30: 3595-602.
20. Jimenez-Jorge S, de MS, Delgado-Sanz C, Pozo F, Casas I, Garcia-Cenoz M, et al. Effectiveness of influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza, in the late 2011-2012 season in Spain, among population targeted for vaccination. *BMC Infect Dis* 2013;13: 441. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-13-441.pdf>
21. Savulescu C, Jimenez-Jorge S, de Mateo S, Ledesma J, Pozo F, Casas I, et al. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. *Euro Surveill* 2011;16: 1-6. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V16N11/art19820.pdf>
22. Jimenez-Jorge S, de MS, Pozo F, Casas I, Garcia CM, Castilla J, et al. Early estimates of the effectiveness of the 2011/12 influenza vaccine in the population targeted for vaccination in Spain, 25 December 2011 to 19 February 2012. *Euro Surveill* 2012;17: 1-6. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N12/art20129.pdf>
23. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;12: 36-44. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330991170295X>

24. Girard MP, Katz JM, Pervikov Y, Hombach J, Tam JS. Report of the 7th meeting on Evaluation of Pandemic Influenza Vaccines in Clinical Trials, World Health Organization, Geneva, 17-18 February 2011. *Vaccine* 2011;29: 7579-86.
25. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Review of the 2011-2012 winter influenza season, northern hemisphere. 2012; 87. p.233. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012/wer8724.pdf>
26. Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen J, Nunes B, et al. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 2013; 18. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N05/art20390.pdf>
27. Fielding JE, Grant KA, Tran T, Kelly HA. Moderate influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia, 2011. *Euro Surveill* 2012;17: 1-5. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N11/art20115.pdf>
28. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, Coleman LA, Irving SA, Meece JK, et al. Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: Comparison of interim and final results. *Vaccine* 2011;29: 6558-63. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11010231>
29. Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, Mak A, Petric M, Li Y, et al. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine* 2007;25: 2842-51. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X06011054>
30. Kenneth J. Rothman, editors. *Epidemiología Moderna*. Ediciones Díaz de Santos S.A ed. 1987; 42, Diseños de estudios epidemiológicos. p. 144-54.
31. Hak E, Verheij TJ, Grobbee DE, Nichol KL, Hoes AW. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *J Epidemiol Community Health* 2002;56: 951-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1756997/pdf/v056p00951.pdf>
32. Valenciano M, Ciancio B, Moren A. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. *Euro Surveill* 2008;13: 1-8. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N43/art19015.pdf>
33. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35: 337-44.
34. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). ECDC Reviews: WHO Recommendation on influenza virus vaccines for the Northern Hemisphere 2013-2014 season. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/_layouts/forms/Review_DispatchForm.aspx?ID=737&List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72
35. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf

ORIGINAL

RESULTADOS COMUNICADOS POR EL PACIENTE EN LAS FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS APROBADOS EN ESPAÑA DURANTE EL PERÍODO 2000-2012

José Ignacio Pueyo Velasco (1) y Javier Rejas Gutierrez (2) .

(1) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. España.

(2) Health Economics and Outcomes Research. Pfizer SLU. Alcobendas. Madrid. España.

Sin conflicto de intereses

RESUMEN

Fundamentos: El término *Patient Reported Outcomes* (PRO) es definido como el resultado de la evaluación de un medicamento por el paciente y basada en su percepción de la enfermedad y su(s) tratamientos(s). El objetivo del estudio es determinar la utilización de PRO y compararla con otros tipos de variables de la eficacia contenidas en las fichas técnicas (FT) de medicamentos.

Métodos: Revisión y análisis descriptivo de las variables de eficacia utilizadas en los ensayos clínicos de principios activos aprobados en España durante el periodo 2000-2012, descritas en las fichas técnicas clasificándolas en las siguientes categorías: PRO, resultados informados por el clínico (CRO) y resultados finales basados en pruebas de laboratorio (ML). Para las comparaciones se realizaron la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher, y se calcularon *odds ratios* para valorar la intensidad de la asociación

Resultados: De las 330 FT estudiadas se incluyeron PROs en 65 (19,7%), los CRO en 188 (57%) y los ML en 128 (38,7%). Los PRO se utilizaron como único resultado final de eficacia en 6 medicamentos. Se observó una tendencia creciente de la significación estadística en la utilización de PRO a lo largo del tiempo estudiado ($R^2=0,525$; $p=0,079$).

Conclusiones: La frecuencia de utilización de PRO en FT es claramente inferior a la de las otras medidas de la eficacia, siendo la diferencia significativamente mayor en el caso de su inclusión como variable única final. La utilización de PROs fue más frecuente en medicamentos del sistema nervioso, agentes inmunomoduladores, sistema respiratorio y sistema musculoesquelético.

Palabras clave: Evaluación del resultado de la atención al paciente. Etiquetado de medicamentos. Aprobación de drogas. Calidad de vida.

Correspondencia
José Ignacio Pueyo Velasco
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Madrid, España
C/ Campezo nº 1, Edificio 8
28022 Madrid
jipueyo@aemps.es

ABSTRACT

Review of Patient Reported Outcomes in the Summary of the Product Characteristics of Medicines Approved in Spain

Background: The term "Patient Reported Outcomes" (PRO) is defined as any result assessed directly by the patient and based on his perception of the illness and its treatment. The scope of the study is to determine and compare the use of PRO measures with other types of effectiveness endpoints in the summary of the products characteristics (SPC) of medicines with active substances approved by first time from 2000 to 2012 in Spain.

Methods: A review and descriptive analysis of the effectiveness endpoints used in the clinical trials described in the SPCs studied, classifying them into the following categories: PRO, clinician-reported outcomes (CROs), and laboratory test/device measurement endpoints (ML). Chi-square and Fisher exact tests were used for comparative purposes, and *odds ratio* to determine the strongest of association.

Results: PROs were included in 65 (19.7%) of the SPCs studied. CRO were the most frequently reported 188 (57%) cases, followed by ML:128 (38,7%). PROs were included as only effectiveness endpoint in 6 medicines. A growing trend toward statistical significance ($R^2=0.525$; $p=0.079$) has been observed in reporting PROs during the period of time studied.

Conclusion: The use frequency of PRO in SPCs is clearly minor compared to other efficacy endpoints considered, being the difference significantly higher in case of its use as only efficacy endpoint. The therapeutic areas where PROs were most reported were nervous system medicines, immunologic system modulator medicines, respiratory system, muscle and skeleton system.

Keyword: Patient outcome assessment. Drug labeling. Drug approval. Quality of life.

INTRODUCCIÓN

La información proporcionada por el paciente sobre su estado de salud es habitualmente utilizada en la práctica clínica, aunque no ha sido hasta los últimos años cuando se ha estandarizado y se ha incluido el término “resultados comunicados por el paciente” en la terminología clínica. El término *Patient Reported Outcomes* (PRO), o Resultados Comunicados por el Paciente, es definido como todo resultado evaluado directamente por el propio paciente y basado en su percepción de la enfermedad y su(s) tratamiento(s). Se puede generar evidencia de la efectividad de un tratamiento desde la perspectiva del paciente utilizando medidas de resultados comunicados por el paciente [*Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs)]. Se propone PRO como término general que comprende tanto valoraciones unidimensionales como multidimensionales de síntomas, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), estado de salud, cumplimiento terapéutico y satisfacción con el tratamiento¹. El concepto de calidad de vida relacionada con la salud es un tipo de PRO que incluye específicamente no solo resultados percibidos por el paciente sino evaluaciones más amplias sobre el impacto de su enfermedad en su actividad normal y bienestar.

Debido al incremento de la utilización de PRO en investigación clínica, las agencias reguladoras los han tenido en cuenta dentro del proceso de regulación de los medicamentos publicando documentos sobre este tema. En 2004, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó el documento *Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life Measures in the Evaluation of Medicinal Products*¹, cuyo objetivo es analizar el lugar que puede tener la calidad de vida relacionada con la salud

(CVRS), un tipo específico de PRO, en la evaluación del medicamento. En este documento la EMA sostiene el interés que tiene la CVRS en enfermedades severas que ponen en peligro la vida, como el cáncer, donde la CVRS puede proporcionar información importante siempre que el beneficio en CVRS no suponga una reducción de la eficacia. En enfermedades crónicas que no suponen un riesgo para la vida, la información sobre CVRS puede ser importante para la elección de un medicamento sobre otro en la práctica clínica cuando tienen perfiles de seguridad y eficacia similares. Y en enfermedades crónicas con episodios de exacerbación, donde la evaluación de CVRS también puede ser de interés². En 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana publicó un borrador de guía para la industria *Guidance for industry: patient-reported outcomes measures: use in medical product development to support labeling claims*³ con el objetivo de describir cómo la FDA evalúa los instrumentos de medición de PRO utilizados como resultados finales en ensayos clínicos y cómo utilizar los datos obtenidos para describir su efectividad en el etiquetado. Esta guía fue actualizada en el año 2009⁴.

De acuerdo con la guía, los instrumentos de medición de PRO se utilizan en los ensayos clínicos de medicamentos nuevos por alguna de las siguientes razones:

- Algunos de los efectos de los tratamientos, como el alivio del dolor, sólo son conocidos por el paciente, ya que no hay medidas observables o físicas relacionadas con el resultado medido.

- Los pacientes proporcionan una perspectiva única de la efectividad del tratamiento. Mediante instrumentos de medición de PRO se puede conocer qué quieren y qué esperan los pacientes de un determinado tratamiento y qué resultado es realmente importante para ellos, ya que

una mejora de resultados clínicos no corresponde necesariamente a mejoras en la actividad del paciente o en cómo se siente.

Las evaluaciones formales pueden ser más fiables que las entrevistas informales. Los instrumentos de medición de PRO correctamente desarrollados y validados muestran resultados que concuerdan con los resultados obtenidos por expertos y son especialmente útiles en estudios con múltiples investigadores.

Ambas guías tienen puntos en común pero también muestran diferencias. No solo reconocen la utilidad de los resultados percibidos por el paciente para la evaluación de resultados en salud sino que también desarrollan aspectos metodológicos tales como el diseño del estudio, el análisis estadístico, los test de hipótesis así como la fiabilidad y la validez de los resultados obtenidos mediante instrumentos de medición de PRO. Sin embargo, mientras que la FDA reconoce que todos los PRO, incluida la CVRS, se pueden utilizar como resultado final de la eficacia en ensayos clínicos, especialmente para tratamientos crónicos, la EMA no le otorga la misma importancia por el momento a todas las medidas de PRO. Mientras que los síntomas percibidos por el paciente, tales como el dolor, valorados por ellos mismos, son bien aceptados como resultados primarios o secundarios en ensayos clínicos utilizados en el registro del medicamento, la evaluación de la CVRS se refiere como un resultado opcional teniendo en cuenta que la base para la aprobación de un nuevo medicamento es su eficacia y seguridad clínica en una condición dada⁵.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la implicación del paciente en el cuidado de su salud no es solo deseable sino también una necesidad social, económica y técnica^{6,7}. Los

pacientes quieren involucrarse en el proceso de decisión, especialmente cuando existen varias alternativas terapéuticas⁸. Los pacientes tienen la última responsabilidad en la toma de decisiones relacionadas con su salud. Específicamente, el paciente decide cuando visitar al médico, si sigue o no el consejo médico que le han proporcionado y en último término si cumple o no con la prescripción de un medicamento o busca un tratamiento alternativo. Consecuentemente, el punto de vista del paciente en relación con los resultados en salud debe de ser tomado más en serio por parte de los diferentes agentes sanitarios⁹.

Por otra parte, el papel fundamental del pagador en el acceso al mercado de nuevos medicamentos, junto con una mayor demanda de información por parte de pacientes sobre la eficacia y efectividad de los nuevos tratamientos, ha incrementado notablemente la competitividad del mercado farmacéutico. Ante este cambio de escenario, la investigación farmacéutica debe generar nuevas proposiciones de valor más allá de los tradicionales valores de seguridad y eficacia clínica. Una forma de conseguirlo es incorporar la perspectiva del paciente sobre el tratamiento que recibe. Se puede generar evidencia de la efectividad de un tratamiento desde la perspectiva del paciente utilizando medidas PRO (PROMs por sus siglas en inglés)¹⁰, debidamente validadas en la cultura en la que se usan, que permiten medir aspectos determinados, como síntomas, limitaciones en la actividad diaria, CVRS, etcétera.

Es destacable el hecho de que suele haber discrepancias entre el punto de vista del clínico y el paciente sobre la efectividad de un tratamiento¹¹⁻¹³. Los clínicos suelen informar menos problemas que los pacientes, pueden subestimar la severidad del problema y sobreestimar la mejora con el tratamiento¹⁴⁻¹⁷.

La ficha técnica o resumen de las características de un medicamento sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios reflejando las condiciones de uso autorizadas para el mismo. Las autoridades sanitarias aprueban la ficha técnica en la que constan las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado de acuerdo con los estudios que avalan su autorización.

El objetivo de este estudio es conocer los tipos de resultados de eficacia utilizados en las fichas técnicas de los medicamentos y comprobar en qué grado los PROs son utilizados en el procedimiento regulatorio de aprobación de medicamentos en España así como describir la utilización de PROs según grupo terapéutico e indicación en las fichas técnicas de los medicamentos objeto de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de las fichas técnicas de los medicamentos aprobados por primera vez en España desde enero de 2000 hasta diciembre de 2012. Se excluyeron las moléculas aprobadas anteriormente bajo otra denominación comercial, los medicamentos genéricos y los diferentes formatos o formas farmacéuticas de una misma molécula. Inicialmente se realizó una búsqueda en la base de datos del Ministerio de Sanidad RAEFAR (aplicación informática de registro de medicamentos de uso humano) con los siguientes parámetros de búsqueda: clase de solicitud igual “completa/independiente nuevo *active pharmaceutical ingredient* (API)” y tipo de especialidad distinto a “medicamento genérico”. Al realizar esta primera búsqueda no se obtuvieron registros en el año 2006 de solicitudes de nuevas moléculas, por lo que se realizó una búsqueda adicional con el parámetro de búsqueda: clase de solicitud igual a “desconocido” y cotejando los resultados con la base de

datos del Centro de Información online de Medicamentos (CIMA), disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con el fin de asegurar que las moléculas hubieran sido aprobadas por primera vez en España en el período de tiempo objeto del estudio. Debido a este hecho, los resultados recogidos en el estudio quedan ampliados a moléculas aprobadas por primera vez en España en el período mencionado y no a la aprobación de moléculas nuevas, que quedan definidas en la vigente normativa como moléculas aprobadas por primera vez en Europa. Es decir, el estudio recoge tanto moléculas nuevas como moléculas que aunque hubieran sido aprobadas anteriormente en algún país de la Unión Europea fueran registradas por primera vez en España durante el período 2000-2012.

La fuente primaria de obtención de los datos finales de eficacia fue el punto 5.1 “Propiedades farmacodinámicas” de las fichas técnicas aprobadas de los medicamentos. En el caso de medicamentos retirados se utilizó la última versión disponible de la ficha técnica. En el caso de varias indicaciones en un medicamento se consideraron todas sus indicaciones juntas. Las variables finales de eficacia se clasificaron siguiendo el artículo de Willke RJ y colaboradores¹⁸ de acuerdo a tres categorías y se registró su ausencia o presencia en cada uno de los medicamentos revisados. Los medicamentos podían presentar uno, dos o los tres tipos de variables finales de eficacia: Pruebas de laboratorio y dispositivos de medida (ML), resultados informados por el médico (CRO) y/o resultados comunicados por el paciente (PRO). Las medidas realizadas mediante pruebas de laboratorio y dispositivos incluyeron dimensiones numéricas objetivas normalmente realizadas por equipos o dispositivos. Los resultados informados por el médico incluyeron aquellos que se pueden considerar resultados tradiciona-

les de eficacia que son observados por el clínico (cura de infección o ausencia de lesión) o bien requieren su interpretación (resultados radiológicos y respuesta tumoral). Además, los resultados informados por el médico pueden suponer la utilización de escalas formales o no formales que completa utilizando información sobre el paciente. Los CRO que requieren información del paciente se distinguen de los PRO en que la información recogida precisa de la valoración o interpretación del médico cuando se realiza el formulario, mientras que en los PRO se recoge sin modificar la información que ha proporcionado directamente el paciente en respuesta a preguntas previamente establecidas. Por último, las variables finales de eficacia que se clasifican como PRO incluyen medidas formales de calidad de vida relacionada con la salud y cualquier otro resultado final que esté basado de modo principal en información proporcionada por el paciente. Los PROs que se clasifican como escalas formales son cuestionarios multi ítem que tienen un formato estandarizado bien definido, procedimientos de administración y puntuación bien documentados, validez y fiabilidad demostradas y guías para la interpretación de los resultados¹⁹. Otros PROs incluyen escalas no formales de síntomas, evaluaciones globales del paciente o escalas visuales analógicas, así como resultados comunicados por el paciente mediante registro de eventos (por ejemplo cuadernos de paciente). Se consideraron todos los resultados de eficacia sin clasificarlos en resultados primarios y secundarios. Además, no se tuvieron en cuenta eventos comunicados por el paciente así como cualquier otra información recogida en la sección 4.8 “Reacciones Adversas”, ya que el objetivo del estudio se centró en las medidas de beneficio de los medicamentos considerados. Otros datos recogidos utilizados en el análisis fueron el año de aprobación y el grupo farmacoterapéutico.

Se consultaron las páginas web <http://www.proqolid.org> (*Patient Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database*) y <http://www.biblio-pro.org> (Biblioteca de *Patient Reported Outcomes* (PRO) en español) para obtener información sobre las características de las escalas formales identificadas en las fichas técnicas.

La base de datos del Ministerio de Sanidad RAEFAR no es de acceso público y se utilizó para aplicar los filtros descritos y obtener el listado de medicamentos objetivo del estudio. Las fichas técnicas de los medicamentos y la información utilizada en el estudio se obtuvieron mediante la base de datos CIMA de libre acceso. La extracción de datos la realizó el único autor con acceso a RAEFAR debido a su trabajo en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En el estudio se cuantificó la utilización de PROs por área terapéutica y también se identificó y contabilizó la utilización de escalas formales de medición de PROs. El análisis estadístico incluyó un análisis descriptivo con determinación de frecuencias absolutas y la proporción de los distintos resultados analizados según tipo (CRO, PROs, ML) y categorías dentro de los PROs (calidad de vida, síntomas, etc.) y combinaciones de resultados incluidos en las fichas técnicas de medicamentos aprobados, calculándose el intervalo de confianza del 95% para la proporción de resultados cuando se incluyó un solo tipo de resultados en la ficha técnica de modo que se pudiera realizar una estimación de la magnitud de las diferencias. Las comparaciones de frecuencias entre grupos se realizaron mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de efectivos observados. La intensidad de la asociación en las comparaciones por pares se realizó calculando los correspondientes odds ratios y su intervalo de confianza del 95%. La pro-

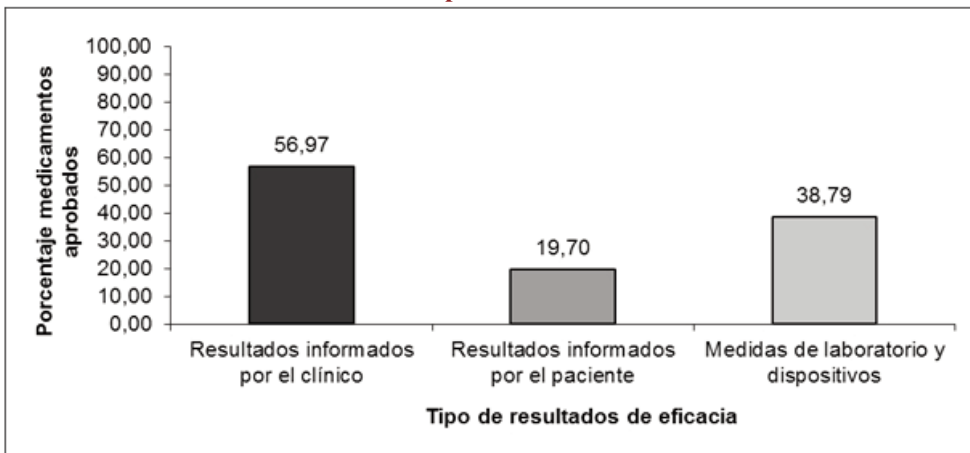
porción de medicamentos aprobados que incluyeron medidas de PROs a lo largo del período de estudio se analizó mediante un análisis simple de tendencia lineal (regresión lineal con el número de medicamentos aprobados en el año como covariable), calculándose el estadístico R2 como medida de ajuste del modelo. Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS v17.020²⁰.

RESULTADOS

Se incluyeron 330 moléculas aprobadas por primera vez en España durante el período 2000-2012. En el estudio se incluyeron todos los medicamentos que cumplían con los parámetros establecidos, si bien algunos mostraron información incompleta tal como la no descripción del resultado final de eficacia en 42 medicamentos, o la no disponibilidad de ficha técnica en 3 medicamentos. Estos casos en los que no constaba la descripción del resultado final de eficacia supusieron el 13,6% de los medicamentos estudiados, siendo muchos medicamentos de radiodiagnóstico, los cuales, aunque por su indicación terapéutica no resultan de interés para el objetivo del estudio se contabilizaron para la suma total de medicamentos apro-

bados. En el caso de los medicamentos Embrel indicados para la artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (AP), Kineret para la indicación de AR, Humira para la indicación de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) y AR, Orenzia para la indicación de AR y AIJP, Simponi para las indicaciones de AR y AP, Roactemra para las indicaciones de AR y AIJP, y Cimzia para la indicación de AR utilizaron como resultado final de eficacia el porcentaje de mejoría usando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Los criterios de respuesta del ACR miden la mejoría en articulaciones inflamadas o sensibles y la mejora en tres de los siguientes cinco parámetros: Reacción en fase aguda (tal como tasa de sedimentación), evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor y cuestionario de discapacidad/funcionalidad. Se contabilizaron todos los parámetros que componen el criterio de respuesta de forma individual en la realización del estudio. El medicamento Enbrel para la indicación de AP utiliza además como resultado final de eficacia el porcentaje de mejora en el criterio de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). Este criterio incluye: Recuento de articulaciones sensibles, recuento de

Figura 1
Frecuencia de tipo de resultados finales



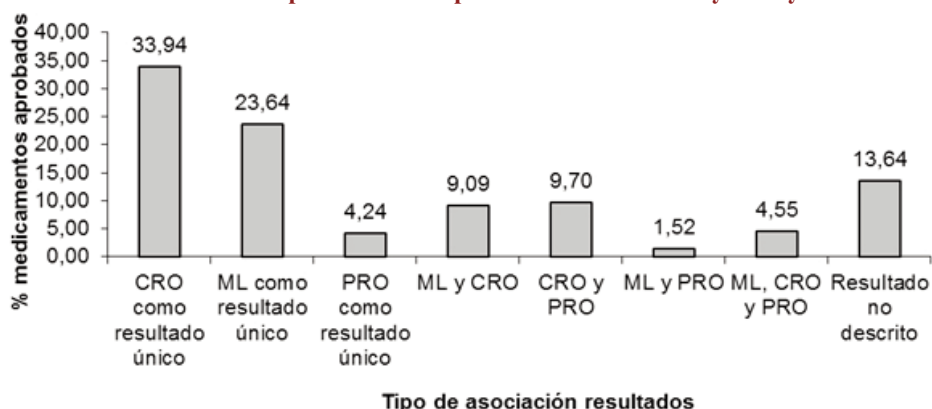
articulaciones inflamadas, evaluación global del clínico (escala de puntos de 0 a 5) y evaluación global de paciente (escala de puntos de 0 a 5). Igualmente, se contabilizaron todos los parámetros que componen el criterio de respuesta de forma individual.

La figura 1 muestra la distribución de resultados finales incluidos en fichas técnicas. Los CROs fueron los resultados finales de eficacia más utilizados, apareciendo en 188 (57%) fichas técnicas de medicamentos ($\chi^2=96,85$, $p<0,001$). Las medidas de laboratorio o medidas realizadas mediante dispositivos (ML) aparecieron en 128 (38,7%) fichas técnicas y se registraron PROs como resultados finales de eficacia en 65 (19,7%) fichas técnicas de medicamentos. El 61,5% de los medicamentos recogieron un único tipo de resultado final de eficacia en sus fichas técnicas. Los CRO constaron en ficha técnica como único resultado final de eficacia en el 33,9% de los medicamentos, las medidas de laboratorio o medidas realizadas mediante dispositivos en el 23,6% de los medicamentos y los

PRO únicamente en el 4,2% de los medicamentos, siendo los CRO los resultados que más se utilizaron como resultado único ($\chi^2=58,0$; $p<0,001$). Respecto a la combinación de diversos tipos de resultados de eficacia, la utilización de CRO con PRO fue la más común apareciendo en el 9,7% de las fichas técnicas estudiadas, seguida de resultados de laboratorio con CRO, presente en el 9,1% de las fichas técnicas. La utilización de los tres tipos de resultados finales considerados se dio en el 4,2% de los medicamentos, mientras que la utilización de medidas de laboratorio con PRO fue la combinación minoritaria con una proporción del 1,5% (figura 2). En 188 medicamentos se incluyeron resultados CRO, de los que en 112 (59,6%) (IC:52,6%-66,6%) el resultado CRO fue el único resultado incluido en la ficha técnica. Una proporción similar fue observada en los 128 medicamentos que incluyeron medidas de laboratorio, de los que en 78 casos (60,9%) (IC:52,5%-69,4%) fue el único resultado comunicado. Estos hallazgos contrastan con el número de medicamentos con PROs. Un total de 65 medicamentos, de los que en

Figura 2

Tipos de variables de eficacia utilizadas en los ensayos clínicos descritos en las fichas técnicas de los medicamentos aprobados en España entre los años 200 y 2012 y sus asociaciones



PRO = Patient-reported-outcomes o resultados en salud comunicados por el paciente.
 CRO = Clinical-reported outcomes o resultados comunicados por el médico
 ML = Pruebas de laboratorio y dispositivos de medida

Tabla 1
Distribución (%) de resultados finales de eficacia por grupos terapéuticos

Clase terapéutica	Nº total de medicamentos aprobados	Porcentaje de medicamentos por tipo de resultado final		
		PRO	CRO	ML
A. Sistema digestivo y metabolismo	37	5,41	32,43	72,97
Diabetes	14	0,00	7,14	100,00
Antieméticos	3	0,00	100,00	0,00
Déficit enzimático o proteína	12	8,33	41,67	83,33
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	24	4,17	66,67	29,17
Anemia	4	0,00	75,00	100,00
Prevención tromboembolismo	5	0,00	80,00	0,00
Prevención eventos aterotrombóticos	3	0,00	100,00	0,00
C. Sistema cardiovascular	23	4,35	43,48	65,22
Hipertensión arterial	7	0,00	0,00	85,71
Conversión fibrilación a ritmo sinusal	5	0,00	80,00	60,00
D. Medicamentos dermatológicos	9	22,22	77,78	11,11
G. Genitourinario y hormonas	11	63,64	54,55	27,27
H. Hormonas excluidas las sexuales	10	0,00	40,00	70,00
J. Antiinfecciosos de uso sistémico	33	0,00	42,42	57,58
Virus VIH	12	0,00	0,00	100,00
Hepatitis B	3	0,00	66,67	100,00
Neumonía	6	0,00	50,00	0,00
Candidiasis	4	0,00	100,00	25,00
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	72	25,00	88,89	29,17
Artritis reumatoide	8	87,50	100,00	75,00
Artritis psoriásica	3	66,67	100,00	66,67
Leucemia linfocítica crónica	3	0,00	100,00	0,00
Leucemia linfoblástica aguda	4	0,00	100,00	25,00
Cáncer colon-recto	4	25,00	100,00	0,00
Profilaxis rechazo trasplante	4	0,00	75,00	0,00
Artritis idiopática juvenil	4	100,00	100,00	100,00
Psoriasis	3	66,67	100,00	0,00
Cáncer mama	6	0,00	100,00	0,00
Leucemia mieloide crónica	3	0,00	100,00	66,67
Mieloma múltiple	4	0,00	100,00	50,00
Carcinoma células renales	5	40,00	100,00	0,00
M. Sistema musculoesquelético	12	50,00	58,33	41,67
Alivio sintomático artrosis	4	50,00	25,00	0,00
N. Sistema nervioso	38	52,63	68,42	5,26
Esquizofrenia	5	60,00	80,00	0,00
Depresión	3	66,67	100,00	0,00
Epilepsia	6	16,67	100,00	0,00
P. Antiparasitarios	4	0,00	0,00	50,00
R. Sistema respiratorio	11	54,55	72,73	45,45
Rinitis estacional y alérgica	4	100,00	75,00	0,00
Enf. obstructiva crónica EPOC	4	75,00	50,00	100,00
S. Organos de los sentidos	14	14,29	42,86	42,86
Glaucoma, hipertensión ocular	5	0,00	0,00	100,00
Degeneración macular asociada a la edad	4	50,00	100,00	0,00
V. Varios	27	0,00	29,63	25,93

Tabla 2

Descripción de resultados comunicados por el paciente según grupo terapéutico e indicación

Grupo terapéutico	Indicación	PRO utilizado
A Sistema digestivo y metabolismo	Enfermedad de Fabry	Escala validada de para la medición del dolor. Instrumentos validados de medición de calidad de vida
B Sangre y órganos hematopoyéticos	Tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos	Escala analógica visual (EAV) para la medición del alivio de los síntomas.
C Sistema cardiovascular	Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en adultos	Escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey Escala de Disnea de Borg (BDI)
D Medicamentos dermatológicos	Hirtusismo facial en mujeres	Escala visual analógica para la medición de malestar psicológico con la enfermedad
	Tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos	Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para Medicamentos (TSQM)
G Aparato genitourinario y hormonas sexuales	Hiperplasia benigna de próstata	Índice de síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI)
	Disfunción eréctil	Tentativa de coitos satisfactorios Dominio IIEF-EF (International Index of Erectile Function-Erectile Function Domain)
	Eyacuación precoz	Tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal
	Incontinencia urinaria	Número de micciones diarias Escala de beneficio de tratamiento Medidas de calidad de vida
L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis o enfermedad de Crohn	Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)
	Mesotelioma pleural maligno	Escala Síntomas de Cáncer de Pulmón (Lung Cancer Symptom Scale LCSS)
	Carcinoma metastático de colon o recto	Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) para calidad de vida
	Cáncer medular de tiroides (CMT)	Brief Pain Inventory (BPI)
	Espondilitis anquilosante	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI de funcionamiento físico
	Artritis reumatoide	Índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire), Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) Escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
	Enfermedad Crohn pediátrica	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica PCDAI
	Enfermedad Crohn	Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI) Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ)
	Gota artrítica	Escala analógica visual de dolor
	Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico	FACT-L (Functional assessment of cancer therapy lung) Lung Cancer Symptom Scale LCSS
	Tratamiento de la esplenomegalia en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.	Formulario de Evaluación de los Síntomas de Mielofibrosis (MFSAF)

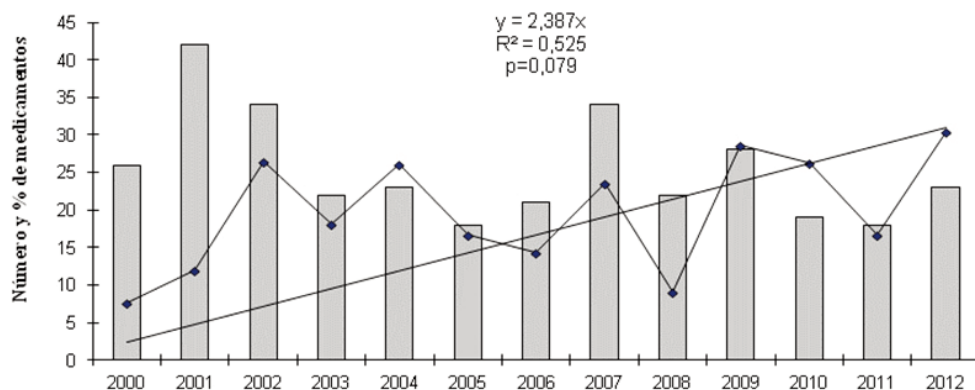
Tabla 2
(continuación)

Grupo terapéutico	Indicación	PRO utilizado
L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Psoriasis en placas, crónica, moderada o grave	Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) Evaluación de los Síntomas de Psoriasis (PSA) Componentes físico y mental del SF-36 Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (HADS) Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (WLQ)
	Tumores neuroendocrinos pancreáticos	Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQC-30)
	Carcinoma células renales	Supervivencia ajustada por calidad vida
	Cáncer próstata metastásico	Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Cuestionario BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form)
M Sistema musculoesquelético	Alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.	Mejoría de dolor y del estado de la enfermedad evaluado por el paciente
	Fusión vertebral lumbar anterior a nivel de L4-S1, en adultos con enfermedad de disco degenerativa	Escala Oswestry para dolor y discapacidad
	Distonía cervical (torticollis)	Escala TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) Escala visual analogical evaluación global paciente
	Tratamiento de la pseudoartrosis tibial cuando autoinjerto ha fracasado	Dolor y capacidad de soportar peso comparado con autoinjerto
	Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera.	Dolor, la rigidez, la función y la valoración del estado de la enfermedad por parte del paciente
	Osteoporosis	Escala específica QUALIOST Índice de percepción de salud general de la escala general SF-36
N Sistema nervioso	Esquizofrenia	Escala PANNS MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) Escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía (ICG-BP), Aberrant Behaviour Checklist Irritability (ABC-I) Escala de Rendimiento Personal y Social (PSP)
	Depresión	Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)
	Enfermedad de Alzheimer	ADCS-ADL severe (Modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living inventory for Severe Alzheimer's Disease) para la evaluación de la funcionalidad del paciente Severe Impairment Battery (SIB) para evaluación de síntomas ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive part) para la evaluación del funcionamiento psicológico del paciente
	Enfermedad de Parkinson	Escala de evaluación de la enfermedad de Parkinson unificada (UPDRS)
	Esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha	Escala 12 ítems de la marcha de esclerosis múltiple (MSWS).
	Síndrome de Piernas Inquietas idiopático	Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS)

Tabla 2
(continuación)

Grupo terapéutico	Indicación	PRO utilizado
N Sistema nervioso	Ataques migraña	Reducción dolor
	Tratamiento del dolor grave crónico en adultos que necesitan analgesia intratecal	Escala Analógica Visual de la Intensidad del Dolor (EAVID)
	Tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple	Índice de Barthel
	Polineuropatía sintomática en estadio 1	Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy)
	Narcolepsia	Escala de Somnolencia Epworth (EES)
	Incontinencia urinaria de esfuerzo	Frecuencia micción medido mediante diarios miccionales Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL)
R Sistema respiratorio	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Índice de transición de disnea (ITD)
	Alivio de síntomas asociados con rinitis alérgica y urticaria	Cuestionario de Calidad de vida para Pacientes con Rinoconjuntivitis
S Órganos de los sentidos	Degeneración macular asociada a la edad.	Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25) para calidad de vida

Figura 3
Número y porcentaje de medicamentos con PROs en ficha técnica autorizados por año durante el periodo de estudio con análisis de tendencia lineal en el periodo analizado



Barras representan número de medicamentos y línea con marcadores indica el porcentaje de medicamentos con PRO en la ficha técnica

solo 14 (21,5%) (IC:11,5%-31,5%) los resultados PRO fueron los únicos incluidos en la ficha técnica. Respectivamente, la probabilidad de incluir solo un resultado PRO en la ficha técnica cuando se incluyeron resultados PRO fue cercana al 80% inferior, tanto con respecto a resultados CRO [odds ratio= 0,19 (IC:0,10-0,36), $p < 0,001$], como frente a resultados ML. Odds ratio=0,18 (IC:0,09-0,35), $p < 0,001$. En el caso de PROs, se utilizaron casi cuatro veces más en combinación con otros tipos de resultados (78,46%) que como resultado único (21,53%), siendo la asociación más frecuente con CROs (49,2%).

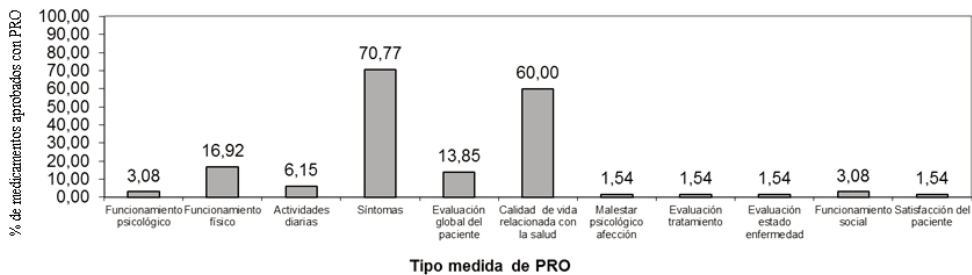
Hubo una gran variación en el uso de resultados finales por clase terapéutica. Los grupos terapéuticos con más utilización de PROs en ficha técnica fueron los medicamentos para el sistema genitourinario (63,3% de los medicamentos del grupo presentan PRO), para el sistema respiratorio (54,5%), para el sistema nervioso (52,6%), para el sistema musculoesquelético (50%) y agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (25%). La tabla 1 muestra la frecuencia de resultados de eficacia por grupo terapéutico, describiendo en cada grupo las indicaciones para los cuales existía un mínimo de tres medica-

mentos aprobados. No se tuvieron en cuenta los medicamentos para los que no se encontró ficha técnica o bien no se especificó el grupo en ella. Fueron 5 medicamentos y sólo 1 de ellos expresó su resultado final de eficacia mediante ML.

Respecto a la utilización de PROs, la tabla 2 muestra los resultados comunicados por el paciente que fueron considerados más relevantes clasificados según el grupo terapéutico y la indicación terapéutica. La figura 3 muestra el porcentaje de medicamentos autorizados con PROs en sus fichas técnicas frente al total de medicamentos autorizados por año. En los años 2000, 2001 y 2008 el porcentaje de medicamentos con PROs fue inferior al 10%, mientras que en los restantes 10 años este porcentaje rondó o fue superior al 20%. El análisis de tendencia lineal mostró una relación lineal creciente con orientación hacia la significación estadística: $R^2 = 0,525$, $p = 0,079$ (figura 3).

Durante la revisión de las fichas técnicas se encontraron diferentes tipos de medidas de PROs. La figura 4 muestra la frecuencia con la se encontraron, destacando las medidas de síntomas (70,77% de medicamentos con PRO) y la medición de calidad de vida relacionada con la salud (60%) como los más utilizados.

Figura 4
Distribución (%) de las medidas de PROs en el estudio



PRO = Patient-reported-outcomes o resultados en salud comunicados por el paciente

DISCUSIÓN

Según los resultados del estudio, la inclusión de PROs en fichas técnicas es aún minoritaria frente a otros tipos de resultados, como las mediciones de laboratorio o los resultados informados por el médico y todavía es menor la utilización de PROs como resultado único final de eficacia, aunque en algunas áreas terapéuticas sí son habituales, como sistema nervioso, antineoplásicos e inmunomoduladores, sistema genitourinario y sistema respiratorio. Es esperable que la utilización de PROs como resultados finales en ensayos clínicos sea más común en el desarrollo de los medicamentos a medida que su uso y evaluación sean más cotidianos dentro de la práctica clínica, como parece atestiguar el moderado incremento de referencias a PROs observados en las fichas técnicas a lo largo del periodo de tiempo estudiado, aunque puede ser debido al escaso número de fichas técnicas conteniendo PROs en los primeros años del periodo evaluado. El análisis de la utilización de los diferentes tipos de resultados de eficacia estudiados en los diversos grupos terapéuticos muestra la práctica clínica habitual en el diagnóstico y valoración de las diferentes patologías. Para enfermedades como la artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia benigna de próstata o tratamiento de dolor, la información proporcionada por el paciente tiene un valor importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento debido a la naturaleza de la patología. Tampoco es extraño que para enfermedades como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis, enfermedades infecciosas, déficits enzimáticos o hipertensión ocular, se confíe más en la utilización de medidas realizadas en el laboratorio o valoraciones del médico para expresar su eficacia. Sin embargo, sí es destacable que para enfermedades crónicas que se supone tienen un alto impacto en la calidad de vida del paciente, como la hipertensión arterial o la

diabetes^{21,22}, no se utilice la información proporcionada por el paciente para complementar otros resultados de eficacia. También llama la atención el escaso uso de PRO en medicamentos para el cáncer, que es un problema de salud crónico en el que se esperaría el uso de PROs de calidad de vida y/o funcionamiento del paciente. Esto puede ser debido a preferencias del médico por otros tipos de resultados, una escasa valoración de la utilidad de los PROs, falta de instrumentos apropiados de medición en la población del ensayo clínico o una falta de apoyo regulatorio por parte de las autoridades para la generalización del uso de PROs.

Dentro de los diferentes tipos de PROs, los más utilizados fueron los instrumentos para la evaluación de los síntomas percibidos por el paciente de su enfermedad. Una posible interpretación es que la EMA acepta estos resultados como primarios o secundarios en ensayos clínicos utilizados en el registro del medicamento^{1,2}. No obstante, aunque la EMA se refiere a la evaluación de la CVRS como un resultado opcional y que la base para la aprobación de un medicamento es su seguridad y eficacia en una indicación dada, el segundo tipo de resultado informado por el paciente más utilizado fue la CVRS medida a través de instrumentos formales multiitem, revelando una alta valoración de estos instrumentos por parte de los clínicos y una amplia aceptación por parte de las agencias reguladoras, al menos en ciertas áreas terapéuticas.

El estudio presenta limitaciones, además de la temporal. No todas las fichas técnicas describen cómo se ha medido o registrado la información obtenida del paciente. En casos como mejoría de síntomas o reducción del dolor, aunque la información provenga del propio paciente, desconocemos si ha sido recogida directamente mediante algún instrumento formal o escala visual o si el clínico ha cumplimentado algún tipo de escala con información dada por el paciente para la valoración de dichos resultados. La progre-

sión creciente observada en el uso de PROs, que mostró una tendencia hacia la significación estadística, puede estar enmascarada por el menor uso de PRO en los primeros años de análisis incluidos en el estudio y también porque el estudio incluyó un número limitado de años que, si se mantiene la tendencia, en un futuro podría confirmar la mencionada mayor inclusión de PROs en las fichas técnicas aprobadas en los últimos años.

Se han realizado estudios similares en Estados Unidos con el objetivo de estudiar la utilización de PROs como medidas de eficacia en el etiquetado de los medicamentos. Richard J. Willke y colaboradores¹⁸ estudiaron las medidas de eficacia utilizadas en nuevos medicamentos aprobados por la FDA desde 1997 a 2002. De un total de 215 moléculas aprobadas, el 30% incluyeron PROs como medidas de eficacia en el etiquetado. Posteriormente, Ari Gnana-sakthy y colaboradores²³ realizaron el mismo estudio en medicamentos aprobados en Estados Unidos entre el año 2006 y 2010. En este período se aprobaron 116 nuevos medicamentos y el 24% mostraron PROs como resultados finales de eficacia en su etiquetado.

Comparando los resultados, podemos concluir que la utilización de PROs como resultado de eficacia es mayor en países como Estados Unidos. Una posible explicación a este hecho es, como ya se ha planteado anteriormente, que la FDA parece conceder una mayor importancia a los PRO como resultado final de eficacia en ensayos clínicos que otras agencias reguladoras como la EMA.

Sin embargo, ambos estudios revelan que los medicamentos con más utilización de PROs son los medicamentos del sistema nervioso central y los medicamentos antiinflamatorios, reumatológicos y analgésicos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en este estudio, lo que corrobora que en

ciertas patologías la información proporcionada por el paciente tiene un valor importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento debido a su naturaleza.

En conclusión, a pesar de las limitaciones observadas, en este estudio parece observarse la existencia de una tendencia creciente en el uso de PROs en las fichas técnicas de medicamentos aprobados en España en el periodo comprendido entre los años 2000 a 2012, aunque no se puede concluir que sea una tendencia lineal, ya que los resultados no han mostrado significación estadística. Notablemente, los síntomas de enfermedad informados por el paciente y la calidad de vida relacionada con la salud son los PROs principalmente incluidos en las fichas técnicas. No obstante, la frecuencia de inclusión de los PROs sigue siendo claramente inferior al de otros resultados, como los comunicados por los clínicos o los de laboratorio. Finalmente, la probabilidad de que una ficha técnica incluya únicamente resultados PROs es significativamente inferior a que sólo se incluyan resultados de laboratorio o informados por el clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/139391/2004. London: EMA; 2005.
2. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N for the European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment Group. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life - A European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Inf J.* 2002; 36: 209-38.
3. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4:79.

4. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. FDA, Clinical/Medical. 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>
5. Garrat A. The role of patient reported outcomes in the regulatory process needs to be better defined. Instituto Superiore di Sanità. Response to editorial: Patient reported outcome measures in trials. *BMJ*. 2009; 338: a2597.
6. Ad hoc Committee on Medical Ethics American College of Physicians: American Colleague of Physicians Ethics Manual Part 1. *Ann Intern Med*. 1984, 101:129-37.
7. Waterworth S, Luker KA: Reluctant Collaborators. Do patients want to be involved in decision concerning care? *J Adv Nurse*. 1990, 15:971-6.
8. Guadagnoli E, Ward P. Patient Participation in Decision Making *Soc Sci Med*. 1998, 47(3):329-39.
9. Twachtman G. Comparative Effectiveness Needs Holistic Value Measures - Amgen Exec. Disponible en: <http://www.pharmamedtechbi.com/publications/the-pink-sheet/70/050/comparative-effectiveness-needs-holistic-value-measures--amgen-exec>
10. Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8:89.
11. Hewlett SA. Patients and Clinicals Have Different Perspectives on Outcomes in Arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30:877-9.
12. Martin RL, Mohtadi NG, Safran MR, Leunig M, Martin HD, McCarthy J, Guanache CA, Kelly BT, Byrd JW, Clohisey JC, Philippon MJ, Sekiya JK. Differences in Physical and Patient Ratings of Items Used to Assess Hip Disorders. *Am J Sports Med*. 2009; 37: 1508-12.
13. Wehmeier PM, Kluge M, Schacht A, Helsberg K, Schreiber W. Correlation of physician and patient rated quality of life during antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 91:178-86.
14. Patterson MA, Larsen H, Pedersen L, Sonne N, Groenvold M. Assessing Health-related quality of life in palliative care: comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer*. 2006; 42:1159-66.
15. Leong KP, Chong EY, Kong KO, Chan SP, Thong BY, Lian Ty, Chng HH, Koh ET, Tec CL, Lau TC, Law WG, Cheng YK, Badsha H, Chew LC, Yong WH, Howe HS, Tan Tock Seng Hospital (TTSH) Lupus Study Group. Discordant assessment of lupus activity between patients and their physicians: the Singapore experience. *Lupus*. 2010; 19: 100-6.
16. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, González J. Is there a difference in patient and physician quality of life evaluation in pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J*. 2008; 19:517-20.
17. Yalcin I, Viktrup L. Comparison of physician and patient assessments of incontinence severity and improvement. *Int Urogynecol J*. 2007;11: 1291-5.
18. Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials*. 2004; 25:535-52.
19. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press; 1993.
20. SPSSWIN program. Versión 17.0. SPSS Inc., Chicago, IL, USA.
21. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metab Res Rev*. 1999; 15: 205-18.
22. Hirsch A, Bartholomae C, Volmer T. Dimensions of quality of life in people with non insulin dependent diabetes. *Qual Life Res*. 2000; 9:207-18.
23. Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M, DeMuro C, Fehnel S, Copley-Merriman C. A review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health*. 2012; 15:437-42.

ORIGINAL

ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SEGÚN DIFERENTES MÉTODOS: DOSIS DIARIA DEFINIDA, DOSIS DIARIA PRESCRITA Y REGISTRO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO

José Escribano-Serrano (1), Carolina Paya-Giner (2), María Isabel Méndez Esteban (2), Manuela Márquez-Ferrando (3), Antonio Zarallo-Pérez (4) y Alfredo Michán-Doña (5).

(1) Unidad de Gestión Clínica San Roque. Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. Cádiz.

(2) Unidad de Gestión Clínica Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. Cádiz.

(3) Unidad de Gestión Clínica Farmacia. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz.

(4) Unidad de Gestión Clínica Dr. Cayetano Roldán. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz.

(5) UGC Medicina Interna-Dermatología. Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz. Hospital de Jerez. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Cádiz.

No existen conflictos de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: El hipotiroidismo (HT) es una patología frecuente en la práctica clínica diaria. No existen datos recientes sobre su prevalencia en España. El objetivo de este trabajo fue conocer su prevalencia en la provincia de Cádiz.

Métodos: Se estudió el consumo del grupo terapéutico H03AA realizado en receta oficial por las unidades de Atención Primaria (AP) de Cádiz, durante el año 2012. La prevalencia se estimó mediante tres métodos: la Dosis Diaria Definida (DDD), la Dosis Diaria Prescrita (DDP) y el Registro Pacientes en Tratamiento (RPT). Los resultados se presentaron según sexo y edad con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: La prevalencia de HT durante 2012 en población mayor de 15 años de la provincia fue del 1,36% (IC95: 1,33%-1,38%) mediante DDD, del 2,60% (IC95: 2,54%-2,66%) mediante DDP y del 3,10% (IC95: 2,85%-2,93%) mediante RPT. La mediana de edad fue de 56 años (rango intercuartílico 43 a 68 años). La prevalencia (RPT) por sexo fue de 0,75% en hombres y 5,36% en mujeres [OR 7,26 (IC95: 7,02-7,52)], siendo del 9,35% la correspondiente a mujeres de 51 a 70 años.

Conclusiones: El método de estimación por RPT demuestra ser una herramienta más válida que el método DDD para evaluar la prevalencia de HT. El HT muestra, en nuestra provincia una prevalencia elevada con mayor afectación del sexo femenino.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Epidemiología. Prevalencia. Uso terapéutico de Levotiroxina.

Correspondencia
José Escribano-Serrano.
Avenida Castilla, 2
11360 San Roque
Cádiz
jescribanos@semergen.es

ABSTRACT

Different Methods Used to Estimate the Prevalence of Hypothyroidism, Cadiz, Spain

Background: Hypothyroidism (HT) is a common condition in clinical practice. There is a paucity of recent data on its prevalence in Spain, suggesting the need for an updated estimate and therefore the aim of this study was to determine its prevalence in the province of Cádiz.

Methods: We obtained data relative to medical prescriptions for group H03AA drugs issued in primary care centers attached to the Andalusian Health Service in the province of Cadiz in 2012. Prevalence was estimated on the basis of the defined daily dose (DDD), the prescribed daily dose (DDP) and treated patient records (TPR). We present the estimated prevalence and odds ratio by gender, with a confidence interval of 95%.

Results: Prevalence of HT in 2012 in the population aged 15 years and over in the province of Cadiz was 1.36% (CI95: 1.33%-1.38%) based on DDD; 2.60% (CI95: 2.54%-2.66%) based on DDP; and 3.10% (CI95: 2.85%-2.93%) based on TPR. Median age was 56 years (IQR: 43 to 68). Prevalence (TPR) by gender was 0.75% in men and 5.36% in women [OR 7.26 (CI95: 7.02-7.52)]. The greatest prevalence, 9.35%, was found in the group of women aged 51 to 70 years.

Conclusions: Prevalence of HT in Cadiz is high, mainly affects women. Current prescribing systems allowed us to obtain TPRs, which have been shown to be a more valuable tool than DDDs for estimating HT prevalence.

Keyword: Hypothyroidism. Epidemiology. Prevalence. Levothyroxine therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo (HT) es la condición patológica más común ligada a un déficit hormonal. A pesar de ello y de su relación con distintos factores de riesgo vascular o del aumento de mortalidad¹, los datos sobre su prevalencia son escasos.

Hace más de una década se publicó el que puede considerarse el último dato en población general de nuestro país². Se estimó la prevalencia de HT en Lleida por distintos métodos: mediante el consumo en DDD de Levotiroxina (LT), que resultó del 0,54%, y mediante registro de pacientes tratados, que fue el 0,84%.

Se destacaron tres características propias del HT: (a) el uso habitual de dosis inferiores a 150 mcg de LT (estipulada como DDD) que explicaría la diferencia de prevalencias; (b) una mayor afectación del sexo femenino; (c) baja prevalencia en la población menor de 15 años.

Previamente se habían publicado otros resultados estimados también mediante la DDD^{3,4}. Morant y cols⁴ describieron la única referencia a Cádiz. La prevalencia del 0,24% que mostraba entonces junto al 0,17% de Jaén eran las menores tasas de prevalencia en España.

Los estudios de campo han sido escasos y dispares, bien por diferencias de población estudiada, bien por discrepancias de los puntos de corte utilizados para el diagnóstico de HT o fundamentalmente por su laboriosidad. A los largo de estos años se han ido publicando diversos trabajos⁵⁻¹⁴ en referencia a la prevalencia de HT, pero realizados bien en territorios pequeños bien en grupos poblacionales muy específicos.

Los datos existentes sobre poblaciones extranjeras son igualmente escasos. La epidemiología del HT descrita en la revisión de Vanderpump¹⁵ en las Guías de la Sociedad

Americana del Tiroides¹⁶ o en el reciente meta-análisis de Garmendia¹⁷ se basa en estudios clásicos del siglo XX.

Por otra parte, en la práctica clínica actual dentro del Sistema Público de Salud (SPS) se dispone de medios informáticos con capacidad de almacenar información en la historia clínica sobre las prescripciones¹⁸, lo que permite un análisis pormenorizado del consumo de medicamentos¹⁹.

Los objetivos de este estudio fueron estimar la prevalencia de HT en la provincia de Cádiz durante el año 2012 y conocer su distribución por sexo y grupos de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio. Se realizó un estudio observacional que analizó el consumo del grupo terapéutico H03AA de la Clasificación Anatómica Terapéutica (H Hormonas, 03 Preparados tiroideos y AA Hormonas tiroideas) realizadas por los médicos de atención primaria (AP) de la provincia de Cádiz y financiadas con cargo al SPS.

Cádiz es la provincia más meridional de la península ibérica y es la octava provincia española por población, con aproximadamente 1.245.000 habitantes. El SPS organiza la AP de la provincia en tres distritos o áreas (Bahía de Cádiz-La Janda, Norte de Cádiz y Campo de Gibraltar), las cuales cuentan con 50 Unidades de Gestión Clínica de AP (UGC-AP).

Se utilizaron los datos de la población con derecho a asistencia sanitaria por el SPS en lugar de los de la población censada (aproximadamente al 95% de la población general) dado que el resto puede disponer de una financiación de medicamentos distinta. Los usuarios se identificaron por el número único de la historia de salud de Andalucía (NUHSA), obtenidos de la base de datos de usuarios (BDU) del SPS de Andalucía. La población registrada al ini-

cio de 2012 era de 1.185.788 NUHSA, siendo el 51% mujeres.

Parámetros analizados. En España solo se comercializa un principio activo del grupo H03AA, la levotiroxina sódica (LT), con tres presentaciones disponibles en el momento del estudio: Dexnon® (dosis de 100 mcg), Eutirox® (de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 y 200 mcg) y Levothroid® (de 50 y 100 mcg).

Los datos de consumo se obtuvieron de la base de datos de prescripciones del Servicio Andaluz de Salud (MicroStrategy Farma®). Para analizar los datos, los estudios mostraron diferencias significativas si se calculaba mediante la DDD o el registro de pacientes (1) e incluso puede utilizarse la DDP (19). Por ello se decidió estimar la prevalencia de HT de tres formas distintas:

1. La prevalencia mediante la DDD¹⁸, definida como la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando éste se utiliza para su indicación principal y en sujetos adultos no gestantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) específica que para LT es de 150 microgramos.

2. Prevalencia mediante DDP¹⁸, definida como como la dosis media diaria verdadera que toma cada paciente cuando usa un fármaco en su indicación principal¹⁹. Los resultados del consumo anual se expresan en número de DDD, por lo que deben ser corregidos de acuerdo a la dosis consumida por cada paciente, multiplicando la cantidad consumida en DDD por una constante k (resultado de dividir la dosis definida, 150 mcg, por el tipo de dosis prescrita al sujeto). Por ejemplo, un paciente que tome 75 mcg al día consumiría 0,5 DDD, que se convertirían en 1 DDP [0,5 por 2 (resultado de 150/75)].

3. La prevalencia por registro de NUHSA en tratamiento (RPT): los sistemas informáticos permiten obtener datos de con-

sumo con un registro individualizado de cada paciente en tratamiento, identificados por su NUHSA.

Los registros de consumo detallan el tipo de dosis consumida, el sexo y la edad del sujeto así como los centros de procedencia, lo que permite distribuir los resultados por sexo, grupos etarios (menores de 15 años, de 15 a 30, de 31 a 50, de 51 a 70 y mayores de 71 años), UGC-AP y Comarca.

Estrategia de análisis. En primer lugar se estimó la prevalencia en la población general mediante la DDD para comparar con los antiguos estudios de prevalencia^{2,4}. Se confirmaron las tres características destacadas por Serna y cols²: importante asimetría entre sexos, baja prevalencia en los menores de 15 años y uso habitual de una dosis por debajo de la DDD en la mayoría de los pacientes.

A continuación se estimó la prevalencia mediante DDD, DDP y RPT para las personas mayores de 15 años, estratificando por sexo y grupo de edad. Se expresó en porcentaje acompañado de sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Las variables continuas, dosis y edad, se enunciaron con la mediana (M) y el rango intercuartílico (RIC). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Puerto Real, del Área Bahía de Cádiz- La Janda y del Área Sanitaria Campo de Gibraltar.

RESULTADOS

Durante el año 2012, 33.859 sujetos (NUHSA) consumieron 5.370.358 DDD de LT, convertidas en 10.343.348 DDP sobre una población 1.185.788 personas. Se estimó una prevalencia para la población general por DDD del 1,24% (IC95: 1,22%-1,27%), por DDP del 2,39% (IC95: 2,36%-2,43%), y por RPT del 2,86% (IC95: 2,82%-2,90%) (figura 1).

Figura 1
Prevalencia de HT en la provincia de Cádiz para la población general estimada por los tres parámetros: Dosis Diaria Definida (DDD), Dosis Diaria Prescrita (DDP) y Registro de Pacientes Tratados (RPT)

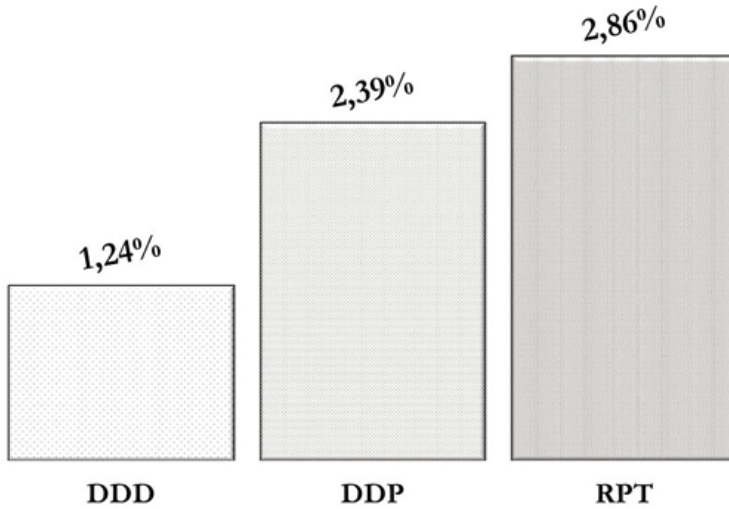


Figura 2
Medianas de las dosis prescritas de LT (mcg) estratificadas por sexo y grupos de edad. Hombre (Circulo vacío) Mujer (Cuadrado lleno). Barras representan percentil 25/75 y asterisco significa presencia de diferencias significativas entre sexos ($p < 0,01$)

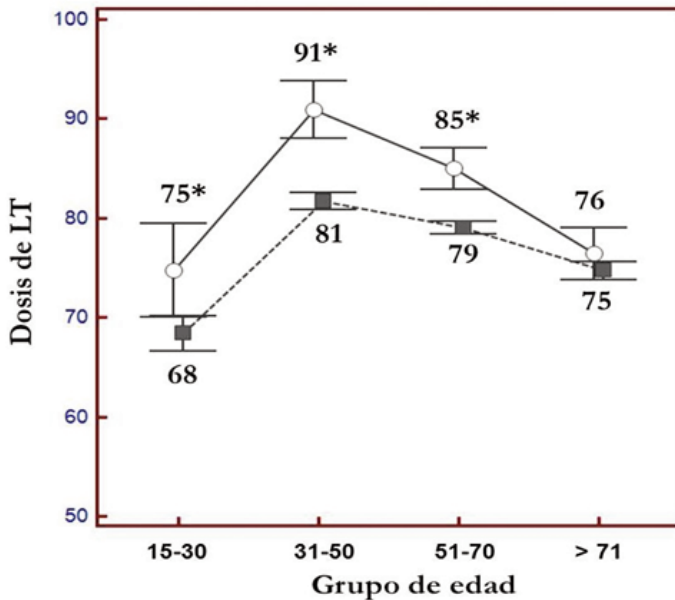


Figura 3
Prevalencia de HT en la provincia de Cádiz para población mayor de 15 años, estimada por los tres parámetros: Dosis Diaria Definida (DDD), Dosis Diaria Prescrita (DDP) y Registro de Pacientes Tratados (RPT)

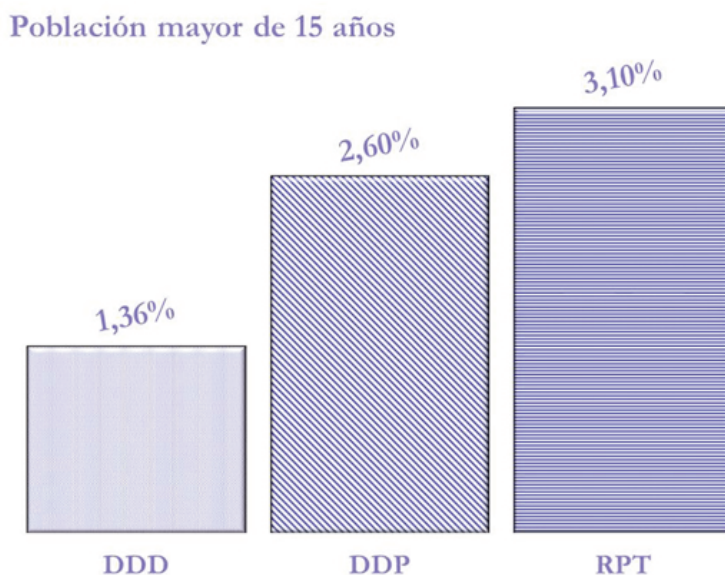
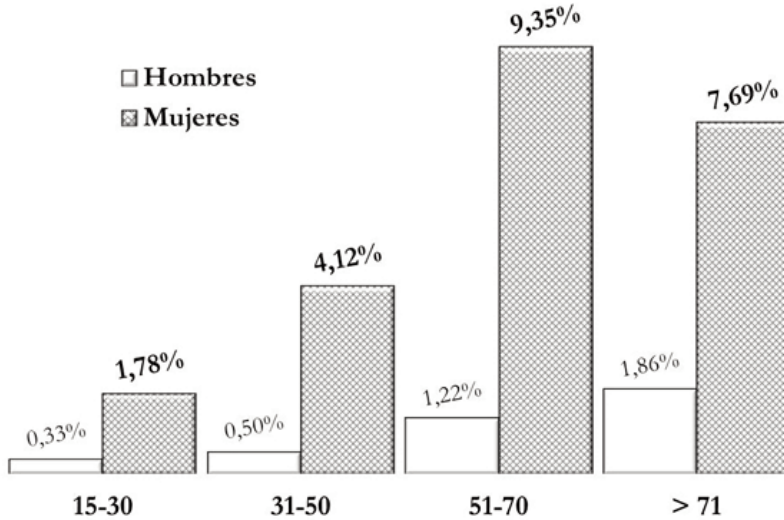


Tabla 1
Prevalencias de HT en la provincia de Cádiz para población mayor de 15 años, estimadas por los tres parámetros: Dosis Diaria Definida (DDD), Dosis Diaria Prescrita (DDP) y Registro de Pacientes Tratados (RPT) estratificada por sexo con sus correspondientes intervalos al 95%

Método	n	Prevalencia (IC95%)	Prevalencia mujeres (IC95%)	Prevalencia hombres (IC95%)	OR sexos
DDD	5.341.222 DDD	1,36% (1,33 a 1,38)	2,34% (2,31 a 2,37)	0,34% (0,32 a 0,36)	6,94 (6,82 a 7,82)
DDP	10.255.858 DDP	2,60% (2,56 a 2,64)	4,52% (4,48 a 4,56)	0,60% (0,57 a 0,62)	7,85 (7,82 a 7,88)
RPT	33.451 Pacientes	3,10% (2,85 a 2,93)	5,36% (5,31 a 5,41)	0,75% (0,70 a 0,79)	7,26 (7,02 a 7,52)

Figura 4
Prevalencia de HT en la provincia de Cádiz para la población mayor de 15 años, estratificada por sexo y grupos de edad, estimada únicamente por el Registro de Pacientes Tratados (RPT)



La mediana de edad de las personas que consumían LT fue de 56 años (RIC: 43-68), similar en ambos sexos. De dicha población se encontraba por encima de los 50 años el 75% de los hombres y el 55% de las mujeres.

El 95% de los pacientes consumía LT en dosis inferiores a la DDD de 150 mcg. La mediana de dicha dosis fue de 75 mcg (RIC 50-100), en hombres de 83 mcg (RIC 50-111) y en mujeres de 75 mcg (RIC 50-100) ($p < 0,01$). Las medianas de las dosis consumidas por cada sexo y grupo de edad se reflejan en la **figura 2**.

Los resultados de la prevalencia de HT en la población adulta se estimaron por los métodos ya citados (**figura 3**). Destacó la prevalencia por RPT del 3,1% (IC95: 1,22%-1,27%), con una razón de sexos de 7:1 para la mujer [OR 7,17 (IC95: 6,93-7,41)] (**tabla 1**).

En la **figura 4** se detallan las prevalencias

estratificadas por sexo y grupo etario, destacando los niveles que se alcanzan en el grupo de mujeres entre 51 y 70 años, que llegan a alcanzar el 9,35% (IC95: 9,32%-9,38%). En el sexo femenino la prevalencia aumenta en relación al grupo de edad, así el grupo de 30-50 supera al anterior en más del doble [OR 2,33 (IC95: 2,22-2,44) y por encima de los 50 años casi se triplicó [OR 2,65 (IC95: 2,58- 2,71)].

DISCUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto la importancia del método seleccionado para la estimación de la prevalencia de HT y de la población sobre la que se estima, dado que existen diferencias entre los distintos métodos utilizados para cada población. Consideramos que con el RPT en la población mayor de 15 años se obtienen los mejores resultados y es un parámetro que puede obtenerse fehacientemente con los actuales registros informáticos. De hecho, basándonos en el RPT podemos afirmar que la

prevalencia de HT en la provincia de Cádiz para el año 2012 alcanzó el 3,1% de la población mayor de 15 años, que el HT es una patología que afecta fundamentalmente al sexo femenino (5,36%) y que el uso de la DDD para medir la prevalencia se ve ampliamente superado por el RPT e incluso por la DDP, parámetros que los registros actuales permiten medir.

Dada la ausencia de referencias recientes sobre la prevalencia de HT en nuestro entorno es difícil establecer una comparación. Más aún si se tiene en cuenta que los últimos estudios realizados en poblaciones grandes utilizaron la DDD como método de estimación²⁻⁴.

Sin embargo, a través de datos obtenidos de forma indirecta, podemos realizar una comparación aproximada. Orueta y cols¹³ revisaron la prevalencia de nueve condiciones crónicas en el País Vasco durante 2008, manejando diversas bases de datos. Aportan una prevalencia de HT del 2,71% cuando utilizan solo el registro de prescripción de medicamentos y aumenta al 3,21% cuando combinan varias.

El estudio Di@bet.es realizado durante 2010 en población española mayor de 18 años, cuyo objetivo era conocer la prevalencia de diabetes, investigó la medicación de los participantes. Se analizaron ocho grupos de fármacos, entre ellos la LT, y se encontró que el 4,15% de la población estudiada consumía LT¹⁴.

En Europa, el estudio realizado por Virta y col²⁰ en población general de Finlandia durante el año 2007, con una metodología similar a la del presente estudio, encontró una prevalencia del 3,58% (IC95: 3,57%–3,60%). La consulta en línea de las bases de datos de consumo de fármacos en adultos durante el año 2012 nos aportan para Suecia unos porcentajes de población consumiendo LT del

4,94%²¹, para Dinamarca del 3,30%²² y para Noruega del 3,73%²³.

Teniendo en cuenta los datos previos⁴, en los que Cádiz se encontraba entre las provincias de menor prevalencia del país, y los distintos años de realización, nuestros resultados concuerdan con las publicaciones españolas^{13,14} o europeas²⁰⁻²³.

La mayor frecuencia de la prevalencia en mujeres es una constante presente en los estudios que la han analizado. Por ejemplo en el Diabet.es (OR 6,85)¹⁴, en Finlandia (OR 4,5)²⁰, en Suecia (OR 4,9)²¹ o en Noruega (OR 4,5)²³. Incluso, al examinar los datos de una forma más detallada, es muy distinta la prevalencia en la mujer para los distintos grupos etarios, aunque no se produce un aumento directamente relacionado con el aumento de la edad, como ocurría en otras publicaciones²⁰. Ante cualquier aproximación al estudio del HT se debería dar una especial importancia al sexo y en la mujer a la edad

Concretando más, existen importantes diferencias de prevalencia en las mujeres según sean menores o mayores de 50 años, de forma similar a lo expuesto en el Diabet.es¹⁴ pero menor que la descrita en los países nórdicos²¹⁻²³. Extrapolando los datos, se podría afirmar que una de cada diez mujeres por encima de esa edad se encuentra en tratamiento con LT. Incluso dentro del grupo de mujeres menores de 50 años existen diferencias a partir de los 30. Este dato puede resultar relevante y aportar conocimiento en la polémica actual sobre la indicación o no de un cribado obligatorio de la disfunción tiroidea en la mujer gestante²⁴. De acuerdo con las prevalencias de este estudio, la edad de la mujer gestante debería ser un factor determinante y en las mayores de 30 años la indicación de cribado debería estar clara.

Se podría esperar que la estimación de la

prevalencia según el consumo de fármacos fuera mayor que la obtenida por registro de pacientes. Sin embargo dos factores van en contra de ello. Por una parte la posible falta de adherencia al tratamiento en una enfermedad crónica y poco sintomática y, por otra, el muy frecuente uso de dosis inferiores a la estipulada como DDD a nivel internacional.

Usar la DDD para estimar la prevalencia de HT debería descartarse. Este estudio corrobora en población general (RPT 2,86% vs DDD 1,24%) lo que otros ya habían planteado: Sendra y cols (RPT 0,84% vs DDD 0,54%)² o Virta y cols. (4,15% vs 2,39%)²⁰ y lo reafirma para la población mayor de 15 años. La mayoría de los sujetos están siendo tratados con LT a una dosis inferior a la DDD definida. La dosis habitualmente utilizada está alrededor de los 90 mcg, similar a la usada en Finlandia²⁰. Esta dosis parece estar más relacionada con el sexo y el peso que con la edad del paciente²⁵. Por ello, descartar la DDD parece lógico, ya que es un parámetro diseñado para realizar cálculos poblacionales cuando no se dispone de datos individuales¹⁸. Sin embargo, si los datos individualizados están disponibles, el RPT parece un parámetro más válido para estimar la prevalencia. Y en el caso de disponer únicamente de datos de consumo, estimar mediante la DDD sería un mejor planteamiento, aunque sus estimaciones pueden resultar algo inferiores a las obtenidas por RPT. La explicación estaría en la influencia de los tratamientos que no hayan completado todas las dosis asignadas al periodo de estudio sobre la DDD, bien por su comienzo durante ese periodo o por la falta de adherencia a la medicación.

Este estudio tiene las limitaciones propias de la metodología utilizada. La LT tiene otras indicaciones, aunque de menor entidad, como pueden ser el tratamiento combinado del hipertiroidismo, del cáncer tiroideo o la hipotiroxinemia gestacional. La prevalencia se estimó a partir de los pacientes que consumen LT con cargo al sistema público, por lo que sólo es posible conocer la prevalencia del HT

diagnosticado y tratado. La LT es además un medicamento barato y de fácil adquisición, aunque no se ha podido medir el consumo privado. Tampoco es posible medir aquellas situaciones de HT oculto, de pautas anormales de tratamiento o las de inercia terapéutica. Si bien estas limitaciones pueden resultar frecuentes, generalmente darán lugar a una infraestimación de la prevalencia real, lo cual no resta importancia a los resultados de este estudio.

Otra dificultad, exclusiva del HT y más difícil de cuantificar, sería la provocada por el uso de fármacos en los pacientes con HT subclínico²⁶. La utilización de LT en los pacientes con niveles adecuados de tiroxina libre pero con niveles de TSH por debajo de 10 mU queda, según las guías de práctica clínica, a criterio del médico prescriptor^{16,27}. Por tanto, su influencia en la estimación de la prevalencia del hipotiroidismo siempre resultará imprecisa.

Por otra parte, las recomendaciones sobre la gestión del HT que realizan las guías de práctica clínica o las de los procesos asistenciales^{16,27} no reflejan la realidad de esta patología. La ausencia de datos actualizados de prevalencia puede estar en la raíz de esta cuestión. Son precisos más estudios en esta línea, pero en futuras revisiones de las recomendaciones, se debería tener en consideración este aumento de la prevalencia, reflejo de la realidad.

Podemos concluir afirmando que el HT tiene actualmente una alta prevalencia en nuestra provincia, siendo más frecuente en mujeres, quizás como consecuencia de la concienciación de los profesionales y de la mejora en la disponibilidad y calidad de las determinaciones diagnósticas.

La mayor aplicabilidad de este trabajo ha sido demostrar la utilidad de la estimación de prevalencias mediante el registro de pacientes, en este caso del HT, también útil para otras enfermedades crónicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren mostrar su agradecimiento al Dr. Juan Antonio Córdoba Doña (Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, Cádiz, España) por sus valiosas aportaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 2011; 21(8):837-43.
2. Serna Arnáiz MC, Galván Santiago L, Gascó Eguiluz E, Manrique Manrique M, Foix Oña MM, Martín Gracia E. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida a partir de la prescripción de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Pública*. 2003; 77(3):405-10.
3. Díaz Madero A, López Ferreras A. Estimación de la prevalencia del hipotiroidismo en Castilla y León y su evolución desde 1992 al 2000 a través del consumo de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75(4):345-52.
4. Morant Ginestar C, Criado-Alvarez JJ, García-Pina R, Pérez Garrido B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75(4):337-44.
5. Sempere Verdú E, Feliu Sagala M, Hernández Ruiz R, Ajenjo Navarro A. Prevalencia del hipotiroidismo tratado en la población adulta. *Aten Primaria*. 2005;35(3):163-4.
6. Díez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111(8):480-5.
7. Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Pérez López S, Faro Colomé M, Rojas Blanc M, Pallisa Gabriel L. Enfermedad funcional tiroidea en la población de edad avanzada. *Aten Primaria*. 2004; 34(4):192-7.
8. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(6):961-7.
9. Iglesias P, Lázaro J, Velasco G, Díez JJ. Disfunción tiroidea en población laboral hospitalaria. *Rev Clín Esp*. 2010; 210(10):505-8.
10. Ballester LV, Candil SD, Reymunde TI, Escofet FS, Henzi FT, Jaramillo ST, et al. Assessment of dietary habits related to iodine intake and iodine concentration and thyroid dysfunction in a non-preselected population in Spain (the Thyrobus Project). *Endocrinol Nutr*. 2010; 57(9):407-13.
11. Lorenzo Gómez T, Cardelle Pérez F, De Las Heras Liñero E. The high prevalence of thyroid dysfunction in psychiatric inpatients. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2010; 3(1):23-6.
12. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine*. 2010; 38(3):391-6.
13. Orueta JF, García-Álvarez A, García-Goñi M, Paolucci F, Nuño-Solinís R. Prevalence and costs of multimorbidity by deprivation levels in the basque country: a population based study using health administrative databases. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89787.
14. Rojo-Martínez G, Valdés S, Colomo N, Lucena MI, Gaztambide S, Gomis R, et al. Use of Drugs Related to the Treatment of Diabetes Mellitus and Other Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Population. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(11):854-63.
15. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011; 99:39-51.
16. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22(12):1200-35.
17. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: a Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3):923-31.
18. Laporte JR CD. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda Edición. Barcelona: Masson Salvat; 2007.
19. Capellà D Laporte JR. Principios de epidemiología del medicamento - Capítulo 4 [Internet]. [citado 9 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/pem/cap4.asp>

20. Virta LJ, Eskelinen SI. Prevalence of hypothyroidism in Finland, a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(1):73-7.
21. Statistikdatabas för läkemedel [Internet]. [Citado 3 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>
22. Statens Serum Institut - Statistikker. [Citado 3 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.medstat.dk/en>
23. NorPD: Prevalence statistics. [Citado 3 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.norpd.no/Prevalens.aspx>
24. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(1):R17-30.
25. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011; 21(8):821-7.
26. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(1):32-9.
27. Sendón Perez AM (Coordinador). *Proceso Asistencial Integrado Disfunción Tiroidea*. Sevilla: Junta de Andalucía; 2003 [citado 1 de mayo de 2014]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/listado_procesos?perfil=org

ORIGINAL

VIOLENCIA DE PAREJA EN JÓVENES DE 15 A 16 AÑOS
DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Myrian Pichiule Castañeda (1), Ana María Gandarillas Grande (1), Lucía Díez-Gañán (1), Michela Sonego (2) y María Ascensión Ordobás Gavín (1).

(1) Servicio de Epidemiología. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.

(2) Institute for Maternal and Child Health – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico “Burlo Garofolo”. Trieste. Italia

Sin conflicto de intereses

RESUMEN

Fundamentos: La violencia de pareja en jóvenes es un importante problema de salud pública por su magnitud y repercusiones. El objetivo fue estimar su prevalencia según sexo y su asociación con factores socio-demográficos y conductas de riesgo para la salud.

Métodos: Se utilizó el Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J) 2011-2012 en una muestra representativa de estudiantes de 4º curso de la Enseñanza Secundaria Obligatoria (15 a 16 años) de la Comunidad de Madrid. Se preguntó por violencia física (VF) y violencia sexual (VS). Se calculó la prevalencia con intervalos de confianza al 95%(IC95%). La asociación entre violencia física y/o sexual (VFS) y conductas de riesgo para la salud se analizó con la razón de prevalencia (RP IC95%) mediante modelos lineales generalizados con vínculo logarítmico y familia binomial.

Resultados: En 1.713 chicas y 1.664 chicos con pareja la prevalencia de VF fue respectivamente del 2,9% (IC95%:2,0-3,9) y del 4,0% (IC95%:2,9-5,0) ($p < 0,05$), la de VS fue del 5,3% (IC95%:4,1-6,5) y 2,4% (IC95%:1,6-3,2) ($p < 0,001$) y la de VFS 7,1% (IC95%:5,6-8,6) y 5,1% (IC95%:4,0-6,3) ($p < 0,05$). En chicas, en los modelos explicativos, la VFS se asoció con desorden alimentario: RP:1,74 (IC95%:1,14-2,66), conducta sexual de riesgo (CSR): RP:1,67 (IC95%:1,11-2,50), consumo excesivo de alcohol, RP:1,57 (IC95%:1,06-2,34) y mala salud percibida, RP:1,67 (IC95%:1,08-2,57). En chicos, la VFS se asoció con ser extranjero: RP:2,05 (IC95%:1,32-3,18), desorden alimentario: RP:2,79 (IC95%:1,58-4,92), CSR: RP:2,22 (IC95%:1,34-3,66) y consumo de drogas: RP:2,14 (IC95%:1,39-3,28).

Conclusiones: La VFS predomina en chicas y se asocia a diferentes conductas de riesgo según el sexo.

Palabras clave: Violencia. Adolescentes. Prevalencia. Vigilancia epidemiológica. Estilo de vida. Conducta alimentaria. Conductas sexuales. Alcohol. Drogas ilegales. Sistema de Vigilancia de factor de riesgo Conductual.

Correspondencia
Myrian Pichiule Castañeda
C/ San Martín de Porres N.º 6, 1ª planta
28035 Madrid
myrianpc@hotmail.com

ABSTRACT

Young People Dating Violence
Surveillance in Madrid, Spain

Background: Dating violence in young adults is an important public health issue because of its magnitude and impact on health. The goal of this study is to determine the prevalence 12 months before the survey by sex and its association with socio-demographic and health risk behavior.

Methods: Data were drawn from the Non-communicable Disease Risk-Factor Surveillance System in young people (Spanish acronym, SIV-FRENT-J), on a representative sample of students of the fourth-year of secondary education (15 to 16 years) in Madrid Region. The students were asked whether they had ever suffered any physical violence (PV) and/or sexual violence (SV) dating episodes. Prevalence with 95% confidence intervals (CI95%) of the occurrence of such episodes were estimated; generalized linear models with binomial family and logarithmic link were used to estimate the association between physical and/or sexual violence (PSV) and health risk behavior through prevalence ratios (PR, CI95%).

Results: In 1713 dating girls and 1664 dating boys, the prevalence of PV was 2.9% (CI95%:2.0-3.9) and 4.0% (CI95%:2.9-5.0) ($p > 0.05$), SV 5.3% (CI95%:4.1-6.5) and 2.4% (CI95%:1.6-3.2) ($p < 0.001$) and PSV 7.1% (CI95%:5.6-8.6) and 5.1% (CI95%:4.0-6.3) ($p < 0.05$) in that order. In the girls explanatory model, PSV was associated with eating disorders PR:1.74 (CI95%:1.14-2.66), sexual risk behavior (SRB), PR:1.67 (CI95%:1.11-2.50), excessive alcohol consumption, PR:1.57 (CI95%:1.06-2.34) and worse perceived health, PR:1.67 (CI95%:1.08-2.57). In boys, PSV was associated with having been born in a country other than Spain, PR:2.05 (CI95%:1.32-3.18), eating disorders, PR:2.79 (CI95%:1.58-4.92), SRB, PR:2.22 (CI95%:1.34-3.66) and drug consumption, PR:2.14 (CI95%:1.39-3.28).

Conclusion: VFS was higher in girls and was associated to others health risk factors with similar characteristics according to sex.

Keyword: Violence. Adolescent. Prevalence. Epidemiological Surveillance. Lifestyle. Eating behavior. Sexual behavior. Alcohol. Illicit drugs. Behavioral Risk Factor Surveillance System.

INTRODUCCIÓN

La violencia de pareja en jóvenes definida como agresiones psicológicas, físicas y sexuales dentro de relaciones de pareja entre 13 y 19 años por un miembro de pareja heterosexual o del mismo sexo es altamente prevalente¹ y ha emergido como un importante problema de salud pública. Existen diferencias importantes en las relaciones de pareja entre adultos y adolescentes, como la convivencia, la dependencia financiera y el control, que suelen ser más frecuentes en adultos, además los jóvenes tienen falta de experiencia para negociar dentro de sus relaciones de pareja². Asimismo los adolescentes tienen dificultades para reconocer el abuso físico y sexual por parte de su pareja, ya que comportamientos de control y de celos pueden percibirse como signos de amor³. Las jóvenes víctimas de violencia de pareja tienen mayor probabilidad de presentar estos problemas en su vida adulta⁴.

La prevalencia de violencia de pareja puede variar dependiendo de los criterios utilizados y de los países. Sin embargo las investigaciones disponibles muestran que es elevada. El *Youth Risk Behavior Surveillance System* (YRBSS), que analiza datos de 2011 en EEUU, muestra que el 9,3% de chicas y el 9,5% de chicos fueron golpeados, recibieron bofetadas o fueron lastimados físicamente con intención por sus novias o novios y el 11,8% de chicas y el 4,5% de chicos fueron alguna vez forzados a tener relaciones sexuales cuando ellos no querían⁵. En España, en un estudio realizado en 2013 en jóvenes entre 12 y 24 años, se encontró que el 3% de las chicas habían recibido golpes alguna vez y el 6,1% fueron presionadas por sus parejas a actividades de tipo sexual en las que no querían participar⁶. En otras encuestas en las que se pregunta por agresiones sexuales en general se encontró que en Barcelona en 2012 el 2,5% de chicas y el 1,7% de chicos de 4º curso de la Enseñanza Secundaria Obligatoria (ESO) fueron forzados a mantener relaciones sexuales cuando ellos realmente no querían⁷ y en Terrassa en 2010 al encuestar a jóvenes entre 14 y 18 años

el 4,2% de chicas y el 1,5% de chicos declara que fueron forzados a mantener una relación sexual sin penetración⁸.

Los adolescentes expuestos a violencia de pareja sufren consecuencias en su salud mental y física, tanto a corto como a largo plazo. La violencia de pareja se ha asociado con depresión y bajos resultados escolares⁹, con el consumo de drogas, alcohol, tabaco¹⁰⁻¹⁴, con conductas sexuales de riesgo¹⁵⁻¹⁷, con trastornos alimentarios^{10,17,18} e incluso con ideas y tentativas suicidas^{19,20}. En España es necesario investigar la violencia de pareja en jóvenes, tanto en chicas como en chicos.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de violencia de pareja física y/o sexual en la región de Madrid y analizar su asociación con factores sociodemográficos y con las principales conductas y factores de riesgo para la salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, fuente de datos y población de estudio. Estudio transversal de prevalencia que analiza datos procedentes del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J) que se realiza anualmente en una muestra representativa de la población escolarizada de 4º curso de la ESO de la Comunidad de Madrid (CM). Los sujetos incluidos en el estudio fueron los jóvenes escolarizados en 4º de la ESO los cuales fueron encuestados en 2011 y 2012 y que refirieron haber tenido pareja durante los 12 meses anteriores a la encuesta. El tamaño muestral teórico estimado para cada año fue de 2.000 jóvenes. A este tamaño muestral le correspondía un error de muestreo absoluto de 2,2%, bajo el supuesto de muestreo aleatorio simple, para una prevalencia del 50% y un nivel de confianza del 95%. El muestreo se hizo por conglomerados bietápico con estratificación de unidades en primera etapa (centros escolares). La asignación muestral en cada estrato fue proporcional al número de alumnos de 15

y 16 años matriculados. Los criterios de estratificación fueron la zona geográfica (Madrid y resto de municipios) y la titularidad de los centros escolares (públicos y concertados/privados). La selección de las unidades en la segunda etapa fue constante y aleatoria, muestreando dos aulas por centro escolar. La entrevista se basó en un cuestionario autoadministrado en el aula cuya duración media de cumplimentación fue de 45 minutos, siendo la participación de los alumnos voluntaria y anónima^{21,22}. A partir de 2011, tomando como modelo el YRBSS, se incluyó un módulo para la vigilancia de la violencia de pareja física (VF) y sexual (VS), dirigido a jóvenes de ambos sexos. En 2011 y 2012 la información se obtuvo de 92 centros escolares y 178 aulas. La tasa de respuesta global (colegios y estudiantes) fue del 82,1%. Inicialmente se obtuvo información de 4.098 sujetos. La tasa de respuesta a la pregunta de VF fue del 96,8% y a la pregunta de VS de 96,5% y a alguna de las dos preguntas 97,8%. Se excluyó a 91 (2,2%) sujetos que no respondieron a ninguna de las dos preguntas sobre violencia de pareja y a 630 (15,4%) sujetos que no tuvieron pareja durante el último año, por lo que el número de sujetos incluidos en nuestro estudio fue de 3.377 (82,4%).

Mediciones. La violencia de pareja se estudió a través de dos preguntas: En los últimos 12 meses ¿alguna vez el chico o la chica con el/la que estás o estabas saliendo te dio una bofetada, patadas o te lastimó físicamente de alguna manera? y ¿alguna vez el chico o la chica con el/la que estás o estabas saliendo te impuso conductas de tipo sexual que tú rechazabas? Se consideró que un/una joven fue víctima de violencia física y/o sexual (VFS) cuando respondió sí a cualquiera de las dos preguntas. Sólo cuando los jóvenes respondieron sí a las preguntas de violencia de pareja tenían la opción de identificar el sexo del agresor (sí, el chico con el que estoy o estaba saliendo o sí, la chica con la que estoy o estaba saliendo)

Las variables sociodemográficas estudiadas fueron edad, sexo, país de nacimiento (España o fuera de España), convivencia con ambos padres, el máximo nivel de estudios alcanzado por estos (universitarios, secundarios o primarios/menos de primarios) y su situación laboral (si trabajaban o no).

Las conductas y factores de riesgo para la salud analizados fueron: resultado escolar: promedio-alto (cuando respondieron que se encontraban entre los que sacaban las mejores notas, en el grupo medio-alto o en el grupo medio) y bajo (cuando respondieron que se encontraban en el grupo medio bajo o entre los que sacaban peores notas). Se clasificó a los sujetos según presentaran o no sobrepeso u obesidad siguiendo los criterios de Cole a partir del peso y la talla autoreferidos²³. Percepción de la imagen corporal según percibieran o no estar algo delgados o muy delgados. Desorden alimentario si en los últimos 12 meses presentó alguno de los comportamientos alimentarios para perder peso o controlar la figura: estar sin comer 24 horas o más, vómitos provocados o uso de laxantes, diuréticos o píldoras adelgazantes.

Conducta sexual de riesgo (CSR), basándonos en los hallazgos de algunos autores que estudiaron las conductas sexuales de riesgo^{12,15,17}. Se construyó un indicador de presencia de alguno de los siguientes criterios: haber tenido relaciones sexuales antes de los 15 años, no haber usado preservativo en la última relación sexual o haber tenido más de tres parejas sexuales en los últimos 6 meses.

Se consideró consumo de tabaco cualquier consumo ocasional o diario independientemente de la cantidad.

El consumo de alcohol se categorizó en: “no bebedores” (no consumieron alcohol en los últimos 30 días), “bebedores sin consumo excesivo en una misma ocasión” (consumieron ≥ 1 bebida durante los últimos 30 días, pero que no realizaban un consumo excesivo de alcohol en una misma ocasión) y “bebedores

con consumo excesivo en una misma ocasión” (consumieron 6 o más unidades de alcohol en una misma ocasión: *binge drinking*). Consumo de drogas según hubieran consumido en los últimos 12 meses alguna de las siguientes sustancias: tranquilizantes, marihuana, cocaína, heroína, anfetaminas, éxtasis, alucinógenos o sustancias volátiles.

Para la salud percibida las respuestas se agruparon en dos categorías, buena/muy buena o regular/mala/muy mala.

Análisis estadístico. Se estimó la prevalencia de VF, VS y VFS en los últimos 12 meses anteriores a la encuesta y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) ajustando por el efecto de diseño muestral. Mediante modelos lineales generalizados con vínculo logarítmico y familia binomial se calcularon las razones de prevalencia (RP) crudas para el total de los jóvenes y según sexo y ajustadas por todas las variables estudiadas. Finalmente se construyeron modelos explicativos de VFS para el total de jóvenes y según sexo. Partiendo de un modelo saturado que

incluía variables de interés y las que se asociaron a VFS con una $p \leq 0,20$, se fueron eliminando progresivamente las variables que no contribuían significativamente al modelo hasta obtener un modelo final.

Se utilizaron los módulos *Survey Data* y “glm” de STATA versión 10 (StataCorp., College Station, 2007) considerando en las comparaciones estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0,05.

RESULTADOS

Se analizó la información de 3.377 jóvenes con pareja en el último año. Las características sociodemográficas de los sujetos según sexo se presentan en la **tabla 1**. El test de significación estadística de comparación de proporciones indica que las características de chicas y chicos fueron similares.

La prevalencia de violencia 12 meses antes de la encuesta según sexo se presenta en la **tabla 2**, la prevalencia de VS y VFS fue significativa-

Tabla 1
Características sociodemográficas de los jóvenes con pareja en el último año según sexo

Variables		Chicas		Chicos		Total	
		n	%	n	%	n	%
General		1.713	50,7	1.664	49,3	3.377	100
Edad	15 años	626	36,7	572	34,7	1.198	35,7
	16 años	713	41,8	670	40,7	1.383	41,2
	≥17 años	367	21,5	406	24,6	773	23,1
País de nacimiento	España	1.357	79,4	1.364	82,3	2.721	80,8
	Otro	353	20,6	294	17,7	647	19,2
Convivencia con ambos padres	Sí	1.365	79,8	1.336	80,4	2.701	80,1
	No	345	20,2	325	19,6	670	19,9
Trabaja el padre	Sí	1.422	86,1	1.437	88,7	2.859	87,4
	No	230	13,9	184	11,3	414	12,6
Trabaja la madre	Sí	1.218	71,6	1.182	71,6	2.400	71,6
	No	484	28,4	468	28,4	952	28,4
Estudios del padre	Universitarios	504	33,3	542	36,8	1.046	35,0
	Secundarios	479	31,6	473	32,1	952	31,9
	Primarios o menos	531	35,1	457	31,1	988	33,1
Estudios de la madre	Universitarios	541	33,9	550	36,2	1.091	35,0
	Secundarios	514	32,2	509	33,5	1.023	32,8
	Primarios o menos	541	33,9	460	30,3	1.001	32,1

Tabla 2
Prevalencia de violencia de pareja física (VF), sexual (VS) y físico-sexual (VFS) según sexo

Tipo de violencia	Chicas				Chicos				P*	Total			
	n	C	%	IC95%	n	C	%	IC95%		n	C	%	IC95%
VF	1.672	49	2,9	2,0-3,9	1.638	65	4,0	2,9-5,0	0,1454	3.310	114	3,4	2,8-4,1
VS	1.678	89	5,3	4,1-6,5	1.638	39	2,4	1,6-3,2	0,0001	3.316	128	3,9	3,1-4,6
VFS	1.713	122	7,1	5,6-8,6	1.664	85	5,1	4,0-6,3	0,0329	3.377	207	6,1	5,2-7,1

*Test de comparación de los tipos de violencia según sexo. n: Sujetos analizados C: víctimas de violencia

mente mayor en chicas. Se identificaron 207 casos de VFS de los cuales el 4,8% ocurrieron entre parejas del mismo sexo.

La prevalencia de VFS según las características sociodemográficas, conductas y factores de riesgo para la salud se muestran en las tablas 3 y 4. En chicas la prevalencia de VFS fue signifi-

cativamente mayor entre aquellas con: desorden alimentario 12,9% (IC95%:8,9-16,8), CSR 12,5% (IC95%:8,2-16,9), consumo de tabaco 10,1% (IC95%:7,0-13,2), consumo no excesivo de alcohol 7,8% (IC95%:5,1-10,5) y consumo excesivo 9,0% (IC95%:6,7-11,3), consumo de drogas 10,4% (IC95%:6,9-14,0) y con mala salud percibida 12,4% (IC95%:7,4-17,5). En

Tabla 3
Prevalencia de VFS según las características sociodemográficas

Características Sociodemográficas	Chicas				Chicos				Total			
	n	C	%	IC95%	n	C	%	IC95%	n	C	%	IC95%
Total	1.713	122	7,1	5,6-8,6	1.664	85	5,1	4,0-6,3	3.377	207	6,1	5,2-7,1
Edad												
15	626	48	7,7	5,3-10,0	572	21	3,7	2,1-5,2	1.198	69	5,8	4,3-7,2
16	713	50	7,0	5,2-8,8	670	32	4,8	3,0-6,5	1.383	82	5,9	4,6-7,2
>=17	367	24	6,5	3,8-9,3	406	31	7,6	5,3-10,0	773	55	7,1	5,1-9,1
País nacimiento												
España	1.357	91	6,7	5,2-8,2	1.364	56	4,1	3,1-5,1	2.721	147	5,4	4,5-6,3
Otro país	353	30	8,5	5,3-11,7	294	28	9,5	6,2-12,8	647	58	9,0	6,8-11,1
Convivencia con los dos padres												
Sí	1.365	90	6,6	5,0-8,2	1.336	70	5,2	4,0-6,5	2.701	160	5,9	4,9-7,0
No	345	32	9,3	5,9-12,6	325	15	4,6	2,1-7,1	670	47	7,0	4,8-9,2
Trabaja el padre												
Sí	1.422	98	6,9	5,4-8,4	1.437	72	5,0	3,8-6,2	2.859	170	5,9	5,0-6,9
No	230	19	8,3	4,3-12,2	184	9	4,9	1,8-7,9	414	28	6,7	4,1-9,4
Trabaja la madre												
Sí	1.218	86	7,1	5,4-8,7	1.182	51	4,3	3,1-5,5	2.400	137	5,7	4,8-6,7
No	484	34	7,0	4,6-9,5	468	34	7,3	4,6-9,9	952	68	7,1	5,2-9,1
Estudios del padre												
Universitarios	504	39	7,7	5,1-10,4	542	26	4,8	2,9-6,7	1.046	65	6,2	4,6-7,8
Secundarios	479	34	7,1	4,5-9,7	473	23	4,9	2,7-7,0	952	57	6,0	4,3-7,7
Primarios o menos	531	37	7,0	4,5-9,4	457	27	5,9	3,7-8,1	988	64	6,5	4,7-8,3
Estudios de la madre												
Universitarios	541	38	7,0	4,4-9,6	550	29	5,3	3,4-7,2	1.091	67	6,1	4,6-7,7
Secundarios	514	39	7,6	5,0-10,2	509	23	4,5	2,8-6,3	1.023	62	6,1	4,5-7,6
Primarios o menos	541	38	7,0	4,7-9,3	460	26	5,7	3,6-7,7	1.001	64	6,4	4,8-8,0

n: Sujetos analizados C: víctimas de violencia

Tabla 4
Prevalencia de VFS según las conductas y factores de riesgo para la salud

FR	Chicas				Chicos				Total			
	n	C	%	IC95%	n	C	%	IC95%	n	C	%	IC95%
Resultado escolar												
Promedio/alto	1.379	91	6,6	4,9-8,3)	1.240	53	4,3	3,0-5,5	2.619	144	5,5	4,5-6,5
Bajo	331	31	9,4	5,9-12,8)	418	31	7,4	4,8-10,0	749	62	8,3	6,0-10,5
Sobrepeso/Obesidad IMC												
No	1.480	111	7,5	5,8-9,2	1.289	69	5,4	4,0-6,7	2.769	180	6,5	5,4-7,6
Sí	167	10	6,0	2,5-9,5	314	11	3,5	1,4-5,6	481	21	4,4	2,6-6,1
Delgadez percibida												
No	1.518	104	6,9	5,2-8,5	1.296	61	4,7	3,5-5,9	2.814	165	5,9	4,8-6,9
Sí	190	18	9,5	5,6-13,3	354	23	6,5	3,8-9,2	544	41	7,5	5,4-9,7
Desorden alimentario												
No	1.402	83	5,9	4,4-7,4	1.573	72	4,6	3,4-5,7	2.975	155	5,2	4,3-6,1
Sí	303	39	12,9	8,9-16,8	79	12	15,2	7,7-23,3	382	51	13,4	9,7-17,0
Conducta sexual de riesgo												
No	1.446	88	6,1	4,5-7,6	1.323	46	3,5	2,5-4,4	2.769	134	4,8	4,0-5,7
Sí	255	32	12,5	8,2-16,9	327	38	11,6	7,5-15,7	581	70	12,0	9,2-14,8
Consumo actual de tabaco												
No	1.185	67	5,7	4,0-7,3	1.241	52	4,2	3,1-5,3	2.426	119	4,9	4,0-5,8
Sí	525	53	10,1	7,0-13,2	420	33	7,9	5,2-10,5	945	86	9,1	7,0-11,2
Consumo de alcohol												
No bebedor	630	31	4,9	3,2-6,6	698	21	3,0	1,5-4,5	1.328	52	3,9	2,8-5,0
Bebedor sin consumo excesivo	513	40	7,8	5,1-10,5	430	26	6,0	3,8-8,3	943	66	7,0	5,3-8,7
Bebedor con consumo excesivo	566	51	9,0	6,7-11,3	529	37	7,0	4,8-9,2	1.095	88	8,0	6,4-9,7
Consumo de drogas												
Nunca/alguna vez	1.404	91	6,5	4,9-8,0	1.272	48	3,8	2,7-4,8	2.676	139	5,2	4,3-6,1
En los últimos 12 meses	278	29	10,4	6,9-14,0	353	36	10,2	6,6-13,8	631	65	10,3	7,5-13,1
Salud percibida												
Buena/Muy Buena	1.509	96	6,4	4,9-7,8	1.539	73	4,7	3,6-5,9	3.048	169	5,5	4,6-6,5
No Buena	201	25	12,4	7,4-17,5	122	12	9,8	5,2-14,4	323	37	11,5	8,0-15,0

n: Sujetos analizados C: víctimas de violencia

chicos la VFS fue más alta con diferencias significativas en: ≥ 17 años 7,6% (IC95%:5,3-10,0), nacidos fuera de España 9,5% (IC95%:6,2-12,8), con madres sin trabajo 7,3% (IC95%:4,6-9,9), con bajos resultados escolares 7,4% (IC95%:4,8-10,0), desorden alimentario 15,2% (IC95%:7,7-23,3), CSR 11,6% (IC95%:7,5-15,7), consumo de tabaco 7,9% (IC95%:5,2-10,5), consumo no excesivo de alcohol 6,0% (IC95%:3,8-8,3) y consumo excesivo 7,0% (IC95%:4,8-9,2), consumo de drogas 10,2% (IC95%:6,6-13,8), y entre aquellos con mala salud percibida 9,8% (IC95%:5,2-14,4). En el total de los jóvenes se encontró una preva-

lencia significativamente más alta de VFS en chicas 7,1% (IC95%:5,6-8,6), en mayores de 17 años 7,1% (IC95%:5,1-9,1), con bajos resultados escolares 8,3% (IC95%:6,0-10,5), desorden alimentario 13,4% (IC95%:9,7-17,0), CSR 12,0% (IC95%:9,2-14,8), consumo de tabaco 9,1% (IC95%:7,0-11,2), consumo no excesivo de alcohol 7,0% (IC95%:5,3-8,7) y consumo excesivo 8,0% (IC95%:6,4-9,7), consumo de drogas 10,3% (IC95%:7,5-13,1) y con mala salud percibida 11,5% (IC95%:8,0-15,0).

En la **tabla 5** se presentan las RP crudas y ajustadas por todas las variables estudiadas. La

Tabla 5
Razón de prevalencia de VFS según características sociodemográficas y conductas y factores de riesgo para la salud

	Chicas		Chicos		Total	
	RPc (IC95%)	RPa(IC95%) (n=1.372)	RPc(IC95%)	RPa(IC95%) (n=1.319)	RPc(IC95%)	RPa(IC95%) (n=2.691)
Características Sociodemográficas						
Edad						
16 ^a	0,91 (0,66-1,26)	0,82 (0,58-1,17)	1,30 (0,76-2,21)	1,17 (0,64-2,12)	1,03 (0,76-1,39)	0,93(0,68-1,29)
>=17 ^a	0,85 (0,51-1,44)	0,56 (0,30-1,04)‡	2,08 (1,24-3,49)**	1,29 (0,70-2,38)	1,24 (0,85-1,79)	0,81 (0,53-1,24)
Extranjero ^b	1,27 (0,86-1,87)	1,09 (0,64-1,86)	2,32 (1,57-3,44)**	2,71 (1,64-4,49)**	1,66 (1,27-2,17)**	1,58 (1,08-2,33)*
No Conviven con ambos padres ^c	1,41 (0,93-2,12)†	1,16 (0,69-1,95)	0,88 (0,49-1,60)	0,57 (0,27-1,18)†	1,18 (0,83-1,69)	0,91 (0,62-1,34)
Padre no trabaja ^d	1,20 (0,73-1,98)	1,21 (0,65-2,27)	0,98 (0,51-1,87)	0,56 (0,22-1,46)	1,14 (0,75-1,72)	0,96 (0,55-1,65)
Madre no trabaja ^d	0,99 (0,69-1,43)	1,11 (0,72-1,71)	1,68 (1,07-2,65)*	1,81 (1,01-3,24)*	1,25 (0,94-1,66)†	1,32 (0,96-1,83)‡
Estudios del padre						
Secundarios ^e	0,92 (0,58-1,46)	0,90 (0,54-1,49)	1,01 (0,57-1,79)	0,77 (0,43-1,37)	0,96 (0,66-1,40)	0,85 (0,57-1,26)
Primaria o menos ^e	0,90 (0,56-1,44)	0,64 (0,35-1,17)†	1,23 (0,71-2,15)	1,01 (0,53-1,93)	1,04 (0,71-1,53)	0,78 (0,49-1,23)
Estudios de la madre						
Secundarios ^e	1,08 (0,64-1,81)	0,99 (0,57-1,73)	0,86 (0,50-1,46)	0,78 (0,39-1,56)	0,99 (0,69-1,41)	0,90 (0,60-1,35)
Primarios o menos ^e	1,00 (0,63-1,60)	1,13 (0,62-2,05)	1,07 (0,67-1,71)	0,89 (0,44-1,80)	1,04 (0,75-1,45)	1,03 (0,65-1,64)
Conductas y factores de riesgo para la salud						
Bajo Resultado escolar ^f	1,42 (0,91-2,21)†	1,25 (0,78-2,03)	1,74 (1,11-2,72)*	1,19 (0,69-2,06)	1,51 (1,10-2,06)*	1,26 (0,89-1,80)†
Sobrepeso/Obesidad IMC ^f	0,80 (0,44-1,47)	0,76 (0,37-1,55)	0,65 (0,33-1,29)	0,51 (0,21-1,20)†	0,67 (0,44-1,02)‡	0,63 (0,37-1,07)‡
Delgadez percibida ^f	1,38 (0,87-2,19)‡	1,23 (0,68-2,21)	1,38 (0,85-2,25)‡	1,34 (0,75-2,38)	1,29 (0,94-1,76)‡	1,33 (0,92-1,93)†
Desorden alimentario ^f	2,17 (1,48-3,20)**	1,73 (1,12-2,70)*	3,31 (1,82-6,07)**	3,19 (1,63-6,24)**	2,56 (1,86-3,52)**	1,87 (1,25-2,80)**
Conducta sexual de riesgo ^f	2,06 (1,36-3,12)*	1,51 (0,95-2,42)‡	3,34 (2,14-5,21)**	2,04 (1,25-3,33)**	2,49 (1,88-3,29)**	1,72 (1,27-2,34)**
Consumo actual de tabaco ^f	1,79 (1,18-2,70)*	1,45 (0,88-2,41)†	1,88 (1,26-2,80)*	1,20(0,72-1,98)	1,86 (1,40-2,45)**	1,30 (0,89-1,89)‡
Bebedor sin consumo excesivo ^g	1,58 (1,04-2,40)*	1,29 (0,83-2,00)	2,01 (1,09-3,71)*	2,03 (0,95-4,33)†	1,79 (1,27-2,52)*	1,52 (1,06-2,20)*
Bebedor con consumo excesivo ^g	1,83 (1,27-2,64)*	1,28 (0,80-2,04)	2,32 (1,29-4,18)*	1,41 (0,73-2,72)	2,05 (1,47-2,86)**	1,38 (0,91-2,09)‡
Consumo de droga ^f	1,61 (1,10-2,36)*	1,09 (0,59-2,00)	2,70 (1,73-4,23)**	1,87 (1,07-3,27)*	1,98 (1,46-2,69)**	1,40 (0,93-2,13)†
Mala salud percibida ^f	1,96 (1,28-2,99)*	1,57 (0,90-2,72)†	2,07 (1,24-3,47)*	1,30 (0,60-2,83)	2,05 (1,49-2,87)**	1,48 (0,99-2,29)‡

IC95%: Intervalo de confianza al 95%. RPc: Razón de prevalencia cruda. RPa: Razón de prevalencia ajustada por todas las variables de la tabla. Categoría de referencia (RPc=1; RPa=1): ^a15 años, ^bnacido en España, ^cconvive con ambos padres, ^dtrabajan, ^euniversitarios, ^fno, ^gno bebedores. †p<0,20; ‡p<0,10; *p<0,05; **p<0,01

Tabla 6
Modelo Explicativo de VFS

	Chicas (Modelo A) (n=1.675)	Chicos (Modelo B) (n=1.564)	Total (Modelo C) (n=3.212)
Características sociodemográficas			
Chicas ^a			1,26 (0,91-1,74) [†]
Edad			
16 ^b	0,87 (0,64-1,18)	1,13 (0,67-1,90)	0,94 (0,70-1,26)
>=17 ^b	0,65 (0,38-1,10) [†]	1,19 (0,72-1,99)	0,86 (0,59-1,25)
Extranjero ^c	1,15 (0,78-1,69)	2,05 (1,32-3,18) [†]	1,46 (1,10-1,95) [*]
Madre no trabaja ^d		1,67 (1,00-2,80) [‡]	
Conductas y factores de riesgo para la salud			
Delgadez percibida ^e	1,55 (0,93-2,57) [‡]	1,39 (0,81-2,36)	1,45 (1,04-2,02) [*]
Desorden alimentario ^e	1,74 (1,14-2,66) [*]	2,79 (1,58-4,92) ^{**}	1,87 (1,28-2,73) ^{**}
Conducta sexual de riesgo ^e	1,67 (1,11-2,50) [*]	2,22 (1,34-3,66) ^{**}	1,85 (1,40-2,45) ^{**}
Bebedor sin consumo excesivo ^f	1,45 (0,95-2,20) [‡]		1,47 (1,03-2,11) [*]
Bebedor con consumo excesivo ^f	1,57 (1,06-2,34) [*]		1,39 (0,94-2,05) [‡]
Consumo de droga ^e		2,14 (1,39-3,28) ^{**}	1,49 (1,09-2,03) [*]
Mala salud percibida ^e	1,67 (1,08-2,57) [*]		1,52 (1,09-2,11) [*]

Categoría de referencia (RP=1): ^achicos, ^b15 años, ^cnacido en España, ^dmadres que trabajan, ^eno, ^fno bebedores. [†]p<0,20; [‡]p<0,10; ^{*}p<0,05; ^{**}p<0,01.

RP cruda de VFS de las chicas respecto a los chicos fue 1,39 (IC95%:1,03-1,89) y la RP ajustada por todas las variables de la tabla fue de 1,23 (IC95%:0,85-1,79) (información no mostrada en la tabla 4). En la **tabla 6** se presentan los tres modelos explicativo de VFS. En el modelo A, realizado en chicas, encontramos que al ajustar por edad, país de nacimiento y delgadez percibida, la VFS se asoció con desorden alimentario (RP:1,74; IC95%:1,14-2,66), CSR (RP:1,67; IC95%:1,11-2,50), consumo de alcohol (RP:1,57; IC95%:1,06-2,34 en aquellas con consumo excesivo) y mala salud percibida (RP:1,67; IC95%:1,08-2,57). En el modelo B, en chicos, encontramos que al ajustar por edad, situación laboral de la madre y delgadez percibida la VFS se asocio con haber nacido fuera de España (RP:2,05; IC95%:1,32-3,18), desorden alimentario (RP:2,79; IC95%:1,58-4,92), CSR (RP:2,22; IC95%:1,34-3,66) y consumo de drogas (RP:2,14; IC95%:1,39-3,28). En el modelo C, para todos los jóvenes, encontramos que al ajustar por sexo y edad la VFS se asoció con haber nacido fuera de España

(RP:1,46; IC95%:1,10-1,95), delgadez percibida (RP:1,45; IC95%:1,04-2,02), desorden alimentario (RP:1,87; IC95%:1,28-2,73), CSR (RP:1,85; IC95%:1,40-2,45), consumo de alcohol (RP:1,47; IC95%:1,03-2,11 en aquellos sin consumo excesivo), consumo de drogas (RP:1,49; IC95%:1,09-2,03) y con mala salud percibida (RP:1,52; IC95%:1,09-2,11).

DISCUSIÓN

La prevalencia de la VFS de pareja sufrida en jóvenes escolarizados de la Comunidad de Madrid muestra un predominio en las mujeres a expensas de la VS, mientras que la VF se da con una prevalencia similar en ambos sexos. Son varios los factores tanto sociodemográficos como hábitos de salud relacionados con la VFS, destacando por su mayor magnitud los desórdenes alimentarios y la conducta sexual de riesgo.

Los porcentajes de violencia física que encontramos en chicas son similares a los descritos en otro estudio realizado en Espa-

ña que utiliza criterios similares⁶. Sin embargo, al utilizar otros instrumentos y ampliar el espacio temporal, estudios realizados en la Comunidad de Madrid encuentran porcentajes de violencia física más altos. Muñoz-Rivas utilizando la escala modificada de *Conflict Tactics Scales* (CTS) encuentra un porcentaje de violencia física de 37,4% en chicas y 31,3% en chicos con edades entre 16 y 20 años²⁴ y de 30,4% y 32,2% en jóvenes universitarios²⁵. En otro estudio realizado en Salamanca en jóvenes de entre 15 y 19 años el porcentaje de víctimas de violencia física fue de 17,5% en chicas y 26,3% en chicos²⁶.

En las comparaciones con estudios realizados fuera de nuestro país los porcentajes de violencia física de nuestro estudio son menores a los que describen los YRBSS⁵. En Canadá, utilizando una versión modificada del CTS, la prevalencia de violencia física en los últimos 5 años fue de 6,5% en chicas y 5,8% en chicos²⁷. En Tanzania y Sudáfrica donde utilizan la versión modificada del CTS-2, al estudiar a una población escolarizada de 10-18 años hallan porcentajes más altos de victimización y perpetración de violencia de pareja en chicos²⁸.

En nuestro estudio encontramos porcentajes similares de violencia física en chicos y chicas, lo que podría explicarse debido a que existe un elevado porcentaje de agresiones mutuas en las relaciones de pareja en jóvenes². Y aunque la frecuencia de la violencia sea similar, diversas investigaciones sugieren que tanto la frecuencia de las agresiones, su gravedad y las consecuencias de las mismas son mayores en chicas que en chicos^{24,26}. Cuando se estudian las motivaciones para usar la violencia, tras la cólera que suele ser la principal motivación en chicas y chicos², las agresiones de las chicas ocurren en respuesta de la agresión recibida²⁴, mientras que en los chicos una de las motivaciones para usar la violencia es la necesidad de ejercer el control².

En cuanto a la violencia sexual, al igual que otros estudios, los porcentajes más altos los hallamos en chicas y son similares a lo descrito por Díaz-Aguado^{6,29}. En otras encuestas también se describen porcentajes superiores de violencia sexual en chicas^{5,7,8}.

Al igual que otros investigadores, con la finalidad de analizar la asociación entre violencia de pareja y las características socio-demográficas y conductas de riesgo para la salud agrupamos ambos tipos de violencia (VFS)¹⁹. Jackson explica que existen algunos estudios en que utilizando el CTS encuentran mayores porcentajes de violencia física hacia chicos, sin embargo en estas encuestas no se tienen en cuenta la violencia sexual y la psicológica, que suelen ser más altas en chicas. En nuestro estudio la prevalencia de VFS fue superior en chicas comparado con la prevalencia en chicos, al igual que en otros como el de Ackard que encuentra un prevalencia de 8,6% en chicas y 6% en chicos¹⁸. Al analizar la prevalencia de violencia física y sexual en las relaciones de pareja en jóvenes es importante tener en cuenta las características peculiares de las relaciones a estas edades, en las que las dinámicas de poder son distintas, se encuentran aún en desarrollo las habilidades sociales y existe una gran influencia del grupo de amigos.

En cuanto a las características sociodemográficas para el total de jóvenes, encontramos asociación significativa entre VFS y haber nacido fuera de España; sin embargo, en el grupo de chicas no se encontró esta asociación, en ellas la VFS no se asoció a ninguna de las características sociodemográficas estudiadas. En los chicos la asociación entre VFS y la situación laboral de la madre es difícil de interpretar puesto que en este grupo se incluyen las amas de casa, las pensionistas y las que están en paro.

Al estudiar las conductas asociadas a violencia de pareja tanto en chicas como en chicos encontramos una fuerte asociación entre

violencia y desórdenes alimentarios, lo que concuerda con los hallazgos de distintos estudios^{10,17,18,30}. Hay otros estudios que describen asociación entre abuso sexual infantil y subsecuentes desórdenes alimentarios. Fischer encuentra que el contacto sexual no deseado se encuentra significativamente asociado con desórdenes alimentarios y este efecto persiste al ajustarlo por el abuso producido en la infancia³¹. Los desórdenes de la conducta alimentaria pueden constituir un intento de las víctimas de violencia de castigarse por el abuso, con el objetivo de disminuir las emociones desagradables conectadas con el abuso o con la finalidad de prevenir un posible abuso haciéndose a ellas poco atractivas¹⁸. Esta asociación entre VFS y desórdenes alimentarios se ha descrito de manera independiente tanto en chicas como en chicos^{16,32}.

Al igual que en nuestro estudio existen otras investigaciones que han encontrado asociación entre la violencia de pareja en los últimos 12 meses y conductas sexuales de riesgo, como tener menor edad cuando se tienen relaciones sexuales, tener un elevado número de parejas sexuales y una menor probabilidad de utilizar condón en la última relación sexual^{12,15-17}.

La evidencia sugiere que la edad de inicio de las relaciones sexuales está disminuyendo tanto en la Comunidad de Madrid como en otros países industrializados^{22,33,34}, la edad temprana de inicio de relaciones sexuales no solo puede incrementar el riesgo de embarazos no deseados sino también las infecciones de transmisión sexual. Aunque el porcentaje de jóvenes que utilizaron condón en la última relación sexual es elevada en la Comunidad de Madrid, este porcentaje ha presentado un descenso especialmente en chicas si lo comparamos con lo que ocurría hace diez años^{22,33}. Esta tendencia descendente también se aprecia en otras encuestas^{7,8}. Decker encontró asociación entre violencia de pareja física y sexual y mayor probabilidad de ser diagnosticado de

infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por virus de la inmunodeficiencia humana³⁵.

Se encontró asociación independiente entre violencia de pareja y consumo de alcohol, drogas y tabaco, tanto en chicas como en chicos. Sin embargo en los modelos explicativos la violencia se asoció con el consumo de alcohol en chicas y con el consumo de drogas en chicos. El consumo de estas sustancias puede desencadenar el episodio de violencia¹⁴. Asimismo la violencia y los factores de riesgo como consumo de sustancias y comportamientos sexuales de riesgo actúan de manera bidireccional^{11,20}.

El consumo frecuente y excesivo de alcohol se asocia con consecuencias adversas en la salud física, social y psicológica incluida violencia y relaciones sexuales no protegidas³⁶. Existen diversos estudios que encuentran asociación entre agresiones físicas y sexuales y consumo frecuente y excesivo de alcohol, incluso encuentran una relación dosis respuesta entre consumo excesivo de alcohol y otras conductas de riesgo^{12-14,37}.

La droga ilegal que más frecuentemente consumieron los jóvenes en la Comunidad de Madrid fue la marihuana. El consumo de cannabis alguna vez en la vida así como en los últimos 30 días en jóvenes españoles de 15 años es mayor si lo comparamos con la media a nivel europeo³⁸. El consumo de esta sustancia se ha relacionado con externalización de problemas incluidos la exposición a riesgos y agresiones. La asociación entre experimentar violencia de pareja y consumo de drogas ha sido descrita en distintos estudios^{9,11,13,18}. Es posible que estos jóvenes adopten estas conductas de riesgo como una forma temporal de escapar de los aspectos estresantes de la violencia. Los jóvenes que se involucran en conductas de riesgo podrían tender a asociarse con iguales con las mismas conductas¹⁴.

La salud autorreportada es un indicador subjetivo de salud general. En adolescentes la salud percibida se asocia de manera independiente con indicadores médicos, sociales y personales³⁹. La mala salud autopercibida se asoció con violencia de manera independiente en chicas y chicos y en los modelos explicativos esta asociación persiste en chicas. La violencia de pareja tiene un impacto negativo en la salud física y mental. Esto también es un indicador de que la actitud de las chicas frente a la violencia es distinta a la de los chicos, con independencia de la frecuencia de las agresiones, el grado de terror o el riesgo a una lesión física es más alto en chicas.

Algunas de las limitaciones del estudio han sido que la consideración de joven con pareja se realizó por exclusión, cuando el joven respondió que no había salido con nadie en los últimos 12 meses y se dejó que decidiese lo que considera salir con algún chico o chica, lo que finalmente consideramos tener pareja. Tampoco fue posible excluir del análisis las relaciones de pareja del mismo sexo, puesto que sólo se tuvo información del sexo de la pareja cuando el joven o la joven refirió ser víctima de algún tipo de violencia, en caso de que no fueran víctimas de violencia no se especificó el tipo de relación. Así del total de casos de VFS en jóvenes las que ocurren entre personas del mismo sexo representan un porcentaje menor, puesto que a nivel poblacional, este tipo de relaciones son menos frecuentes.

El problema se estudia en el marco de un sistema de vigilancia que abarca gran número de comportamientos relacionados con la salud, por lo que al ser el espacio limitado necesariamente debe basarse en pocas preguntas. Por la dificultad del tema no se ha estudiado la violencia psicológica, difícil de abordar fuera de una encuesta específica. Tampoco se han podido estudiar otros comportamientos de victimización, frecuencia y gravedad de la violencia. La comparación

de los resultados debe hacerse con cautela y con estudios similares y puesto que el estudio parte de una encuesta transversal solo es posible encontrar asociaciones y no una relación causal.

Para vigilar las conductas de riesgo para la salud en adolescentes, es necesario obtener información autorreferida, cuya calidad puede verse comprometida por problemas de fiabilidad y validez. Estudios llevados a cabo en sistemas de información similares han obtenido una buena reproducibilidad para las preguntas de la esfera de violencia a diferencia de otras como el control de peso que muestran una menor repetibilidad^{40,41}. En cuanto a la validez de preguntas relacionadas con violencia en jóvenes, dada la escasez de investigaciones sobre el tema y la dificultad de verificar esta información por métodos objetivos teniendo en cuenta aspectos éticos y costoefectivos, al revisar la evidencia científica se han descrito dos tipos de factores que pueden afectar a la validez: cognitivos y del entorno⁴². En orden a controlar estos factores, en la elaboración de las preguntas se tuvo muy en cuenta su fácil interpretación. En cuanto a los factores externos, tanto la privacidad como el anonimato estuvieron garantizados en este estudio, por lo que pensamos que este tipo de validez no estará seriamente comprometida. Sería deseable realizar estudios de validación de este sistema de vigilancia en jóvenes tal como se ha realizado en adultos⁴³.

En conclusión, alrededor de un 6% de jóvenes sufren VFS, sobre todo las mujeres a causa de la violencia sexual. La prevalencia tanto en chicas como en chicos es menor a la que se describe en otras regiones según estudios con metodología similar. La vigilancia de violencia de pareja mediante el SIVFRENT-J permite aproximarse a la magnitud del problema y al ser un sistema anual y utilizar las mismas preguntas podría permitir monitorizar su evolución y generar información básica para planificar y evaluar

intervenciones precoces en este colectivo con objeto de reducir las tasas de violencia. De los resultados de este estudio se desprende la necesidad de potenciar y reforzar la educación sexual en jóvenes, integrando la educación frente a la violencia de pareja en el marco general de trabajo de otros comportamientos de riesgo para la salud, con los que está asociada.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Belén Zorrilla, Iñaki Galán, Marisa Pires, Luisa Lasheras, Ana Anes y Jesús Sánchez por la colaboración en la elaboración de las preguntas de violencia de pareja incluidas en el sistema de vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cutter-Wilson E, Richmond T. Understanding teen dating violence: practical screening and intervention strategies for pediatric and adolescent healthcare providers. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):379-83.
2. Mudolford C, Giordano P. Teen dating violence: A closer look at adolescent romantic relationships. *National Institute of Justice Journal.* 2008;261:34-40.
3. Levy, B. Abusive teen dating relationship: An emerging issue for the 90s. Response to the Victimization of Women and Children. 1990;13(1):59.
4. Smith PH, White JW, Holland LJ. A longitudinal perspective on dating violence among adolescent and college-age women. *Am J Public Health.* 2003;93(7):1104-9.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Youth Risk Behavior Surveillance-United States. *MMWR.* 2012;61(4).
6. Díaz-Aguado MJ, Martínez R, Martín J. Igualdad y prevención de violencia de género en la adolescencia. Madrid: Ministerio de Igualdad-Delegación de Gobierno para la Violencia de Género; 2013.
7. Pérez A, García-Continente X i Grup col laborador enquesta FRESC 2012. Informe FRESC 2012: 25 anys d'enquestes a adolescents escolaritzats de Barcelona. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2013.
8. Schiaffino A, Moncada A. Estudi EMCSAT 2010. Conductes de salut de la població adolescent escolaritzada de Terrassa,1993-2010. Terrassa: Ajuntament de Terrassa, 2011.
9. Banyard VL, Cross C. Consequences of teen dating violence: understanding intervening variables in ecological context. *Violence Against Women.* 2008;14(9):998-1013.
10. Ackard DM, Neumark-Sztainer D. Multiple sexual victimizations among adolescent boys and girls: prevalence and associations with eating behaviors and psychological health. *J Child Sex Abus.* 2003;12(1):17-37.
11. Brady SS, Tschann JM, Pasch LA, Flores E, Ozer EJ. Violence involvement, substance use, and sexual activity among Mexican-American and European-American adolescents. *J Adolesc Health.* 2008;43(3):285-95.
12. Coker AL, McKeown RE, Sanderson M, Davis KE, Valois RF, Huebner ES. Severe dating violence and quality of life among South Carolina high school students. *Am J Prev Med.* 2000;19(4):220-7.
13. Miller JW, Naimi TS, Brewer RD, Jones SE. Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics.* 2007;119(1):76-85.
14. Munoz-Rivas MJ, Gamez-Guadix M, Grana JL, Fernandez L. Violencia en el noviazgo y consumo de alcohol y drogas ilegales entre adolescentes y jóvenes españoles. *Adicciones.* 2010;22(2):125-33.
15. Alleyne B, Coleman-Cowger VH, Crown L, Gibbons MA, Vines LN. The effects of dating violence, substance use and risky sexual behavior among a diverse sample of Illinois youth. *J Adolesc.* 2011;34(1):11-8.
16. Bonomi AE, Anderson ML, Nemeth J, Rivara FP, Buettner C. History of dating violence and the association with late adolescent health. *BMC Public Health.* 2013;13:821.
17. Silverman JG, Raj A, Mucci LA, Hathaway JE. Dating violence against adolescent girls and associated substance use, unhealthy weight control, sexual risk behavior, pregnancy, and suicidality. *JAMA.* 2001;286(5):572-9.
18. Ackard DM, Neumark-Sztainer D. Date violence and date rape among adolescents: associations with disordered eating behaviors and psychological health. *Child Abuse Negl.* 2002;26(5):455-73.

19. Ackard DM, Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D. Long-term impact of adolescent dating violence on the behavioral and psychological health of male and female youth. *J Pediatr*. 2007;151(5):476-81.
20. Roberts TA, Klein JD, Fisher S. Longitudinal effect of intimate partner abuse on high-risk behavior among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(9):875-81.
21. Díez-Gañán L. Hábitos de salud en la población juvenil de la Comunidad de Madrid, 2011. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo Asociados a Enfermedades no Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J). Año 2011. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad; 2012.
22. Díez-Gañán L. Hábitos de salud en la población juvenil de la Comunidad de Madrid, 2012. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo Asociados a Enfermedades no Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J). Año 2012. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad; 2013.
23. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
24. Munoz-Rivas MJ, Grana JL, O'Leary KD, Gonzalez MP. Aggression in adolescent dating relationships: prevalence, justification, and health consequences. *J Adolesc Health*. 2007;40(4):298-304.
25. Munoz-Rivas MJ, Grana Gomez JL, O'Leary KD, Gonzalez LP. Physical and psychological aggression in dating relationships in Spanish university students. *Psicothema*. 2007;19(1):102-7.
26. Fernandez-Fuertes AA, Fuertes A. Physical and psychological aggression in dating relationships of Spanish adolescents: motives and consequences. *Child Abuse Negl*. 2010;34(3):183-91.
27. Ansara DL, Hindin MJ. Exploring gender differences in the patterns of intimate partner violence in Canada: a latent class approach. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(10):849-54.
28. Wubs AG, Aaro LE, Flisher AJ, Bastien S, Onya HE, Kaaya S et al. Dating violence among school students in Tanzania and South Africa: prevalence and socio-demographic variations. *Scand J Public Health*. 2009;37 Suppl 2:75-86.
29. Díaz-Aguado MJ, Martínez r, Martín J. Igualdad y prevención de violencia de género en la adolescencia. Madrid; 2010.
30. Paniagua-Repetto H, García-Calatayud S. Signos de alerta de trastornos alimentarios, de depresión, del aprendizaje y conductas violentas entre adolescentes de Cantabria. *Rev Esp Salud Pública*. 2003;77(3):411-22.
31. Fischer S, Stojek M, Hartzell E. Effects of multiple forms of childhood abuse and adult sexual assault on current eating disorder symptoms. *Eat Behav*. 2010;11(3):190-2.
32. Gault-Sherman M, Silver E, Sigfusdottir ID. Gender and the associated impairments of childhood sexual abuse: a national study of Icelandic youth. *Soc Sci Med*. 2009;69(10):1515-22.
33. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Hábitos de salud en la población juvenil de la Comunidad de Madrid, 2002. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Madrid. 2002.
34. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet*. 2006;368(9548):1706-28.
35. Decker MR, Silverman JG, Raj A. Dating violence and sexually transmitted disease/HIV testing and diagnosis among adolescent females. *Pediatrics*. 2005;116(2):e272-6.
36. Windle M. Alcohol use among adolescents and young adults. *Alcohol Res Health*. 2003;27(1):79-85.
37. Ackard DM, Neumark-Sztainer D, Hannan P. Dating violence among a nationally representative sample of adolescent girls and boys: associations with behavioral and mental health. *J Gend Specif Med*. 2003;6(3):39-48.
38. Currie C et al., eds. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: International report from the 2009/2010 survey. Copenhagen, WHO regional Office for Europe, 2012 (Health Policy for children and Adolescents, No. 6).
39. Bredablik HJ, Meland E, Lydersen S. Self-rated health in adolescence: a multifactorial composite. *Scand J Public Health*. 2008;36(1):12-20.
40. Rosenbaum JE. Truth or consequences: the intertemporal consistency of adolescent self-report on the Youth Risk Behavior Survey. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1388-97.
41. Brener ND, Kann L, Shanklin S, Kinchen S, Eaton DK, Hawkins J, et al. Methodology of the Youth Risk Behavior Surveillance System--2013. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-1):1-20.

42. Brener ND, Billy JO, Grady WR. Assessment of factors affecting the validity of self-reported health-risk behavior among adolescents: evidence from the scientific literature. *J Adolesc Health*. 2003;33(6):436-57.

43. Galan I, Rodriguez-Artalejo F, Zorrilla B. Reproducibilidad de un cuestionario telefónico sobre factores de riesgo asociados al comportamiento y las prácticas preventivas. *Gac Sanit*. 2004;18(6):440-50.

ORIGINAL BREVE

SEROPREVALENCIA FRENTE A SARAMPIÓN, RUBEOLA Y PAROTIDITIS
EN PERSONAL FACULTATIVO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE DE VALENCIA

Joaquín Andani Cervera (1,2), Patricia Castañeda Gordillo (1), M^a Teresa Fuente Goig (1), M^a Jose Giménez Martí (1), M^a Jesús Alcaraz Soriano (1), Fernando Gómez Pajares (2), Javier Díez Domingo (2, 3) y Cristina Boitos (1) .

(1) Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

(2) Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad Católica de Valencia.

(3) Centro Superior de Investigación en Salud Pública. Valencia.

Sin conflicto de intereses

RESUMEN

Fundamentos: El personal sanitario está expuesto a enfermedades prevenibles por vacunación y por tanto, asegurar una adhesión a programas de vacunación es un elemento clave en la prevención de las infecciones adquiridas en el trabajo y evitar causar daño a los pacientes. Los objetivos fueron estimar la prevalencia de anticuerpos frente a sarampión, rubeola y parotiditis entre los facultativos del Área Clínica de Enfermedades del Niño del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia y estudiar su relación con antecedentes de la enfermedad, vacunación y categoría y experiencia profesional.

Métodos: Estudio observacional transversal analítico. A todos los participantes se les realizó un análisis serológico para la detección de anticuerpos específicos frente a sarampión, rubeola y parotiditis y se les ofreció la posibilidad de cumplimentar un cuestionario sobre antecedentes de enfermedad y/o vacunación. Se realizó un análisis descriptivo y de relación para cada una de las enfermedades.

Resultados: Participaron 97 facultativos, de ellos presentaban serología positiva para sarampión 75 (77,3%), para rubeola 85 (87,6%) y 68 (70,1%) frente a parotiditis. El modelo de regresión logística mostró diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos frente a sarampión en función de la edad (OR 1,22) y frente a rubeola en función del sexo (OR 5,16).

Conclusiones: Considerando la alta prevalencia de facultativos jóvenes seronegativos y teniendo en cuenta la actividad profesional que desarrollan, la vacunación en este colectivo estaría recomendada por lo que sería conveniente diseñar estrategias para conseguir la adhesión de los profesionales al programa de vacunación.

Palabras clave: Pediatría, sarampión, rubeola, parotiditis, estudios seroepidemiológicos, inmunidad.

Correspondencia
Joaquín Andani Cervera
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Bulevar Sur s/n, Torre H 46026 Valencia
Correo electrónico: andani_joa@gva.es

ABSTRACT

Serological Survey of Measles, Rubella
and Mumps Immunity Among Pediatric
and Residents Physicians.
Valencia, Spain

Background: Health workers are exposed to vaccine-preventable diseases. Therefore, vaccination programs are essential for preventing sanitary environment-acquired infections and avoiding additional damage to patients. The objectives were to estimate the prevalence of antibodies against measles, rubella and mumps among physicians of the Clinical Area of Children Diseases of the La Fe University Hospital (Valencia) and to study its relationship with history of disease, vaccination and professional status.

Methods: Observational, cross-sectional and analytical study. All subjects underwent a serological test for detection of specific antibodies against measles, rubella and mumps. Some of them also completed a questionnaire about the history of disease and vaccination. A descriptive and relation analysis was performed to each disease.

Results: 97 physicians participated in the study. 75 participants (77,3%) had positive serology to measles, 85 (87,6%) to rubella and 68 (70,1%) to mumps. The logistic regression model showed a significant effect of age (OR 1,22) in the prevalence of antibodies against measles and a significant effect of sex (OR 5,16) in the prevalence of antibodies against rubella.

Conclusion: Given the high prevalence of seronegative young physicians and taking into account their professional activity, vaccination in this group would be recommended. Therefore it would be desirable to design strategies to achieve the accession of physicians to the vaccination program.

Keyword: Pediatrics. Measles. Rubella. Mumps. Seroepidemiological studies. Immunity.

INTRODUCCIÓN

La vigilancia de la salud de los profesionales sanitarios, prevista en la Ley de Prevención de Riesgos Laborales¹ prevé los reconocimientos médicos necesarios para valorar el estado de salud en función de los riesgos biológicos, entre otros. El protocolo de vigilancia sanitaria específica frente a accidentes biológicos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud², incluye el sarampión, la rubeola y la parotiditis como enfermedades con riesgo específico para los profesionales sanitarios.

El sarampión, la rubeola y la parotiditis son enfermedades víricas transmisibles durante la infancia prevenibles por vacunación. Son consideradas Enfermedades de Declaración Obligatoria en España desde 1901 la primera de ellas y desde 1981 las dos restantes³. La vacuna triple vírica fue introducida en el calendario vacunal en España en el año 1982. Contiene virus vivos atenuados y está indicada para la vacunación simultánea frente a sarampión, parotiditis y rubeola en individuos desde los 12 meses de edad⁴.

Gran parte del personal sanitario se encuentra en riesgo de exposición y posible transmisión de las enfermedades prevenibles por vacunación al estar en contacto con pacientes o material infeccioso de estos^{5,6}. Existe, por tanto, una responsabilidad compartida para prevenir las infecciones adquiridas en el trabajo y evitar causar daño a los pacientes. Los programas de vacunación son, en definitiva, una parte esencial de la prevención y control de la infección en el personal sanitario. Por ejemplo, en un gran número de brotes de sarampión se ha descrito la transmisión nosocomial, siendo los médicos internos residentes (MIR) los más frecuentemente afectados durante los brotes⁷⁻¹⁰.

Existen algunos estudios que analizan la seroprevalencia frente al sarampión, rubeola

y/o parotiditis en personal sanitario. Recientemente se ha estudiado en España la seroprevalencia frente a estas tres enfermedades del personal sanitario de seis hospitales públicos de Cataluña¹¹⁻¹³. En otros países también se han realizado estudios similares en los que se reseñan los datos de seroprevalencia de estas enfermedades infecciosas en personal sanitario¹⁴⁻¹⁷.

Los objetivos del presente estudio fueron estimar la seroprevalencia de anticuerpos frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis entre los facultativos del Área Clínica de Enfermedades del Niño del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia y estudiar su relación con antecedentes de haber padecido la enfermedad, la vacunación y la categoría y la experiencia profesionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó y llevó a cabo un estudio observacional transversal y analítico en el marco de la vigilancia de la salud realizada por el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Los criterios de selección de los sujetos fueron: ser facultativo del Área Clínica de Enfermedades del Niño y aceptar participar en el estudio voluntariamente. No existió ningún criterio de exclusión.

A todos los sujetos elegibles se les propuso realizarse una extracción sanguínea para detectar y cuantificar los niveles de anticuerpos específicos frente a sarampión, rubeola y parotiditis y a una entrevista clínica en la que se cumplimentó un cuestionario de recogida de datos (CRD). Se recogió información sobre edad, sexo, categoría profesional (médico pediatra o residente), años de experiencia en la especialidad, antigüedad en el hospital, el recuerdo de haber padecido cualquiera de las tres enfermedades estudiadas o de haberse vacunado frente a ellas y los registros de vacunación en cartilla vacunal o en el sistema de información vacunal de la Comunidad Valenciana.

Las muestras para las determinaciones serológicas fueron obtenidas en tubos de gelosa por venopunción en sangre periférica y centrifugadas a 3.000 r.p.m. durante 15 minutos. Los sueros fueron almacenados en refrigeración (2-8°C) hasta su análisis en 24-72 horas y conservados posteriormente a -20°C en seroteca. Las determinaciones de IgG específicas frente a los virus de rubeola, sarampión y parotiditis se realizaron mediante tecnología de EIA por quimioluminiscencia (CLIA) utilizando el autoanizador Liaison XL (DiaSorin, Saluggia, Italia) según instrucciones del fabricante. En el caso de la rubeola se consideraron positivas las titulaciones de IgG anti rubeola iguales o superiores a 10 UI/mL (sensibilidad 100,0% y especificidad 98,4%). Del mismo modo, se consideraron igual o mayor de 11 UA/mL para parotiditis (sensibilidad 98,5% y especificidad 98,2%) y 16,5 UA/mL en el caso del sarampión (sensibilidad 94,7% y especificidad 97,4%).

Para cada una de las tres enfermedades, el análisis se organizó en dos fases, la primera descriptiva, en la que fueron descritas las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas y la media y desviación típica (DT) en el caso de las variables cuantitativas. En la segunda fase se estudió la relación de la positividad de la serología con el resto de variables mediante modelos de regresión logística no condicional univariante. Finalmente, se intentó ajustar un modelo multivariante. Se trabajó con un nivel de confianza del 95% y la base de datos y el análisis fueron realizados con el programa SPSS versión 20 (SPSS para Windows; SPSS Inc, Chicago; IL).

RESULTADOS

De los 128 facultativos del Área Clínica de enfermedades del niño 31 no aceptaron participar y sí participaron 97, de los cuales 77 completaron el cuestionario y 20 no. El 66,0% eran mujeres y la media de edad fue de 38,5 (DT: 13,6) años. El 53,6% de los participantes habían nacido antes de 1982 y la categoría

Tabla 1
Análisis descriptivo de los facultativos participantes en el estudio

Variable	Categoría	Análisis serológico n=97 (%)	Estudio completo* n=77 (%)
Sexo	Mujer	64 (66,0)	52 (67,5)
	Hombre	33 (34,0)	25 (32,5)
Año de nacimiento	Anterior a 1982	52 (53,6)	44 (57,1)
	Posterior a 1982	45 (46,4)	33 (42,9)
Categoría profesional	Pediatra	57 (58,8)	47 (61,0)
	MIR de pediatría	40 (41,2)	30 (39,0)
Experiencia profesional	Menos de 10 años	-	37 (48,1)
	Entre 11 y 20 años	-	17 (22,1)
	Más de 20 años	-	23 (29,9)
Antigüedad en el hospital	Menos de 10 años	-	44 (57,1)
	Entre 11 y 20 años	-	19 (24,7)
	Más de 20 años	-	14 (18,2)
Recuerdo de haber padecido	Sarampión	-	18 (23,4)
	Rubeola	-	8 (10,4)
	Parotiditis	-	17 (22,1)
Recuerdo de haberse vacunado	Sarampión	-	31 (40,3)
	Rubeola	-	31 (40,3)
	Parotiditis	-	31 (40,3)
Registros de vacunación en cartilla vacunal o en el sistema de información vacunal	Sarampión	0 dosis	52 (67,5)
		1 dosis	11 (14,3)
		2 dosis	13 (16,9)
		3 dosis	1 (1,3)
	Rubeola	0 dosis	51 (66,2)
		1 dosis	12 (15,6)
		2 dosis	13 (16,9)
		3 dosis	1 (1,3)
	Parotiditis	0 dosis	52 (67,5)
		1 dosis	11 (14,3)
		2 dosis	13 (16,9)
		3 dosis	1 (1,3)
Serología positiva	Sarampión	75 (77,3)	61 (79,2)
	Rubeola	85 (87,6)	68 (88,3)
	Parotiditis	68 (70,1)	54 (70,1)

* El estudio completo comprende el análisis serológico y la realización del cuestionario de recogida de datos.
MIR: Médico Interno Residente

profesional más frecuente fue la de médico pediatra (58,8%). Los resultados serológicos mostraron que la mayoría de los participantes presentaban anticuerpos anti-IgG frente a sarampión, rubeola y parotiditis (77,3%, 87,6% y 70,1% respectivamente) (tabla 1).

Tabla 2
Análisis bivariante

Variable	Categoría	Odds ratio (Intervalo de confianza)		
		Sarampión	Rubeola	Parotiditis
Sexo	Mujer	1	1	1
	Hombre	0,41 (0,11 - 1,59)	5,16 (1,17 - 22,74)	0,88 (0,31 - 2,51)
Edad (años)	-	1,22 (1,06 - 1,40)	1,01 (0,96 - 1,06)	1,00 (0,97 - 1,04)
Año de nacimiento	Anterior a 1982	1	1	1
	Posterior a 1982	0,11 (0,03 - 0,44)	0,56 (0,14 - 2,27)	1,24 (0,46 - 3,37)
Categoría profesional	Pediatra	1	1	1
	MIR de pediatría	0,13 (0,04 - 0,40)	0,30 (0,08 - 1,08)	1,21 (0,50 - 2,97)
Experiencia profesional	Menos de 10 años	1	1	1
	Entre 11 y 20 años	10,91 (1,30 - 91,27)	2,50 (0,27 - 23,23)	0,60 (0,18 - 2,00)
	Más de 20 años	No calculable	1,04 (0,22 - 4,84)	1,52 (0,45 - 5,14)
Antigüedad en el hospital	Menos de 10 años	1	1	1
	Entre 11 y 20 años	9,31 (1,13 - 76,64)	0,68 (0,15 - 3,21)	0,72 (0,23 - 2,24)
	Más de 20 años	No calculable	1,67 (0,18 - 15,61)	1,54 (0,37 - 6,44)
Recuerdo de haber padecido	Sarampión	NC	1,08 (0,20 - 5,71)	1,66 (0,48 - 5,73)
	Rubeola	1,94 (0,22 - 17,06)	No calculable	1,31 (0,25 - 7,05)
	Parotiditis	5,33 (0,65 - 43,69)	No calculable	0,73 (0,23 - 2,27)
Recuerdo de haberse vacunado	Sarampión	0,61 (0,20 - 1,83)	6,32 (0,75 - 53,32)	1,39 (0,51 - 3,83)
	Rubeola	-	-	-
	Parotiditis	-	-	-
Registros de vacunación	Sarampión	0,09 (0,03 - 0,33)	-	-
	Rubeola	-	0,96 (0,22 - 4,19)	-
	Parotiditis	-	-	1,54 (0,52 - 4,55)

En la **tabla 2** se muestran los resultados del análisis bivariante. Con respecto a las variables edad y sexo, observamos que sólo mostraban asociación estadísticamente significativa la edad en el caso del sarampión (OR: 1,22; IC95%: 1,06 - 1,40) y el sexo en el caso de la rubeola (OR: 5,16; IC95%: 1,17 - 22,74). En cuanto a la categoría profesional, observamos que los MIR presentaban una menor prevalencia de anticuerpos frente a sarampión (OR: 0,13; IC95%: 0,04 - 0,40) y de forma casi significativa en el caso de la rubeola (OR: 0,30; IC95%: 0,08 - 1,08). De acuerdo con el análisis realizado, los facultativos que tenían entre 11 y 20 años de experiencia profesional y/o antigüedad en el hospital presentaban una mayor prevalencia de anticuerpos IgG frente a sarampión (OR: 10,91; IC95%: 1,30 - 91,27 en los participantes con experiencia profe-

sional entre 11 y 20 años) (OR: 9,31; IC95%: 1,13 - 76,64 en los participantes con entre 11 y 20 de antigüedad en el hospital). Todos los facultativos con más de 20 años de experiencia y/o antigüedad presentaban serología positiva frente a sarampión (OR no calculable). En relación a los registros de vacunación se observó que la probabilidad de poseer registro de vacunación del sarampión fue de 1 por cada 11 individuos con serología positiva frente a esta enfermedad (OR: 0,09; IC95%: 0,03 - 0,33).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que hay diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de anticuerpos frente a sarampión según la edad de los facultativos. Se observa que los

facultativos nacidos posteriormente a 1982 presentan significativamente menor prevalencia de anticuerpos IgG frente a esta enfermedad que los nacidos anteriormente a este año. Este resultado coincide con los obtenidos en recientes estudios en los que se evalúa el riesgo de padecer sarampión, rubeola y/o parotiditis en personal de centros hospitalarios a nivel europeo y en los que se ha visto que la serología positiva frente a estas enfermedades desciende significativamente en el personal nacido después de 1980¹⁸⁻²⁰. Podríamos relacionar estos resultados con el hecho de que el personal con más de 11 años de experiencia profesional (y/o con más de 11 años de antigüedad en el hospital) tiene también una mayor prevalencia de anticuerpos IgG frente a sarampión. Además, si los analizamos según la categoría profesional observamos que los médicos pediatras presentan mayores niveles de anticuerpos IgG frente al sarampión y la rubeola que los MIR (nacidos después de 1987), lo que sugiere que o bien el mayor tiempo trabajado y, por tanto, en contacto con el virus, haya incrementado la inmunidad o bien que la que induce la enfermedad podría ser más duradera que la que produce la vacunación, teniendo en cuenta que las pautas vacunales sistemáticas de estas enfermedades estaban implementadas durante la infancia de los MIR y no de los médicos pediatras⁴.

También existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de anticuerpos IgG frente a la rubeola según el sexo, teniendo las mujeres mayor prevalencia. El 93,8% de las mujeres que han participado en este estudio presentan anticuerpos frente a la rubeola lo que puede explicarse por la campaña de vacunación específica que hubo para disminuir la incidencia de rubeola congénita^{21,22}.

A la vista de los resultados obtenidos, no se debería adoptar únicamente el registro vacunal como indicador de seroprotección hasta que estos cubran más tiempo y, en

consecuencia, mejoren. Cabe considerar que tanto el sarampión, como la rubeola y la parotiditis son enfermedades que afectan durante los primeros años de vida y cuya sintomatología puede confundirse con otras infecciones exantemáticas causadas por virus²³. Existen además otros estudios similares que confirman la escasa validez de este tipo de cuestionarios de recogida de datos para predecir o estimar la seroprevalencia de inmunidad frente a este tipo de enfermedades²⁴.

En cuanto a los resultados obtenidos según los registros vacunales sorprende el elevado porcentaje de individuos con serología positiva frente a sarampión que no poseen registro de vacunación. Teniendo en cuenta que en la Comunidad Valenciana el Registro de Vacunas Nominal se instauró en el año 2006, los resultados obtenidos podrían explicarse bien por la evidenciada falta de conservación de la cartilla vacunal o bien porque estos individuos hayan padecido la enfermedad y, en consecuencia, no hayan sido vacunados. Por tanto, no podemos adoptar el registro vacunal como indicador de seroprotección.

La principal limitación de este estudio es que es unicéntrico y en un único servicio. A pesar de ello, los resultados obtenidos son acordes con lo que se sabe del tema y tiene de interesante que se trata de un servicio de un hospital de referencia para una cantidad de sujetos especialmente expuestos a las enfermedades estudiadas.

Los resultados que se derivan de este estudio nos sugieren la posibilidad de realizar recomendaciones de vacunación al colectivo de facultativos más jóvenes debido a que, en su mayoría, la prevalencia de anticuerpos frente a estas tres enfermedades es baja, especialmente frente a sarampión. En definitiva, los resultados del estudio evidencian la importancia de la investigación y valoración de la inmunidad de los profesionales sanitarios en relación con las enferme-

dades transmisibles, en protección de su propia salud y la de los pacientes que atienden. Por otro lado, en este estudio se evalúan los niveles de anticuerpos IgG específicos de estas tres enfermedades. No obstante, es muy posible que otros componentes del sistema inmunitario estén contribuyendo a conferir seroprotección a los individuos como se ha analizado en otros estudios.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Dr. José Ramón Mínguez Estevan, Director del Área Clínica de Enfermedades del Niño del Hospital Universitario y Politécnico la Fe, y a todos los facultativos pediatras participantes, su contribución en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Oficial del Estado. Ley 31/1995 de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales. BOE núm. 269 de 10/11/1995.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolo de vigilancia sanitaria específica frente a accidentes biológicos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/agentes_biologicos.pdf Recuperado el 8 de enero de 2014.
3. Boletín Oficial del Estado. Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo de 22 de diciembre de 1981, que contiene la modificación de la lista de enfermedades de declaración obligatoria. BOE 13 de 15 enero de 1982.
4. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Vacunación en Adultos, recomendaciones 2004. España. (Consultado el 26/12/2013). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm>
5. Campagna M, Bacis M, Belotti L, Biggi N, Carrer P, Cologni, et al. Exanthemic diseases (measles, chickenpox, rubella and parotitis). Focus on screening and healthsurveillance of health workers: results and perspectives of a multicenter working group. *G Ital Med Lav Ergon.* 2010; 32: 298-303.
6. Weber DJ, Rutala WA, Schaffner W. Lessons learned: protection of healthcare workers from infectious disease risk. *Crit Care Med.* 2010; 38: S306-14.
7. Informe anual del Plan de Eliminación del Sarampión y Rubeola. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. 2012. [Consultado el 26/12/2013]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/plan-eliminacion-sarampion-rubeola-espana.shtml>
8. Baxi R, Mytton OT, Abid M, Maduma-Butshe A, Iyer S, Ephraim A, et al. Outbreak report: nosocomial transmission of measles through an unvaccinated healthcare worker--implications for public health. *J Public Health (Oxf).* 2013 [Epub ahead of print].
9. Botelho-Nevers E, Gautret P, Biellik R, Brouqui P. Nosocomial transmission of measles: an updated review. *Vaccine.* 2012; 30: 3996-4001.
10. Wicker S, Rabenau HF, Marckmann G, Gottschalk R. Nosocomial measles infections. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013; 138: 2421-5.
11. Urbiztondo L, Borràs E, Costa J, Broner S, Campins M, Bayas JM, et al. Prevalence of measles antibodies among health care workers in Catalonia (Spain) in the elimination era. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 391.
12. Borràs E, Campins M, Esteve M, Urbiztondo L, Broner S, Bayas JM, et al. Are healthcare workers immune to rubella? *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 10. [Epub ahead of print]
13. Campins M, Urbiztondo L, Costa J, Broner S, Esteve M, Bayas JM, et al. Serological survey of mumps immunity among health care workers in the Catalonia region of Spain. *Am J Infect Control.* 2013; 41: 378-80.
14. Guerra AL, Rossi A Jr, Paiva LM, Sato HK, Souza VA, Sakane PT, et al. Measles seroprevalence among pediatricians in a teaching hospital. Source Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. 1999.
15. Kumakura S, Shibata H, Onoda K, Nishimura N, Matsuda C, Hirose M. Seroprevalence survey on measles, mumps, rubella and varicella antibodies in healthcare workers in Japan: sex, age, occupational-related differences and vaccine efficacy. *Epidemiol Infect.* 2013; 1-8.
16. Aypak C, Bayram Y, Eren H, Altunsoy A, Berktaş M. Susceptibility to measles, rubella, mumps, and varicella-zoster viruses among healthcare workers. *J Nippon Med Sch.* 2012; 79: 453-8.

17. Barbadoro P, Marigliano A, Di Tondo E, De Paolis M, Martini E, Prospero E, et al. Measles among health-care workers in a teaching hospital in central Italy. *J Occup Health*. 2012; 54: 336-9.
18. Basu S, Giri P, Adishes, McNaught R. Healthcare workers and measles-mumps-rubella (MMR) status: how worried should we be about further outbreaks? *Epidemiol Infect*. 2013: 1-7.
19. Giri P, Basu S, Farrow D, Adishes A. Cost-effectiveness analysis of MMR immunization in health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2013; 63: 422-4.
20. Fernández-Cano MI, Armadans L, Sulleiro E, Espuga M, Ferrer E, Martínez-Gómez X, et al. Susceptibility to measles and varicella in healthcare workers in a tertiary hospital in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30: 184-8.
21. Sirvent E, Rodríguez JC, Royo G. Rubeola en la embarazada. *Control de Calidad Seimc*; 2000. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/rubeola.pdf>
22. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination – global progress, 2000-2012. *MMWR*. 2013; 62: 983-6.
23. Gómez Campedrá JA. Exantemas cutáneos en la infancia. *Avances en dermatología pediátrica*. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/57344304/Exantemas-en-Pediatria>
24. Trevisan A, Frasson C, Morandin M, Beggio M, Bruno A, Davanzo E, et al. Immunity against infectious diseases: predicitive value of self-reported history of vaccination and disease. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 564-9.

ORIGINAL BREVE

BROTE DE LEGIONELOSIS EN UN RESTAURANTE DE LA COMUNIDAD DE MADRID (*)

Isabel Abad Sanz, Manuel José Velasco Rodríguez, María Eugenia Marín Riaño, Jesús Pérez Alonso, María del Carmen Muñoz Guadalajara y Enrique Jodra Trillo.

Servicio de Salud Pública del Área 8 de la Comunidad de Madrid.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiación: no se ha dispuesto de ninguna financiación.

RESUMEN

Fundamentos: el 27 de Junio de 2012 se detectó en el Servicio de Salud Pública del Área 8 de la Comunidad de Madrid un brote de legionelosis con 46 personas afectadas. Todas habían estado en el mismo restaurante del municipio de Móstoles dentro del periodo de incubación de la enfermedad. El objetivo de este trabajo es describir la evolución del brote y las medidas sanitarias adoptadas durante el mismo.

Métodos: se trata de un estudio descriptivo. Se estudiaron las variables demográficas de los enfermos, antecedentes patológicos, síntomas, evolución clínica y pruebas diagnósticas. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas la media, el valor mínimo y máximo. En las muestras de agua tomadas en las instalaciones de riesgo se estudió concentración de cloro, pH, temperatura y presencia de *Legionella*.

Resultados: en el cultivo del agua del filtro de arena de la depuradora de la fuente exterior creció *Legionella pneumophila* Serogrupo 1, Subgrupo Pontiac Allentown/France. Este resultado coincidió con la cepa aislada en las muestras respiratorias de 4 pacientes. Por otro lado, en las muestras de biopelícula obtenidas en la champanera se detectó por PCR la presencia de *Legionella pneumophila* cuya secuenciación de genes fue idéntica a la encontrada en la muestra respiratoria de un paciente.

Conclusiones: se consiguió aislar *Legionella pneumophila* serogrupo 1 Subgrupo Pontiac Allentown/France serotipo 448 en muestras ambientales, coincidente con la *Legionella* aislada en muestras respiratorias de algunos pacientes, por lo que se pudo demostrar la vinculación entre el factor de riesgo ambiental y la enfermedad. Este vínculo se confirmó además por secuenciación genética realizada por PCR.

Palabras clave: Legionelosis. Brotes epidémicos. Restaurantes, España, aerosoles. *Legionella pneumophila*.

Correspondencia
Manuel José Velasco Rodríguez
Servicio Territorial de Salud Pública Área 8
Avda. de Leganés, 25
28925 Alcorcón (Madrid)
manueljose.velasco@salud.madrid.org

ABSTRACT

Outbreak of Legionnaires' Disease in a Restaurant in the Community of Madrid, Spain

Background: on June 27, 2012, 46 cases of community-acquired Legionnaires' disease were detected in the Public Health Service area 8 of the Community of Madrid. All of them had been in the same restaurant of the city of Móstoles within the incubation period of the disease.

Methods: this is a descriptive study. Variables studied in the patients were: demographic data, medical history, symptoms, clinical course and diagnostic tests. For qualitative variables, frequencies and percentages were calculated. For quantitative variables, minimum, maximum and average of values were calculated. In water samples taken on risk devices, we studied chlorine concentration, pH, temperature and presence of *Legionella*.

Results: *Legionella pneumophila* Serogrupo 1, Subgrupo Pontiac Allentown/France was isolated from the water culture from the sand filter of the outside fountain's treatment plant; this result coincided with the strain isolated from respiratory samples of 4 patients. On the other hand, in biofilm samples obtained from the champagne bucket it was detected by PCR the presence of *Legionella pneumophila* whose gene sequencing was identical to that found in a respiratory sample of one patient.

Conclusion: *Legionella pneumophila* serogroup 1 subgroup Pontiac Allentown/France serotype 448 was isolated in water samples, and this *Legionella* coincided with the one isolated from respiratory samples of some patients. So, we could show the link between environmental risk factor and the disease. This link was also confirmed by genetic sequencing with PCR.

Keyword: Legionnaires' disease. Disease Outbreaks. Restaurants. Spain. Aerosols. *Legionella pneumophila*.

INTRODUCCIÓN

La legionelosis es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1995. Este hecho junto a la aparición de los tests de detección de antígeno de la *Legionella* en orina aumentó de manera muy importante la declaración de la enfermedad en la década de los 90¹. Existe una tendencia descendente no lineal en la incidencia de legionelosis en España desde el año 2001 (3,49 casos por 100.000 habitantes) hasta el año 2011 (2,14 casos por 100.000 habitantes). La mayor parte de las legionelosis declaradas en España son comunitarias. A estas le siguen en frecuencia (en orden decreciente): legionelosis de origen desconocido, las asociadas a viajes y las nosocomiales. En el año 2011 se declararon 77 casos en la Comunidad de Madrid mientras que en toda España se declararon 800 casos en el mismo periodo de tiempo. La incidencia de la enfermedad aumenta en los grupos de edad más avanzada de la población².

Se considera que el 80% de los casos de legionelosis son esporádicos, sin una fuente conocida del microorganismo, mientras que el resto son casos ocurridos en el contexto de brotes³. Las fuentes que más comúnmente se asociaron con brotes de legionelosis en España entre los años 1999 y 2011 fueron en orden decreciente las torres de refrigeración (o dispositivos similares como condensadores evaporativos), hoteles, hospitales y balnearios. No se notificó ningún brote asociado a restaurantes. En este periodo de tiempo ocurrieron en España 597 brotes de legionelosis, con 3875 afectados¹. En la literatura médica internacional los brotes relacionados con torres de refrigeración, hospitales, hoteles y balnearios fueron los más comunicados^{4-7,11}, mientras que los asociados a restaurantes fueron descritos con muy poca frecuencia^{3,12}.

La legionelosis comprende dos formas clínicas de presentación, la neumonía por *Legionella* y la fiebre de Pontiac. Los crite-

rios clínicos de la neumonía por *Legionella* son enfermedad respiratoria aguda con signos focales de neumonía, fiebre, cefalea y mialgias. Los criterios de la fiebre de Pontiac son un síndrome febril agudo autolimitado no relacionado con otra infección¹.

El 27 de junio de 2012 se recibió en el Servicio de Salud Pública del Área 8 de la Comunidad de Madrid la notificación de siete casos de legionelosis ingresados en diferentes hospitales y relacionados con un restaurante situado en Móstoles. Ese mismo día se iniciaron las investigaciones epidemiológicas (encuesta epidemiológica de los casos) y ambientales (inspección del restaurante y clausura de los elementos de riesgo para *Legionella*). Finalmente, se produjeron 46 casos de legionelosis, 42 (91,3%) con neumonía por *Legionella* y 4 (8,7%) con fiebre de Pontiac.

El objetivo de este estudio fue describir la evolución del brote de legionelosis, desde el mismo día de su notificación hasta el momento en que se consideró terminado (lo que ocurrió cuando no se detectaron nuevos casos una vez superados dos periodos máximos de incubación tras la clausura de las instalaciones de riesgo del restaurante).

SUJETOS Y MÉTODOS

Investigación epidemiológica

Se definió como caso asociado al brote a cualquier persona que tuviera los criterios clínicos de legionelosis y que dentro del periodo de incubación de la enfermedad (entre 2 y 14 días antes del inicio de síntomas) hubiese visitado el restaurante que se detectó como posible fuente común de los casos. Los casos fueron comunicados al Servicio de Salud Pública del Área 8 desde sus hospitales. Las personas que cumplían criterios clínicos sin pruebas diagnósticas de confirmación se

consideraron como casos probables, mientras que si presentaban alguna prueba diagnóstica positiva se consideraron como confirmados¹³. La encuesta epidemiológica se realizó tanto a los casos probables como a los casos confirmados.

Las pruebas diagnósticas de legionelosis utilizadas en el brote fueron:

- Aislamiento en cultivo de cualquier especie o serogrupo de *Legionella* en secreciones respiratorias, tejido pulmonar o sangre. Se incluyó la detección de DNA de *Legionella* por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

- Aumento del título de anticuerpos cuatro veces o más frente a *Legionella pneumophila* serogrupo 1, mediante inmunofluorescencia indirecta, en sueros tomados en dos momentos de la enfermedad (fase aguda y fase de convalecencia), siempre que el valor final alcanzado sea ≥ 128 UI.

- Demostración de antígeno de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina mediante las técnicas de ELISA o RIA.

Las variables que se recogieron en la encuesta epidemiológica de los casos fueron datos demográficos, lugar de residencia, fecha de inicio de los síntomas, factores predisponentes (fumador, diabetes, nefropatía, enfermedad pulmonar crónica, neoplasia, inmunodepresión, trasplante de órgano), síntomas, complicaciones, evolución y exposiciones de riesgo dentro del periodo de incubación.

Investigación y medidas de control ambiental

Los días 27 y 28 de junio de 2012, técnicos de Salud Pública del Área 8 realizaron la inspección en el restaurante, constatándose la existencia de diversas instalaciones de riesgo de proliferación y dispersión de *Legionella*:

- Dos fuentes ornamentales exteriores de lámina de agua a la entrada del recinto, que tenían un canal en su parte superior por el que circulaba el agua procedente del sistema de depuración y que al rebosar formaba las dos cortinas de agua. El sistema de depuración constaba de un filtro de arena y la dosificación del desinfectante era manual. Durante la inspección, el propietario manifestó que las fuentes llevaban sin funcionar dos semanas por avería de la depuradora.

- Una fuente interior en uno de los comedores con dos bombas impulsoras que movían el agua de la balsa impulsándola hacia cuatro surtidores y a una zona de deslizamiento de lámina de agua sobre piedras. No tenía sistema de filtración y la dosificación del desinfectante era manual.

- Un sistema de refrigeración evaporativa instalado en mayo de 2012, con tres ventiladores que pulverizaban agua a alta presión con el objetivo de bajar la temperatura ambiental. Estaba ubicado en un pasillo acristalado de acceso al restaurante, en el que esperaban los clientes hasta ser atendidos y en el momento de la inspección presentaba una temperatura ambiente superior a 30°C. Este sistema se abastecía del agua del restaurante, atravesaba un filtro de sólidos y una lámpara de luz ultravioleta y, a través de un motor, era elevada a una boquilla ubicada enfrente de los ventiladores, los cuales al entrar en funcionamiento provocaban la pulverización del agua. Cuando el sistema se apagaba, el agua contenida en las conducciones caía por gravedad a un depósito interior, donde se acumulaba y se mezclaba con el agua de aporte nuevo que entraba al conectarse el sistema, aunque sin pasar de nuevo por el filtro y lámpara ultravioleta.

- Una champanera situada en un extremo de la barra del restaurante. Este dispositivo generaba una niebla densa más

pesada que el aire, producto de evaporar el agua a temperatura ambiente mediante un sistema de desinfección por ultrasonidos que tenía la particularidad de generar aerosoles de muy pequeño tamaño que podían penetrar hasta los alvéolos pulmonares. Además, en su diseño disponía de un depósito donde se acumulaba el agua que es susceptible de contaminación por acúmulo de suciedad, algas, corrosión e incrustaciones.

- Un sistema de agua caliente sanitaria con acumulador y retorno que mantenía la temperatura en el depósito en 70° C mediante placas solares.

Se comprobó que el mantenimiento de todos estos dispositivos se había realizado correctamente, de acuerdo a las instrucciones del instalador, según las cuales se requería un mantenimiento anual para el sistema de refrigeración evaporativa y una limpieza periódica semanal para la champanera con el fin de evitar los depósitos calcáreos.

El restaurante se encontraba ubicado en un polígono industrial con abastecimiento autónomo de agua que se inspeccionó, comprobándose que existían importantes fluctuaciones en los registros del nivel de desinfectante residual.

Como medida preventiva se suspendió el funcionamiento de forma permanente de todos los dispositivos mencionados con excepción del agua caliente sanitaria, una vez realizado el tratamiento de limpieza y desinfección habitual en caso de brote según el procedimiento del anexo 4c del Real Decreto RD 865/2003¹⁴.

Como apoyo a la investigación ambiental se procedió a tomar muestras de agua de todos los dispositivos los días 27 y 28 de junio de 2012. Se tomó un litro de agua por muestra y se rascó con torunda para arrastrar biopelícula que se incorporó en el mismo envase. Igualmente se determinó *in situ* su cloro, pH y temperatura.

En todas las muestras analizadas se obtuvieron resultados de cultivo $<1 \times 10^1$ ufc/l de *Legionella spp*, por lo que el día 12 de julio de 2012, transcurridos 15 días desde la realización del tratamiento de limpieza y desinfección, se procedió a recoger nuevas muestras ambientales para lo que se constituyó un equipo de técnicos de salud pública con diferente perfil profesional procedentes del Laboratorio Regional de Salud Pública, del Servicio de Sanidad Ambiental y de los Servicios de Salud Pública, y se tomaron un total de 21 muestras ambientales de todos los elementos de riesgo (seis muestras de agua para análisis por cultivo y 15 de biopelícula para identificación por PCR). En estas muestras de biopelícula se rascó en todos los orificios de salida del aerosol (difusores, discos de ultrasonidos, salidas de humos, etc.) con espátulas metálicas para poder arrastrar el máximo de suciedad.

Durante todo el período de investigación del brote se analizaron 30 muestras de todos los elementos de riesgo del restaurante: 6 de la champanera, 12 del aparato de refrigeración evaporativa, nueve de las fuentes ornamentales, una del agua de la depuradora de las fuentes exteriores, una del agua de abastecimiento y otra del agua caliente sanitaria.

Las muestras ambientales para cultivo fueron procesadas en el laboratorio regional de Salud Pública por el método acreditado¹⁵ y posteriormente confirmadas en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. La identificación de *Legionella spp* por PCR fue realizada por el Centro Superior de Investigación en Salud Pública de la Generalitat Valenciana. Además, en este centro se realizó la técnica denominada *Sequence Based Typing* (SBT), que se basa en la asignación de un determinado alelo de los descritos hasta la actualidad de siete genes concretos de *Legionella*, de manera que se genera un perfil alélico (conocido como “Sequence

Type –ST-) para cada cepa aislada, lo cual permite comparar la cepa aislada en los pacientes con la aislada en el ambiente. También se secuenció y comparó entre las cepas ambientales y humanas el gen *flhC* (que codifica una proteína del flagelo de *Legionella pneumophila*)¹⁶.

RESULTADOS

Se produjeron 46 casos de legionelosis dentro del Servicio de Salud Pública del Área 8 de la Comunidad de Madrid, de los cuales 29 (63%) fueron varones y 17 (37%) mujeres. La media de edad de las personas afectadas fue de 57,7 años, con un rango de 35 a 87 años. El primer paciente inició síntomas el día 10 de junio de 2012 y el último el 8 de julio de 2012. El periodo epidémico se dio por concluido el 21 de Julio de 2012, al no aparecer nuevos casos una vez superados dos periodos máximos de incubación (contados a partir del día 27 de junio de 2012, fecha en la que se clausuraron los dispositivos de riesgo para *Legionella* en el restaurante).

De los 46 casos diagnosticados, 42 (91,3%) fueron diagnosticados de neumonía por *Legionella*, mientras que 4 (8,7%) sufrieron fiebre de Pontiac. Por otro lado, 27 (58,7%) presentaron al menos un factor de riesgo para legionelosis (tabla 1). El periodo de incubación fue de 6,6 días de media, con un máximo de 15 días y un

mínimo de 2. En relación a las pruebas diagnósticas, 27 (58,7%) casos se consideraron “confirmados” al ser positiva alguna de las pruebas diagnósticas anteriormente descritas (20 casos con demostración de antígeno en orina, 6 con aumento del título de anticuerpos y 1 caso por cultivo positivo en muestra respiratoria). Se consideraron “probables” 19 (41,3%), ya que las pruebas diagnósticas fueron negativas o no se realizaron. En cuatro enfermos se consiguió aislar *Legionella pneumophila* serogrupo 1 subgrupo Pontiac Allentown/France serotipo 448. Una de las muestras procedente de un paciente se secuenció por la técnica de la PCR, para poder compararla con las muestras ambientales positivas.

En cuanto a los estudios ambientales, en la determinación de *Legionella* en las muestras recogidas los días 27 y 28 de junio de 2012 los resultados analíticos obtenidos no detectaron *Legionella spp.* Sin embargo, se observó que, tanto en el sistema de refrigeración como en la champañera, las temperaturas del agua fueron superiores a 30° C, lo que puede favorecer el crecimiento de *Legionella* (tabla 2).

En las muestras recogidas el día 12 de julio de 2012 se obtuvo resultado positivo a *Legionella pneumophila* en el cultivo del agua del filtro de arena de la depuradora de la fuente ornamental situada en el exterior del restaurante, en una concentración entre 100 y 1000 ufc/l, confirmada como *Legionella pneumophila* Serogrupo 1, Subgrupo Pontiac Allentown/France, lo que coincidió con los resultados de las muestras clínicas de cuatro pacientes (tabla 3). Asimismo, en cuatro de las muestras de biopelícula obtenidas en la champañera, analizadas mediante la técnica de PCR, se detectó la presencia de *Legionella pneumophila*. Utilizando la técnica de la SBT se observó que el perfil alélico de las cuatro cepas de *Legionella* fue similar al de la aislada en la muestra clínica de uno de las personas afectadas (tabla 2).

Tabla 1
Factores de riesgo
de las personas afectadas

Factores de riesgo	Casos	Porcentaje sobre el total de casos
Diabetes	10	21,7%
Cardiopatía	6	13%
Fumador	6	13%
EPOCa	2	4,3%
Nefropatía	2	4,3%
Neoplasia	3	6,5%

Tabla 2
Muestras de los días 27 y 28 de junio de 2012

	Cloro libre	Cloro total	pH	Temperatura	Resultado
Fuente ornamental exterior	0	0'1	5'8	25° C	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>
Sistema de refrigeración evaporativa	>1'5	1'5	7	30'1° C	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>
Fuente interior	0	0	7'8	24'6° C	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>
Champanera	0	0	7'8	31'5° C	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>
Abastecimiento autónomo de agua fría		>1,5	7	22° C	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>

Tabla 3
Muestras del día 12 de julio de 2012

	Técnica analítica	Resultado
Fuente ornamental exterior	cultivo	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>
Sistema de refrigeración evaporativa	PCR	negativo
Fuente interior	cultivo	<1.0x10 ⁷ ufc/L <i>legionella spp</i>
Champanera	PCR	positivo
Depuradora de las fuentes exteriores	cultivo	100-1000ufc/L <i>Legionella pneumophila</i> Serogrupo 1, Subgrupo Pontiac Allentown/France

DISCUSIÓN

Este brote de legionelosis es el primero detectado en la Comunidad de Madrid que está relacionado con un restaurante y se encuentra dentro del grupo de los denominados “brotes comunitarios”, que son los más frecuentes de los ocurridos en España entre 1999 y 2011 (70% de todos los brotes comunicados en ese periodo, frente a 26% de brotes asociados a viajes y 4% de brotes nosocomiales). Los 46 casos de legionelosis suponen un número muy elevado de personas afectadas, ya que la media en España entre 1999 y 2011 fue de 7,7 casos por brote¹. No obstante, los sistemas de vigilancia epidemiológica y ambiental permitieron detectar precozmente el brote y realizar la inspección y clausura de instalaciones de riesgo del restaurante ese mismo día⁹. Con ello se limitó el número de casos, como lo demuestra el hecho de que una vez superado el periodo máximo de incubación de la enfermedad tras la clausura de las instalaciones de riesgo detectadas no aparecieron nuevos casos de legionelosis asociados al restaurante.

En relación a los factores de riesgo de los enfermos, el tabaquismo y las enfermedades crónicas fueron los más frecuentes, lo que coincide con lo comunicado en una reciente revisión de 19 brotes con 1.609 casos en total¹⁰.

La antigenuria en orina para *Legionella* es una prueba adecuada para confirmar los casos que ocurren en el contexto de un brote, ya que tiene un alto valor predictivo positivo y una alta especificidad (ambos valores cercanos al 100%)⁸. Además, la rapidez con que se dispone del resultado permite la detección de brotes precozmente y así poder tomar medidas de salud pública adecuadas en las primeras fases de los mismos¹⁰. En nuestro caso, el porcentaje de casos confirmados fue inferior al publicado en otros brotes de similares características^{17,18}. Esto es debido fundamentalmente a que sólo 20 personas tuvieron un antígeno positivo en orina. El problema se debió muy probablemente a la técnica empleada, ya que no se concentró la orina antes de proceder al análisis¹⁸.

Además, las otras pruebas diagnósticas (serología y cultivo de esputo) no se realizaron en todas las personas, por lo que finalmente sólo se pudieron confirmar otros siete casos entre los enfermos con antígeno en orina negativo.

Aunque la sospecha del foco de transmisión en un primer momento se orientó hacia el sistema de refrigeración evaporativa, no fue posible aislar la bacteria en él y sí se logró aislar en la champanera y en el agua del filtro de arena de la depuradora de las fuentes ornamentales exteriores.

La champanera, el sistema de refrigeración evaporativa y las fuentes ornamentales están clasificadas por el RD 865/2003¹⁴ como de bajo riesgo y no están integrados en el programa de intervención de la Comunidad de Madrid. Sin embargo, en todas estas instalaciones se habían realizado las tareas de mantenimiento según se establece en el artículo 8.2 del Real Decreto y en los manuales de mantenimiento se indicaba que los sistemas de desinfección de dichas instalaciones eran suficientes para evitar la proliferación de *Legionella*.

No obstante, en la norma UNE 100030 IN, en el punto 6.1.3.1 “Aparatos de humidificación, lavado y enfriamiento adiabático”, se indica que se recomienda que estos sistemas se abastezcan de agua sometida a tratamiento de desinfección¹⁹. Debido a las fluctuaciones detectadas en los niveles del desinfectante en el agua de abastecimiento del restaurante, se pudo haber favorecido que los sistemas de desinfección no fueran lo suficientemente efectivos para la destrucción de los agentes biológicos. Asimismo, en la norma UNE 100030 IN se indica que se debe evitar la instalación de aparatos que generen un aerosol directamente en el ambiente. Por ello, en base a que en la bibliografía se han descrito diversos brotes originados por sistemas de “bajo riesgo” como fuen-

tes ornamentales y sistemas de refrigeración evaporativa, sería conveniente reglamentar nuevas exigencias a realizar tanto a los titulares como a los instaladores de estos aparatos^{4,20,21}.

El aislamiento de *Legionella* en muestras ambientales es complejo, precisando en ocasiones de sucesivas tomas de muestras⁶, por lo que es importante rascar con torundas en todos los orificios de salida de humos, difusores, discos ultrasónicos, etcétera, y no limitarse a rascar en las paredes del depósito que contiene el agua a pulverizar.

Este brote también muestra que incluso aunque se realice un adecuado mantenimiento de los sistemas con riesgo de legionelosis pueden producirse brotes asociados a ellos, como ya se ha comunicado anteriormente^{4,5}.

Las limitaciones de este estudio han sido por una parte el bajo porcentaje de casos confirmados y por otra la imposibilidad de identificar el sistema de refrigeración evaporativa como foco de transmisión.

La intervención coordinada y precoz sobre los dispositivos productores de aerosoles por técnicos multidisciplinares del Laboratorio Regional de Salud Pública, el Servicio de Sanidad Ambiental y el equipo de Salud Pública del Área 8, evitó un mayor número de casos y permitió el aislamiento de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 subgrupo Pontiac Allentown/France serotipo en 448 en muestras ambientales, coincidente con la *Legionella* aislada en las muestras respiratorias de cuatro pacientes. Así se pudo demostrar la vinculación entre el factor de riesgo ambiental y la enfermedad. Este vínculo se confirmó además por secuenciación genética realizada por PCR, comparando el perfil alélico de las cepas aisladas en las muestras ambientales con la aislada en la muestra respiratoria.

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales de los Servicios de Salud Pública del Área 8 y del resto de Áreas de la Comunidad de Madrid que participaron en la investigación de este brote.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Brotes de legionelosis notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica: años 1999 a 2011. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/legionelosis.shtml>.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Legionelosis, situación general y evolución de la enfermedad en España: datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica actualizados en Noviembre de 2010. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/legionelosis.shtml>.
3. O'Loughlin RE, Kightlinger L, Werpny MC et al. Restaurant outbreak of Legionnaire's disease associated with a decorative fountain: an environmental and case-control study. *BMC Infect Dis.* 2007; 9 (7):93
4. Palmore TN, Stock F, White M et al. A cluster of cases of nosocomial legionnaire's disease linked to a contaminated hospital decorative water fountain. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(8): 764-8.
5. Haupt TE, Heffernan RT, Kazmierczak JJ et al. An outbreak of Legionnaires disease associated with a decorative water wall fountain in a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Feb; 33(2):185-91.
6. Vanaclocha H, Guiral S, Morera V et al. Preliminary report: outbreak of Legionnaires disease in a hotel in Calp, Spain. *Euro Surveill.* 2012; 23;17(8).
7. Band JD, LaVenture M, Davis JP, Mallison GF, Skaliy P, Hayes PS, Schell WL, Weiss H, Greenberg DJ, Fraser DW. Epidemic Legionnaires' disease. Airborne transmission down a chimney. *JAMA.* 1981;19;245(23):2404-7.
8. Burnsed LJ, Hicks LA, Smithee LM, Fields BS, Bradley KK, Pascoe N, Richards SM, Mallonee S, Littrell L, Benson RF, Moore MR; Legionellosis Outbreak Investigation Team. A large, travel-associated outbreak of legionellosis among hotel guests: utility of the urine antigen assay in confirming Pontiac fever. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 15;44(2):222-8.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Legionnaires disease associated with potable water in a hotel--Ocean City, Maryland, October 2003-February 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 25;54(7):165-8.
10. Walser SM, Gerstner DG, Brenner B, Höller C, Liebl B, Herr CE. Assessing the environmental health relevance of cooling towers - A systematic review of legionellosis outbreaks. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 Sep 9. pii: S1438-4639(13)00114-4.
11. Euser SM, Pelgrim M, den Boer JW. Legionnaires' disease and Pontiac fever after using a private outdoor whirlpool spa. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(11-12):910-6.
12. Jones TF, Benson RF, Brown EW et al. Epidemiologic investigation of a restaurant-associated outbreak of Pontiac fever. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(10):1292-7.
13. Manual de Notificación para el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo; 2006. Documentos Técnicos de Salud Pública núm. 69.
14. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 865/2003 de 18 de julio, por que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. BOE núm 171 de 18/07/2003.
15. International Standard ISO 11731. Calidad del agua. Detección y recuento de *Legionella*. 2007. Ginebra: International organization for Standardization; 2007.
16. Mideros Mora MC. Estudio de la variabilidad genética de muestras ambientales de *Legionella pneumophila*. Disponible en: <http://repositorio.educacionsuperior.gob.ec/bitstream/28000/345/1/T-SENESCYT-0115.pdf>
17. Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(9):1039-46.
18. Dirven K, Ieven M, Peeters MF et al. Comparison of three *Legionella* urinary antigen assays during an outbreak of legionellosis in Belgium. *J Med Microbiol.* 2005; 54:1213-6.
19. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). Guía para la prevención y control de la proliferación y diseminación de *Legionella* en instalaciones. Norma UNE 100030:2005 IN. Madrid: AENOR; 2005.

20. O'Loughlin RE, Kightlinger L, Werpy MC et al. Restaurant outbreak of Legionnaires' disease associated with a decorative fountain: an environmental and case-control study. *BMC Infect Dis.* 2007; 9 (7):93.

21. Mahoney FJ, Hoge CW, Farley TA et al. Community wide outbreak of Legionnaire's disease associated with a grocery store mist machine. *J Infect Dis.* 1992; 165 (4):736-9.