



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**Tesis Doctoral**

**HIDATIDOSIS:**

**EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN  
ZONA ENDÉMICA**

**Amparo López Bernús**

Salamanca, 2015





**UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina  
Campus Miguel de Unamuno  
37007 SALAMANCA

**D. MIGUEL CORDERO SÁNCHEZ**, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, **D<sup>a</sup>. MONTSERRAT ALONSO SARDÓN**, PROFESORA CONTRATADA DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO, ÁREA MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA, **D. JAVIER PARDO LLEDÍAS**, DOCTOR EN MEDICINA Y **D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA**, DOCTOR EN MEDICINA

**CERTIFICAN:**

Que **D<sup>a</sup>. AMPARO LÓPEZ BERNÚS**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina la *Tesis Doctoral* titulada **“Hidatidosis: evaluación epidemiológica en zona endémica”**, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, originalidad, contenidos, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado en la modalidad de *Tesis por compendio de publicaciones* ante el Tribunal correspondiente para optar al **GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**.

Y para que conste, firman el presente certificado en Salamanca, a 21 de septiembre de 2015.

Fdo.: M. Cordero Sánchez

Fdo.: M. Alonso Sardón

Fdo.: J. Pardo Lledías

Fdo.: M. Belhassen García





VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina  
Campus Miguel de Unamuno  
37007 SALAMANCA

Se presenta este documento a modo de *Tesis Doctoral* para optar al Título de “Doctor en Medicina” por la Universidad de Salamanca. Se ha elaborado en base al contenido de un capítulo de libro, dos trabajos publicados y un tercer trabajo aceptado en revistas científicas, que en conjunto adquieren una adecuada relevancia, originalidad y excelencia. Los trabajos se detallan a continuación:

### **CAPITULO DE LIBRO**

**Título:** *EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY OF HEPATIC ECHINOCOCCOSIS.*

**Autores:** V. Velasco Tirado<sup>1,2</sup>, M. Belhassen García<sup>1,2</sup>, C. Esteban Velasco<sup>4</sup>, A. López Bernús<sup>1</sup>, M. Iglesias Iglesias<sup>4</sup>, J. Pardo Lledías<sup>3</sup>, L. Alvela Suarez<sup>1</sup> y L. Muñoz Bellvís<sup>4</sup>.

**Afiliación:**

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>2</sup> Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia 'Río Carrión', Palencia.

<sup>4</sup> Servicio de Cirugía digestiva y general, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

**Referencia:** libro Liver Hydatidosis, publicado por Nova Science Publishers, Nueva York, 2013.

**ISBN:** 978-1-62808-462-7.

**ARTÍCULO PRIMERO**

**Título:** *IS CYSTIC ECHINOCOCCOSIS RE-EMERGING IN WESTERN SPAIN?*

**Autores:** A. López Bernús<sup>1</sup>, M. Belhassen García<sup>1,2</sup>, A. Carpio Pérez<sup>1</sup>, L. Pérez del Villar<sup>2</sup>, A. Romero Alegría<sup>1</sup>, V. Velasco Tirado<sup>1,2</sup>, A. Muro<sup>2</sup>, J. Pardo Lledías<sup>3</sup>, M. Cordero Sánchez<sup>1,2</sup> y M. Alonso Sardón<sup>4</sup>.

**Afiliación:**

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>2</sup> Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia 'Río Carrión', Palencia.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica. Universidad de Salamanca, Salamanca.

**Referencia:** Epidemiology and Infection 2015 Apr 8:1-7.

**DOI:** 10.1017/S0950268815000618.

## **ARTÍCULO SEGUNDO**

**Título:** *SURVEILLANCE OF HUMAN ECHINOCOCCOSIS IN CASTILLA-LEON (SPAIN) BETWEEN 2000-2012*

**Autores:** A. López Bernús<sup>1</sup>, M. Belhassen García<sup>1,2</sup>, M. Alonso Sardón<sup>4</sup>, A. Carpio Pérez<sup>1</sup>, V. Velasco Tirado<sup>1,2</sup>, A. Romero Alegría<sup>1</sup>, A. Muro<sup>2</sup>, M. Cordero Sánchez<sup>1,2</sup> y J. Pardo-Lledías<sup>3</sup>.

### **Afiliación:**

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>2</sup> Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), IBSAL, Salamanca.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia 'Río Carrión', Palencia.

<sup>4</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Salamanca, Salamanca.

**Referencia:** Aceptado en "PLOS Neglected Tropical Diseases".

## **ARTÍCULO TERCERO**

**Título:** *SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA HIDATIDOSIS EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DE EXTREMADURA (2003-2012)*

**Autores:** A. López Bernús<sup>1</sup>, M. Belhassen García<sup>1,2</sup>, A. J. Prieto Vicente<sup>5</sup>, M. Alonso Sardón<sup>4</sup>, A. Carpio Pérez<sup>1</sup>, V. Velasco Tirado<sup>1,2</sup> y J. Pardo Lledías<sup>3</sup>.

### **Afiliación:**

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>2</sup> Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca, Salamanca.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia 'Río Carrión', Palencia.

<sup>4</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Salamanca, Salamanca.

<sup>5</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia

**Referencia:** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Jul 25. pii: S0213-005X(15)00265-7.

**DOI:** 10.1016/j.eimc.2015.06.008.



*Dedicado a mis padres, por su lucha diaria.*  
*A Esteban y a nuestros hijos, Álvaro, Sergio y Blanca,*  
*porque os amo.*



# Agradecimientos

En primer lugar, quisiera dar mi agradecimiento a los Directores de este Proyecto de Tesis Doctoral. Al Dr. Miguel Cordero por ser “nuestro jefe”, siempre me sorprende su brillantez, porque “todo lo sabe” y es el mejor clínico que he conocido. Al Dr. Javier Pardo, mi primer residente mayor, del que aprendí cómo tratar a los pacientes con todas sus particularidades, por ser un incansable estudiante y un gran internista. A la Dra. Montserrat Alonso Sardón, por su aportación epidemiológica y metodológica imprescindible en todos los trabajos realizados, gracias por tenerlo todo al día siguiente y siempre con ganas de trabajar más. Al Dr. Moncef Belhassen, de residente pequeño a Director de Tesis, gracias por “tirar del carro” día a día, por tu presión y continuos ánimos, por ser ante todo generoso con todos tus compañeros, sin ti nunca hubiera logrado terminar este proyecto.

A los que sigo considerando mis jefes, los doctores Dionisio Alonso, José Luis Gutiérrez y Francisco Pascual, los años de residencia vividos bajo su tutela fueron los mejores años de mi “vida laboral”. Me enseñaron a amar mi especialidad, a tratar a los pacientes desde la parte más humana y a que *“lo importante en nuestro trabajo no es el diagnóstico, sino el tratamiento”*.

A mis residentes mayores y pequeños: Maite, Adela, Teresa, Alicia y Lucía. Por el buen equipo que creamos, que hizo que ir a trabajar fuera, sobre todo, divertido. A mi amiga Marisa, compañera en la carrera y en la residencia, por esos grandes “*parlaos*” para animarnos mutuamente.

A mis compañeras y amigas de despacho, Adela y Maite porque desde que llegasteis a los “Montalvos” mi ambiente de trabajo cambió. A Adela, por ser parte activa en este proyecto y por estar siempre cuando la necesito. A Maite, por su valentía, porque los duros momentos vividos los ha sabido superar para ofrecerle lo mejor a sus hijos.

Al “grupo de hidatidosis”, Ángela Romero, Lucía Alvela y Virginia Velasco (gracias por todo el tiempo que te he robado a Mon).

A todo el equipo de infecciosas del Hospital de Salamanca, que día a día se dedican al tratamiento y seguimiento de los pacientes con hidatidosis.

Al personal del CIETUS, en especial al Dr. Antonio Muro, por su apoyo en todos nuestros proyectos.

A mi familia, a mis padres por habérmelo dado todo sin esperar nada a cambio, por haberme ayudado con mis hijos para poder desarrollar todos mis proyectos profesionales, sin ellos la vida diaria sería casi imposible. A mi hermano porque a pesar de todas las dificultades, siempre sigue luchando. A Isa por ser mi segunda madre y a las que considero mis hermanas, Isa, Esther y Nuri, por su apoyo familiar diario. A Esteban, mi compañero en este viaje que es la vida, por estar siempre a mi lado.

Y finalmente, a Luis Pérez del Villar, que inició este proyecto con nosotros y trabajó como el que más, brillante en su trabajo y valiente en la vida. No fue posible que viera el final, pero sabe que gracias a él hoy estamos aquí.



# Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Conclusiones.....</b>	<b>39</b>
<b>5. Trabajos originales.....</b>	<b>43</b>
5.1. Capítulo de libro: <i>“EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY OF HEPATIC ECHINOCOCCOSIS”</i> .....	45
5.2. Artículo primero: <i>“IS CYSTIC ECHINOCOCCOSIS RE-EMERGING IN WESTERN SPAIN?”</i> .....	59
5.3. Artículo segundo: <i>“SURVEILLANCE OF HUMAN ECHINOCOCCOSIS IN CASTILLA-LEON (SPAIN) BETWEEN 2000-2012”</i> .....	71
5.4. Artículo tercero: <i>“SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA HIDATIDOSIS EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DE EXTREMADURA (2003-2012)”</i> .....	89
<b>6. Anexos.....</b>	<b>99</b>





# *1.-Introducción*



La hidatidosis humana es una zoonosis causada por *Echinococcus granulosus*, un cestodo cuyo hospedador definitivo es el perro, y en la que el hombre constituye un hospedador intermediario accidental. Debido al impacto en términos de morbilidad, la especial afectación en áreas desfavorecidas y la escasa inversión en investigación, esta enfermedad está incluida en el listado de enfermedades “olvidadas” de la Organización Mundial de la Salud.

Aunque la hidatidosis es una infección de distribución cosmopolita, el mayor número de casos humanos se concentran en América del Sur, Norte y Este de África, Oriente Medio y países de Asia Central y del Oeste. En Europa, la equinococosis quística es especialmente prevalente en los países de la cuenca Mediterránea como Grecia, Italia, Portugal y España.

La hidatidosis en España estuvo incluida en el grupo de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* (EDO) desde el año 1982 hasta el 1996. Posteriormente fue considerada una enfermedad endémica de distribución regional y su vigilancia quedó a criterio de cada Comunidad Autónoma. En el año 2004, nuestro grupo, utilizando los registros del Hospital Universitario de Salamanca, detectó una incidencia y prevalencia muy superior a la declarada por el Sistema *Enfermedades de Declaración Obligatoria*. Además, demostró la existencia de transmisión activa con persistencia de casos en edad pediátrica.

A partir de ese momento, se decidió proseguir la vigilancia epidemiológica de la hidatidosis en nuestra área, realizando un registro de casos hospitalarios directamente extraído del *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (CMBD). El CMBD es un Sistema de registro de Información Sanitaria cuyo objetivo es el conocimiento de la morbilidad hospitalaria. Constituye un importante instrumento de información que permite conocer la casuística atendida, la actividad hospitalaria y su calidad, posibilitando no sólo la comparación de datos entre diferentes hospitales y Áreas de Salud, sino también, valorar la evolución a lo largo del tiempo. Los datos obtenidos a través de este Sistema de Información Sanitaria en diferentes Áreas de Salud de las Comunidades Autónomas de Castilla y León y Extremadura son comparados con los datos publicados por el *Sistema de Notificación de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)* y los resultados constituyen el núcleo principal de esta Tesis Doctoral, que se presenta en la modalidad de *Tesis por Compendio de Artículos/Publicaciones*.

Los artículos originales que constituyen esta Tesis Doctoral responden a los objetivos planteados y son los siguientes:

- i) *“Is cystic echinococcosis re-emerging in Western Spain?”*
- ii) *“Surveillance of Human Echinococcosis in Castilla-Leon (Spain) between 2000-2012.”*
- iii) *“Situación epidemiológica de la hidatidosis en los centros hospitalarios del sistema público de salud de Extremadura.”*

Además, en esta Tesis Doctoral se incluye a modo de revisión bibliográfica, el capítulo del libro "*Epidemiology and Microbiology of Hepatic Echinococcosis*" en el que se describe los aspectos más importantes de la epidemiología de la enfermedad a nivel mundial, así como su impacto económico.



## *2.-Objetivos*





## OBJETIVO GENERAL

Evaluar la situación epidemiológica actual de la hidatidosis humana en el oeste de España, y analizar su evolución en los últimos 15 años comparando dos sistemas de registro de enfermedades metodológicamente diferentes: el *Conjunto Mínimo Básico de Datos* y el sistema de *Enfermedades de Declaración Obligatoria*.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar epidemiológica y clínicamente de la hidatidosis humana en la provincia de Salamanca y analizar su evolución entre los años 1998 a 2012.
2. Valorar epidemiológicamente la hidatidosis humana en la Comunidad Autónoma de Castilla y León y su evolución durante el periodo 2000 - 2012.
3. Evaluar epidemiológicamente de la hidatidosis humana en la Comunidad Autónoma de Extremadura y su evolución entre los años 2003 al 2012.
4. Comparar dos sistemas de registro de enfermedades metodológicamente diferentes, el registro de casos hospitalarios extraído del *Conjunto Mínimo Básico de Datos* y el Sistema de *Enfermedades de Declaración Obligatoria*, en la estimación de la prevalencia e incidencia de la hidatidosis humana en el oeste de España.



## *3.-Discusión*



**EPIDEMIOLOGIA ACTUAL DE LA HIDATIDOSIS HUMANA EN EL OESTE DE  
ESPAÑA**

En este trabajo de Tesis Doctoral se expone el resultado del análisis epidemiológico durante un seguimiento máximo de 15 años de la hidatidosis humana en dos Comunidades Autónomas del Oeste de España: Castilla y León y Extremadura, dos áreas previamente declaradas endémicas de esta enfermedad.

Los datos representados en tres artículos originales reflejan que la hidatidosis humana sigue siendo una enfermedad frecuente con tasas de incidencia medias en torno a 8 casos por  $10^5$  años persona- y superponibles en ambas Comunidades Autónomas. Estas tasas de incidencia son próximas a las existentes en otros países de la Europa Mediterránea como en Italia y Grecia<sup>1,2</sup>, y similares también a las presentadas en otras regiones en desarrollo de África Subsahariana<sup>3</sup>. Estos resultados establecen una endemidad persistente que debe ser considerada por las autoridades sanitarias. A pesar de ello, y durante el seguimiento de más de una década, se ha observado y demostrado en este trabajo de Tesis doctoral varios hechos relevantes:

- i) En primer lugar, una tendencia clara a la disminución en la incidencia de nuevos casos pasando, en apenas diez años, de

tasas de incidencias medias de 17 casos por 10<sup>5</sup> años-persona- a 5,4 casos por 10<sup>5</sup> años-persona.

- ii)* Una clara disminución de casos pediátricos, así en la Comunidad Autónoma de Extremadura en los últimos 5 años se han registrado únicamente dos casos. Estos datos reflejan que la hidatidosis humana en el Oeste de España, aunque frecuente, está en una fase de progresivo control.

Este proceso se explica por varias razones de índole diverso:

- i)* Modificación de las explotaciones ganaderas, con paso de modelos de explotación animal intensivo frente al modelo extensivo con disminución del pastoreo y trashumancia.
- ii)* El establecimiento de medidas más eficaces de control de cánidos de vida libre.
- iii)* Aplicación de la normativa europea en relación al brote de encefalopatía espongiforme bovina y el manejo de las vísceras de animales muertos: Reglamento sobre subproductos animales (CE) nº 1774/2002 de 3 de Octubre de 2002 y posteriormente Reglamento (CE) nº 1069/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009.

Estos datos también son concordantes con la cronicidad de la enfermedad, de esta manera la mayoría de los casos nuevos se describen fundamentalmente en población mayor (media global 65 años) con un porcentaje importante de casos con diagnóstico incidental y presentando un motivo de ingreso hospitalario diferente a la propia hidatidosis.

Otros datos que esta investigación pone de manifiesto es una distribución discretamente superior entre hombres con relación a mujeres, lo que sugiere que el componente ocupacional puede ser influyente en estas regiones de España. En cuanto a su distribución geográfica no parece que existan zonas o comarcas de especial concentración de casos y su distribución parece homogénea, con una mayor agregación de casos en zonas periurbanas debido a la concentración poblacional en estas áreas, así cuando se estratifica por densidad poblacional parece existir un mayor riesgo de hidatidosis en zonas rurales frente a las urbanas.

Otro de los objetivos planteados en este trabajo de investigación ha sido comparar la información obtenida a partir de dos sistemas de vigilancia epidemiológica metodológicamente diferentes: uno basado en la notificación de casos en el Sistema de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* y otro basado

en el registro de casos hospitalarios basado a partir del *Conjunto Mínimo Básico de Datos*. En el momento actual no existe un consenso adecuado de cual es el sistema de la vigilancia epidemiológica idóneo respecto a la hidatidosis humana. Así, los estudios basados en seroprevalencia son baratos pero están provistos de importantes limitaciones<sup>4</sup>. Los test serológicos comerciales habituales como la hemaglutinación presentan una baja sensibilidad, demostrada también en el trabajo original presentado correspondiente al área de Salamanca con sólo un 60% de seropositividad<sup>5</sup>. Además, es difícil diferenciar entre contacto con *Echinococcus* sp. y el desarrollo de enfermedad.

La selección de una muestra representativa constituye otra limitación y su seguimiento con repetitividad del cribado poblacional aumenta mucho su coste. Los estudios de prevalencia mediante radiodiagnóstico se han utilizado en poblaciones de África como Libia y Marruecos<sup>6,7</sup>, países de Latinoamérica como Argentina y Chile<sup>8,9</sup>, y en países de Asia como Irán y China<sup>10,11</sup>. Evidentemente son métodos muy sensibles, pero tienen en su alto coste su principal limitación.

Por otra parte, los estudios de registro son los más empleados. Inicialmente los estudios basados en casos quirúrgicos podrían constituir una herramienta eficaz aunque, como queda resaltado también en este estudio de Salamanca sólo el 57.3% de los pacientes son sometidos a una intervención



quirúrgica, por lo que este registro infravalora la verdadera dimensión de la hidatidosis.

Los registros mediante declaración obligatoria como el que mostramos en esta Tesis Doctoral, en principio, deberían ser los más eficaces aunque, como queda demostrado en los trabajos presentados hay una infradeclaración notable y generalizada que no permite una correcta evaluación epidemiológica. Varios factores pueden intervenir en este fenómeno: *i)* el desconocimiento de los clínicos, *ii)* las dudas diagnósticas y *iii)* la existencia de un diagnóstico incidental en un porcentaje importante de casos.

En el momento actual otra modalidad de registro está en marcha en Europa por varios grupos de investigación bajo el auspicio de la Unión Europea, recogida bajo el acrónimo HERACLES (Human cystic Echinococcosis ReseArch in CentraL and Eastern Societies) y del que forma parte el Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca<sup>12,13</sup>. Se trata de un registro voluntario de grupos que trabajan activamente en la hidatidosis. Este sistema presenta ventajas como que se establece una ficha clínica bien definida de los pacientes que permitirá extraer mucha información de la enfermedad. Sin embargo, dado que no se ha generalizado ni invitado a participar a muchos grupos que trabajan

en hidatidosis, no creemos que el registro HERACLES permita conocer de forma precisa la evolución de la hidatidosis en nuestro medio.

Por el contrario, el sistema de registro de casos hospitalarios de la hidatidosis humana basado en la extracción de datos del *Conjunto Mínimo Básico de Datos* permite estudiar y estimar la situación epidemiológica de la hidatidosis en un área, comparar los resultados entre diferentes áreas y a lo largo del tiempo, por lo que puede constituir una herramienta de especial interés el control de esta enfermedad. Dado que este sistema de registro es general no precisa de fondos especiales para su realización, su codificación está bajo la normativa de Código Internacional de Enfermedades CIE-9. Varias limitaciones tiene este sistema: por una parte, no se recogen los casos diagnosticados en consulta ambulatoria que no precisen ingreso hospitalario, ni tampoco los diagnosticados en hospitales o centros privados. Este sesgo de selección podría limitar su utilidad.

## Bibliografía

1. Sotiraki S, Chaligiannis I. Cystic echinococcosis in Greece. Past and present. *Parasite (Paris, France)*. 2010;17(3):205-210.
2. Gabriele F, Bortoletti G, Conchedda M. Human cystic echinococcosis in Sardinia during the 20th century. *Parassitologia*. 2004;46(4):383-385.
3. Wahlers K, Menezes CN, Wong ML, et al. Cystic echinococcosis in sub-Saharan Africa. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(11):871-880. doi:10.1016/S1473-3099(12)70155-X.
4. Siracusano A, Bruschi F. Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parassitologia*. 2006;48(1-2):65-66.
5. Lopez-Bernus A, Belhassen García M, Carpio-Perez A, et al. Is cystic echinococcosis re-emerging in western Spain? *Epidemiology and Infection*. April 2015:1-7. doi:10.1017/S0950268815000618.
6. Shambesh MA, Craig PS, Macpherson CN, Rogan MT, Gusbi AM, Echuish EF. An extensive ultrasound and serologic study to investigate the prevalence of human cystic echinococcosis in northern Libya. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999;60(3):462-468.

7. Macpherson CNL, Kachani M, Lyagoubi M, et al. Cystic echinococcosis in the Berber of the Mid Atlas mountains, Morocco: new insights into the natural history of the disease in humans. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2004;98(5):481-490. doi:10.1179/000349804225021343.
8. Larrieu E, Frider B, del Carpio M, et al. [Asymptomatic carriers of hydatidosis: epidemiology, diagnosis, and treatment]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*. 2000;8(4):250-256.
9. Apt W, Pérez C, Galdamez E, et al. [Echinococcosis/hydatidosis in the VII Region of Chile: diagnosis and educational intervention]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*. 2000;7(1):8-1
10. Harandi MF, Moazezi SS, Saba M, et al. Sonographical and serological survey of human cystic echinococcosis and analysis of risk factors associated with seroconversion in rural communities of Kerman, Iran. *Zoonoses Public Health*. 2011;58(8):582-588. doi:10.1111/j.1863-2378.2011.01407.x.
11. Yang YR, Craig PS, Vuitton DA, et al. Serological prevalence of echinococcosis and risk factors for infection among children in rural communities of southern Ningxia, China. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2008;13(8):1086-1094. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02101.x.

12. Tamarozzi F, Rossi P, Galati F, Mariconti M, Nicoletti GJ, Rinaldi F, et al. RIEC (Registro Italiano Echinococcosi Cistica) the first prospective registry of cystic echinococcosis with an European future. *Eurosurveillance*. 2015 May 7;20(18) pii: 21115.
13. *Heracles-Fp7.Eu*. <http://www.heracles-fp7.eu>. Acceso 29, Marzo de 2015



## *4.-Conclusiones*





**Primera.** La hidatidosis humana es una enfermedad prevalente en la provincia de Salamanca, si bien se observa una disminución progresiva en el número de casos detectados y una reducción significativa en el número de casos detectados en edad pediátrica.

**Segunda.** La equinococosis quística sigue siendo una zoonosis frecuente en Castilla y León, aunque se advierte una disminución progresiva de casos y una importante reducción de enfermos pediátricos durante el período de seguimiento.

**Tercera.** La hidatidosis humana es todavía una enfermedad parasitaria frecuente en Extremadura, su incidencia evoluciona hacia un lento descenso general alcanzando la casi desaparición de casos pediátricos en la última década.

**Cuarta.** El registro de casos hospitalarios de hidatidosis a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos demuestra, tasas de incidencia superiores a las estimadas a partir del Sistema de Notificación de Enfermedades de Declaración Obligatoria, por lo que es probable que el Conjunto Mínimo Básico de Datos, sea más eficaz en la vigilancia epidemiológica de la equinococosis respecto al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en el Oeste de España.



*5.-Trabajos  
Originales*



## *5.1.-Capítulo de libro*

### *EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY OF HEPATIC EQUINOCOCCOSIS*

En el siguiente capítulo de libro se describen características generales del parásito y su ciclo biológico y se aportan datos generales de la epidemiología de la hidatidosis humana a nivel mundial, así como el impacto económico que esta enfermedad condiciona.



In: Liver Hydatidosis

ISBN: 978-1-62808-459-7

Editors: J. M. Ramia and A. Serrablo © 2013 Nova Science Publishers, Inc.

## Chapter I

---

# Epidemiology and Microbiology of Hepatic Echinococcosis

---

*V. Velasco-Tirado*<sup>1</sup>, *M. Belhassen-García*<sup>1</sup>,  
*C. Esteban Velasco*<sup>2</sup>, *A. Lopez-Bernus*<sup>1</sup>,  
*M. Iglesias Iglesias*<sup>2</sup>, *J. Pardo-Lledias*<sup>1</sup>,  
*L. Alvela-Suarez*<sup>1</sup> and *L. Muñoz-Bellvís*<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, IBSAL (Salamanca Institute for Biomedical Research) Hospital Universitario de Salamanca, Spain

<sup>2</sup>Department of General and Digestive Surgery, IBSAL (Salamanca Institute for Biomedical Research) Hospital Universitario de Salamanca, Spain

## Introduction

Echinococcosis is a disease caused by four out of the six known cestoda species from the genus *Echinococcus* sp.: *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli* and *E. oligarthrus*. The two most important species are *E. granulosus* and *E. multilocularis* [1]. The epidemiology of each species of *Echinococcus* sp. varies greatly, although the clinical manifestations they cause are similar. The liver is affected in 75-100% of the cases [2]. We mainly refer to the epidemiology and microbiology of *E. granulosus* infection.

---

\* Email: [luismb@usal.es](mailto:luismb@usal.es).

## The Parasite and Its Biological Cycle

Similarly to other cestoda, echinococcus have intermediate and definitive hosts (figure 1). Canidae are the definitive hosts, especially dogs, which form the so-called “domestic” cycle. Some authors have referred to the existence of “wild” cycles in which the wolf is the main definitive host. The intermediate hosts are usually ruminants and particularly sheep and goats, but due to their low specificity for intermediate hosts, *E. granulosus* can also be hosted by a wide range of vertebrates: ungulates, marsupials, primates and humans. The circumstances and the transmission dynamics of this zoonosis depend, among other things, on the availability and the nature of the intermediate hosts, which may vary from one country to another or even from one region to another. As in other zoonosis, the human species is a paratenic host. In intermediate hosts, after the ingestion of eggs, cysts are formed (larval stage). When canines eat entrails that contain cysts, the adult stage develops. The adult tapeworm is small, it resides in the intestine and it has three proglottids: one immature, another mature and a gravid one.

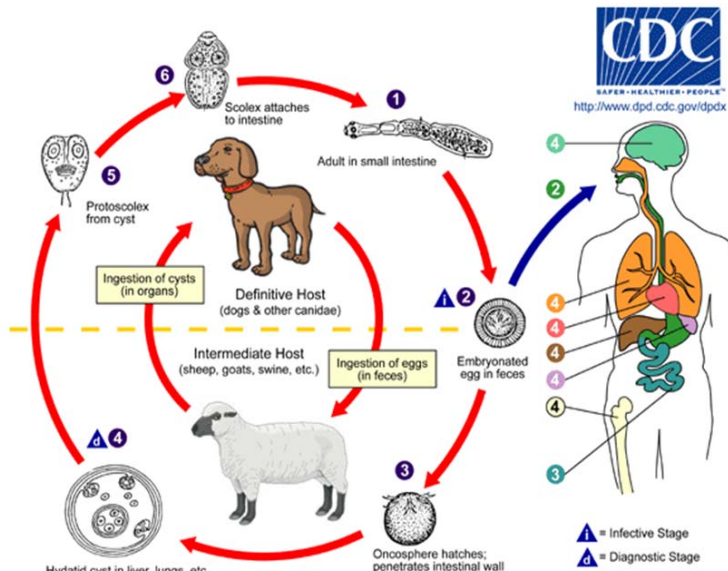


Figure 1. Life cycle of *Echinococcus* sp.



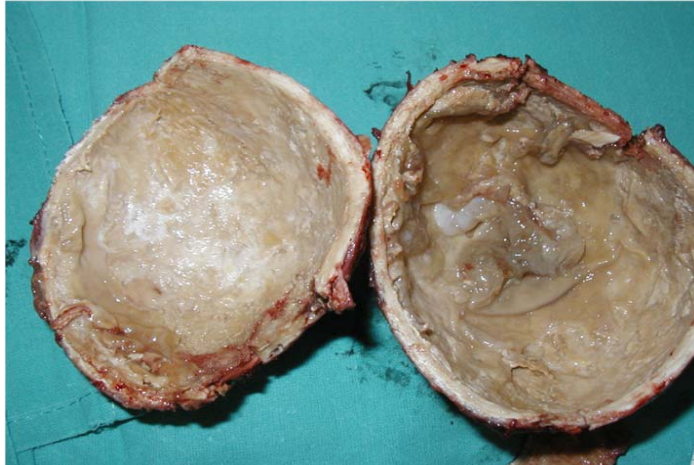


Figure 2. Hydatid cyst.

The gravid segment breaks away to release extremely hard eggs which are then passed in the feces (>70000 eggs/day). This release takes place every 4-6 weeks during the period in which the worm remains in the host, which usually ranges between 6-20 months [3].

When humans ingest the eggs, the embryos or oncospheres are released; they penetrate the intestinal mucosa, reach the portal circulation system and are move to different organs, starting with the liver and the lungs, if they cross the mucosal barrier, and if they cross the lung filter, any other organ. The final location seems to be related to some characteristics of the host and the size of the oncospheres, the venules and the lymph nodes. Afterwards, the larvae develop and form hydatid cysts filled with liquid (figure 2). These cysts are formed by an outer membrane and an inner germinal layer which generates a series of germinal cystic structures called brood capsules. Inside these brood capsules there is a large number of new larvae, called protoscolices. The rupture of these daughter cysts and the release of the scolices give way to sediment called hydatid sand, which remains in the bottom of the cyst. Some cysts may remain sterile and not produce prolific vesicles, and they are called acephalocysts. The dissemination of scolices within the organ due to the rupture of the cysts originates a secondary echinococcosis. The cysts grow slowly through the years (approximately 1 mm per month) [4]. The evolution of cysts caused by *E. granulosus* is variable: 14% of them die and become

4 V. Velasco-Tirado, M. Belhassen-García, C. Esteban Velasco et al.

---

calcified; 20% of the cysts do not grow and in 66% of them there is a progressive growth [5]. Although most patients are asymptomatic for long periods of time, as the cysts grow they can cause complications, none of which are specific, which can be classified into three types: immunological, infectious, and mechanical [6].

## Epidemiology

The epidemiological importance of the different species of *Echinococcus* sp. is very variable. The distribution of echinococcosis caused by *E. granulosus* is worldwide spread and cosmopolitan (figure 3), whereas the infection caused by *E. multilocularis* is mainly located in the northern hemisphere, mainly in central Europe, Russia, China, the north of Japan, North America and Alaska (figure 4) [7,8]. The epidemiological repercussion of cases caused by *E. vogeli* and *E. oligarthrus* is insignificant. We will mainly describe the epidemiology of echinococcosis caused by *E. granulosus*

The worldwide incidence and prevalence of cystic echinococcosis have fallen dramatically over the past several decades. Nonetheless, infection with *E. granulosus* remains a major public health issue in several countries and regions, even in places where it was previously at low levels, as a result of a reduction of control programs due to economic problems and lack of resources [9], and given a geographic distribution and extent greater than previously believed; several studies have shown that echinococcosis is currently considered an emerging or re-emerging disease, both for *E. granulosus* and *E. multilocularis* [1,2,8,10-13]. Therefore, the existing data probably underestimate the real dimensions of this zoonosis. This may be partly explained by the growing use of radiodiagnosis techniques (with frequent incidental diagnoses) [14], or by a real increase in the prevalence of the disease. This increase has already been registered in some endemic countries, such as Bulgaria, China and Morocco [7,15], while at the same time new cases are arising in countries that were previously free from the disease, such as Austria or Hungary [16,17]. The reasons that may explain this phenomenon are varied, ranging from climate changes that favor the environmental survival of eggs and cysts to a decrease in the rigor of the health campaigns for the control of the disease. While the infection in adults has been traditionally considered as a rural disease, the data regarding the pediatric population are controversial, with some studies stating that it is predominant in rural areas and others reporting a predominance in the urban population [18,19].

Complimentary Contributor Copy

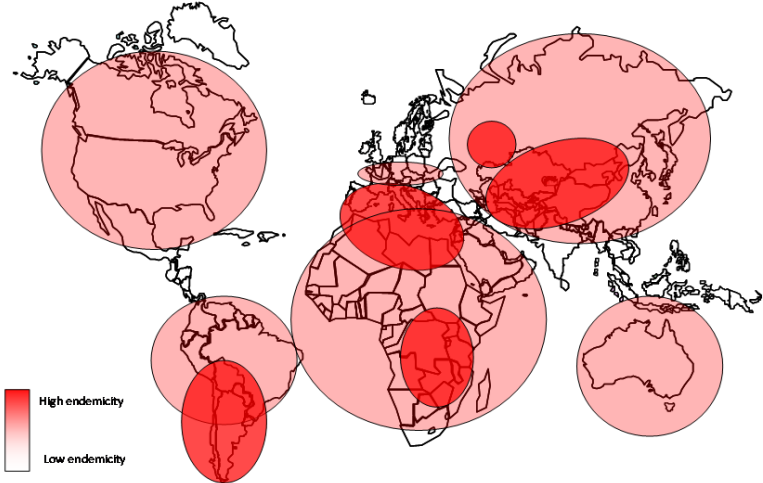


Figure 3. Worldwide distribution of *Echinococcus granulosus*.

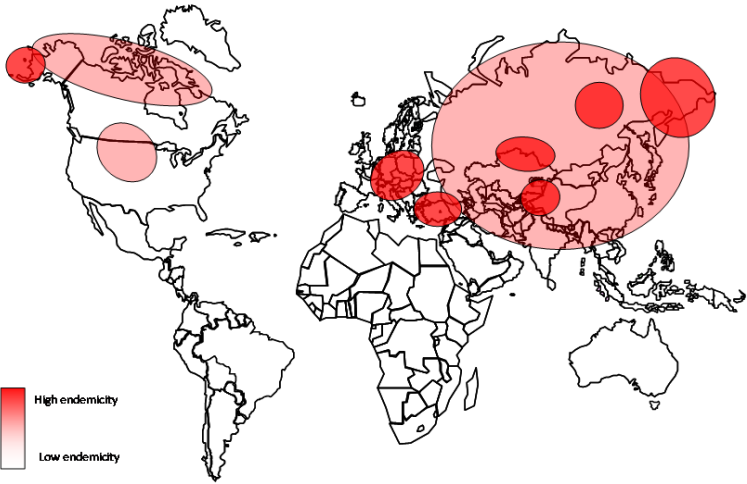


Figure 4. Worldwide distribution of *Echinococcus multilocularis*.

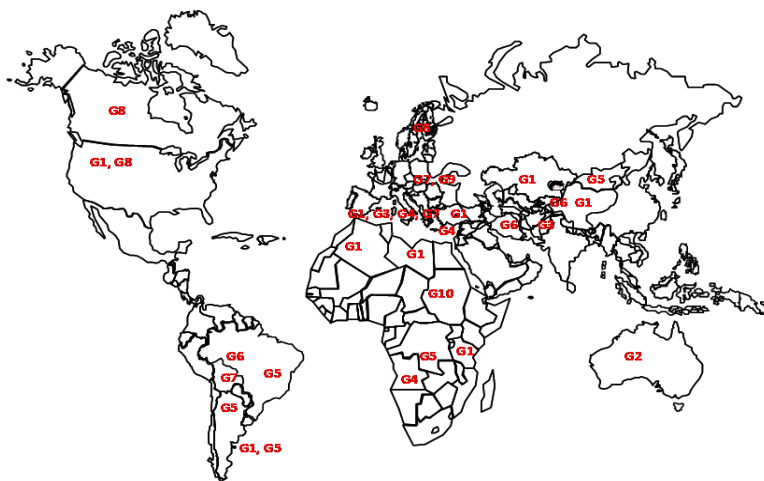


Figure 5. Worldwide distribution of the zoonotic strains of *Echinococcus granulosus*.

Geographic distribution differs by country and region depending on the presence in that country of large numbers of nomadic or semi-nomadic sheep and goat flocks that represent the intermediate host of the parasite, and their close contact with the final host, the dog, which mostly provides the transmission of infection to humans [9].

The distinct genetic types of *E. granulosus* include G1-G10 (figure 5) [20-22]. Among these strains, we have available data for preliminary epidemiological analyses only for some strains. In fact, some of them are still poorly characterized and further research is needed to determine with higher detail their host and geographic ranges and whether their genetic characteristics are conserved between different endemic regions.

The most frequent strain associated with human echinococcosis appears to be the common sheep strain (G1) and, to a lesser degree, G2. This G1 strain appears to be widely distributed in all continents. Highest rates of infection are recorded in communities involved in extensive sheep farming and epidemiological studies suggest that this genetic variant is the principal strain infecting humans [1,23]. Consequently, its presence coincides with areas which have high prevalence of human echinococcosis such as in Morocco, Tunisia, Kenya, Kazakhstan, western China and Argentina [9]. The G2 strain is known to be transmitted among sheep and infect humans also, but genetic

differences biologically distinguish it from the G1 strain, conferring a different life cycle. It has been found in Australia and previously also documented in Tasmania. The remaining strains are more poorly characterized (G3-G10), and they are of lower epidemiological interest.

The prevalence of echinococcosis caused by *E. granulosus* is high in some areas of Eurasia. It is mainly described in countries of the Mediterranean region (except for Malta and the south of Cyprus): Greece, Italy, Portugal, Tunisia, Morocco, Algeria, Turkey and Spain [10,24-26].

In Asia, it is important mainly in southern and central parts of Russia, central Asia and China [9]. It is considered an emerging or re-emerging disease in some countries of central Asia. In Kazakhstan, human infection has increased since the middle 1990s till present time from 200 surgical cases annually to the current level of nearly 1000 cases per year [27]. Similar trends in human cases have been assessed in all other Central Asian countries. However, no detailed data is available about transmission and diffusion of *E. granulosus* infection in Central Asian countries [9]. China is one of the most important endemic regions of echinococcosis and now, it has been estimated that about one million existing cases of human echinococcosis occur in China [28]. In some regions, the prevalence rate reaches 2.1% [29].

Although most regions of Africa are poorly researched and limited information is available, several taxa have been found in the African countries. We have found seroprevalence levels of 3.5% in countries from Eastern and Western Africa such as Sudan, Uganda or Kenya [9,30].

In America, the highest prevalence rates are found in countries from the Southern Cone (Peru, Argentina, Brazil, Chile and Uruguay), where in regions with high endemism they can range between 5-10% [9,31-35].

In some regions of Australia, the disease has a medium importance. Annually, new cases of human echinococcosis appear stable, numbering between 80 and 100 among the entire country [9,36].

## Socioeconomic Impact

Echinococcosis represents an increasing public health and socioeconomic concern, and it is a cause of loss of DALY (disability-adjusted life years) in many areas of the world [37-39]. According to a global study on this subject, the global economic loss reaches \$193,529,740 annually. If this figure is adjusted with the estimate of undeclared cases and the per capita income, they

increase to \$1,918,318,955. In Spain, the global figures for the cost of echinococcosis are estimated in €148,964,534 annually [40].

In view of the relevance of these figures, it is essential to control this disease, trying to reduce its prevalence, both in the definitive and the intermediate hosts, in order to interrupt its transmission. Ever since the 80s, some regions in Spain develop programs for the control and prevention of this disease, which proves that these measures are cost-effective [41].

## Conclusion

Given the wide geographic distribution, echinococcosis caused by *E. granulosus* is a re-emerging disease in several countries and regions, even in places where it was previously at low levels. Evidence suggests this is a result of a reduction of control programs due to economic problems and lack of resources, leading to severe disease, considerable economic loss and, definitely, a public health problem of increasing concern [9].

## References

- [1] Thompson RCA, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends in Parasitology*. 2002;18(10):452–7.
- [2] Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(13):1448–58.
- [3] Thompson RC. Growth, segmentation and maturation of the British horse and sheep strains of *Echinococcus granulosus* in dogs. *International Journal for Parasitology*. 1977;7(4):281–5.
- [4] Heath DD, Lawrence SB. *Echinococcus granulosus*: development in vitro from oncosphere to immature hydatid cyst. *Parasitology*. 1976;73(3):417–23.
- [5] Romig T, Zeyhle E, Macpherson CN, Rees PH, Were JB. Cyst growth and spontaneous cure in hydatid disease. *The Lancet*. 1986;1(8485):861.
- [6] Garcia MB, Lledías JP, Pérez IG, Tirado VV, Pardo LF, Muñoz-Bellvís L, et al. Primary super-infection of hydatid cyst--clinical setting and microbiology in 37 cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2010;82(3):376–8.

- [7] Jenkins DJ, Romig T, Thompson RCA. Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp.—a global update. *International Journal for Parasitology*. 2005 Oct;35(11-12):1205–19.
- [8] Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010 Oct;23(5):505–12.
- [9] Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(13):1425–37.
- [10] Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. [Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard?]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. 2005 May;23(5):266–9.
- [11] Torgerson PR, Heath DD. Transmission dynamics and control options for *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*. 2003;127 Suppl:S143–58.
- [12] Rojo-Vazquez FA, Pardo-Lledias J, Francos-Von Hunefeld M, Cordero-Sánchez M, Alamo-Sanz R, Hernandez-Gonzalez A, et al. Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(1):e893.
- [13] Torgerson PR, Karaeva RR, Corkeri N, Abdyjaparov TA, Kuttubaev OT, Shaikenov BS. Human cystic echinococcosis in Kyrgyzstan: an epidemiological study. *Acta Tropica*. 2003;85(1):51–61.
- [14] Larrieu E, Frider B, del Carpio M, Salvitti JC, Mercapide C, Pereyra R, et al. [Asymptomatic carriers of hydatidosis: epidemiology, diagnosis, and treatment]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*. 2000;8(4):250–6.
- [15] Todorov T, Boeva V. Human echinococcosis in Bulgaria: a comparative epidemiological analysis. *Bull World Health Organ*. 1999;77(2):110–8.
- [16] Horváth A, Patonay A, Bánhegyi D, Szlávik J, Balázs G, Görög D, et al. [The first case of human alveolar Echinococcosis in Hungary]. *Orvosi hetilap*. 2008;149(17):795–9.
- [17] Deutz A, Fuchs K, Auer H, Nowotny N. Echinococcosis--an emerging disease in farmers. *N. Engl. J. Med*. 2000;343(10):738–9.
- [18] Djuricic SM, Grebeldinger S, Kafka DI, Djan I, Vukadin M, Vasiljevic ZV. Cystic echinococcosis in children --- The seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia. *Parasitology International*. 2010;59(2):257–61.

10 V. Velasco-Tirado, M. Belhassen-García, C. Esteban Velasco et al.

---

- [19] Davidson RK, Romig T, Jenkins E, Tryland M, Robertson LJ. The impact of globalisation on the distribution of *Echinococcus multilocularis*. *Trends in Parasitology*. 2012;28(6):239–47.
- [20] McManus DP, Thompson RCA. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis. *Parasitology*. 2003;127 Suppl:S37–51.
- [21] Thompson RC, Lymbery AJ. *Echinococcus*: biology and strain variation. *International Journal for Parasitology*. 1990;20(4):457–70.
- [22] Thompson RC, Lymbery AJ. The nature, extent and significance of variation within the genus *Echinococcus*. *Advances in parasitology*. 1988;27:209–58.
- [23] Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Wälz M, Zeyhle E, Elmahdi IE, et al. A PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus granulosus*-complex, with reference to the epidemiological situation in eastern Africa. *International Journal for Parasitology*. 2004;34(5):645–53.
- [24] Seimenis A. Overview of the epidemiological situation on echinococcosis in the Mediterranean region. *Acta Tropica*. 2003;85(2):191–5.
- [25] Sotiraki S, Chaligiannis I. Cystic echinococcosis in Greece. Past and present. *Parasite* (Paris, France). 2010;17(3):205–10.
- [26] Lorenzini R, Ruggieri A. Distribution of echinococcosis/hydatidosis in Italy. *Journal of helminthology*. 1987;61(3):261–7.
- [27] Torgerson PR, Shaikenov BS, Baitursinov KK, Abdybekova AM. The emerging epidemic of echinococcosis in Kazakhstan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002;96(2):124–8.
- [28] Ito A, Romig T, Takahashi K. Perspective on control options for *Echinococcus multilocularis* with particular reference to Japan. *Parasitology*. 2003;127 Suppl:S159–72.
- [29] Wang Q, Qiu JM, Schantz P, He JG, Ito A, Liu FJ. Investigation of risk factors for development of human hydatidosis among households raising livestock in Tibetan areas of western Sichuan province. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi = Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*. 2001;19(2):93–6.
- [30] Magambo J, Njoroge E, Zeyhle E. Epidemiology and control of echinococcosis in sub-Saharan Africa. *Parasitology International*. 2006 Jan;55:S193–5.
- [31] Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, Bern C, Silva B, Bonilla JJ. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(4):807–12.

Complimentary Contributor Copy



- [32] Moro PL, Bonifacio N, Gilman RH, Lopera L, Silva B, Takumoto R, et al. Field diagnosis of *Echinococcus granulosus* infection among intermediate and definitive hosts in an endemic focus of human cystic echinococcosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999;93(6):611–5.
- [33] la Rue de ML. Cystic echinococcosis in southern Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2008;50(1):53–6.
- [34] Zanini F, Suárez C, Pérez H, Elissondo MC. Epidemiological surveillance of cystic echinococcosis in rural population of Tierra del Fuego, Argentina, 1997-2006. *Parasitology International.* 2009;58(1):69–71.
- [35] Martínez G P. [Human hydatidosis disease: general background and epidemiological situation in Chile, 2001-2009]. *Revista chilena de infectología : órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología.* 2011;28(6):585–91.
- [36] Jenkins DJ, Power K. Human hydatidosis in New South Wales and the Australian Capital Territory, 1987-1992. *The Medical journal of Australia.* 1996;164(1):18–21.
- [37] Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis? *International Journal for Parasitology.* 2000;30(12-13):1283–94.
- [38] Garippa G, Varcasia A, Scala A. Cystic echinococcosis in Italy from the 1950s to present. *Parassitologia.* 2004;46(4):387–91.
- [39] Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2006;12(2):296–303.
- [40] Benner C, Carabin H, Sánchez-Serrano LP, Budke CM, Carmena D. Analysis of the economic impact of cystic echinococcosis in Spain. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):49–57.
- [41] Jiménez S, Pérez A, Gil H, Schantz P, Ramalle E, Juste R. Progress in control of cystic echinococcosis in La Rioja, Spain: decline in infection prevalences in human and animal hosts and economic costs and benefits. *Acta Tropica.* 2002;83(3):213–21.



## *5.2.-Artículo primero*

### *IS CYSTIC ECHINOCOCCOSIS RE-EMERGING IN WESTERN SPAIN?*

En este primer artículo se describe la epidemiología actual de la hidatidosis en la provincia de Salamanca y su evolución en los últimos 15 años, además se aportan algunos aspectos clínicos de los pacientes infectados.



## IS CYSTIC ECHINOCOCCOSIS RE-EMERGING IN WESTERN SPAIN?

**Introducción:** La Equinococosis quística sigue siendo un problema de salud importante en muchas áreas del mundo, incluyendo la región Mediterránea. En un trabajo publicado en 2004, se describe una mayor tasa de incidencia que la previamente estimada además de detectar transmisión activa con casos pediátricos. Este trabajo evalúa la situación epidemiológica actual, así como la evolución en los últimos 15 años mediante dos métodos de registro diferentes, *Conjunto Mínimo Básico de Datos* y el obtenido del Sistema *Enfermedades de Declaración Obligatoria*.

**Métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de hidatidosis (códigos CIE 122.0-122.9) en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante el período 1998-2012.

**Resultados:** Un total de 471 pacientes fueron diagnosticados de hidatidosis. De estos casos, 55.8% eran varones, con una edad media de  $62.3 \pm 19.5$  años. Un 1.5% de los pacientes tenían edad pediátrica y 20.5% tenían una edad <45 años. Se realizó tratamiento activo en el 92.6% de los pacientes con diagnóstico primario de equinococosis quística; sin embargo, se realizó estrategia de "esperar y ver" en 59.3% de todos los diagnósticos de equinococosis quística con diagnóstico secundario. La tasa de incidencia de hidatidosis fue significativamente mayor en comparación con la incidencia descrita en el *Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria* en esta área.

Además, se observó una disminución significativa en la incidencia de hidatidosis durante los años incluidos en el estudio ( $\beta = -0.4,357$ ,  $P < 0.001$ ).

**Conclusión:** En la provincia de Salamanca la hidatidosis es una parasitosis frecuente con una disminución en la tasa de incidencia en los últimos 15 años y con una clara disminución en el número de casos pediátricos. La diferencia entre el número de casos obtenidos mediante el *Conjunto Mínimo Básico de Datos* de Castilla y León respecto al Sistema de Notificación de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* sugiere la necesidad de modificaciones que mejoren la vigilancia y control de la hidatidosis humana.



Epidemiol. Infect., Page 1 of 7. © Cambridge University Press 2015  
doi:10.1017/S0950268815000618

## Is cystic echinococcosis re-emerging in western Spain?

A. LOPEZ-BERNUS<sup>1</sup>, M. BELHASSEN-GARCÍA<sup>1,2\*</sup>, A. CARPIO-PEREZ<sup>1</sup>,  
L. PEREZ DEL VILLAR<sup>2</sup>, A. ROMERO-ALEGRIA<sup>1</sup>, V. VELASCO-TIRADO<sup>1,2</sup>,  
A. MURO<sup>2</sup>, J. PARDO-LLEDIAS<sup>3</sup>, M. CORDERO-SÁNCHEZ<sup>1,2</sup> AND  
M. ALONSO-SARDÓN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

<sup>2</sup> Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), IBSAL, Salamanca, Spain

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia 'Río Carrión', Palencia, Spain

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica. Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

Received 11 December 2014; Final revision 22 February 2015; Accepted 9 March 2015

### SUMMARY

Cystic echinococcosis (CE) remains an important health problem in many areas of the world, including the Mediterranean region. We performed a retrospective study of cases reported from 1998 to 2012 in order to review and update the epidemiology of this disease in a highly endemic area situated in western Spain. A total of 471 patients were diagnosed with hydatid disease. Of these cases, 55.8% were male, with an average age of  $62.3 \pm 19.5$  years. More importantly, 1.5% of patients were children, and 20.5% were aged <45 years. An active therapeutic approach was implemented for 92.6% of the CE patients with primary diagnoses; however, a 'watch and wait' strategy was used in 59.3% of all secondary CE diagnoses. The incidence rate of hydatid disease was significantly higher compared to the incidence described in the Notifiable Disease System in this area. Furthermore, a significant decrease in hydatid incidence during the years included in the study was observed ( $\beta = -0.4357$ ,  $P < 0.001$ ). CE incidence has diminished in recent years, although active transmission remains in paediatric cases. Additionally, CE incidence remains high in our region despite public health plans for its control. The documented incidence of CE disease clearly underestimates the real numbers.

**Key words:** *Echinococcus*, emerging infections, hydatid disease, infectious disease epidemiology, zoonoses.

### INTRODUCTION

Cystic echinococcosis (CE) is caused by infections with the larva of the minute tapeworm *Echinococcus*

spp. In Europe, four species are of concern for human CE: *E. granulosus* s.s. (or ovine strain), *E. canadensis*, *E. equinus*, and *E. ortleppi* (or Swiss strain). Human infection caused by tropical American species *E. oligarthrus* and *E. vogeli* is quite anecdotal in Europe

With regard to their life-cycle, adult tapeworms inhabit the small intestine of carnivores (the definitive

\* Author for correspondence: Dr M. Belhassen-García, Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca Spain.  
(Email: mbelhassen@hotmail.com)

## 2 A. Lopez-Bernus and others

hosts) and produce eggs, which are passed with faeces. The intermediate host (including sheep, cattle, donkeys, camels) is infected by ingestion of eggs. Subsequently, a larval stage (metacystode) develops as a cyst in the internal organs of the host. The metacystode produces many protoscolices, each with the potential to develop into an adult tapeworm when ingested by the definitive host. Cysts can be either viable or non-viable. Viable cysts are usually filled with clear fluid with few calcifications, whereas non-viable cysts are mainly calcified. Viable cysts can be either fertile, containing protoscolices, or sterile, containing only highly antigenic fluid. People can become intermediate hosts after accidental ingestion of eggs. Developing cysts cause the morbidity and mortality associated with the disease.

CE is still regarded as a neglected disease whose clinical manifestations range from asymptomatic invasion to severe disease with the possibility of death [1–3]. Although CE is considered to be an eradicable parasite, it has a substantial global disease impact with economic losses for public health systems and agricultural sectors in endemic areas [4]. CE occurs worldwide but it is endemic in central Asia, northern and eastern Africa, Australia, South America and the Mediterranean Basin [5–7].

Worldwide, animal and human hydatidosis does not appear to have diminished in recent years; in fact, current studies have shown that CE is a re-emerging disease in several countries and regions, even in places where its prevalence was previously low [5, 6, 8]. On the other hand, public health disease control programmes may have decreased the incidence and prevalence of hydatid disease [9, 10]. For instance, various control campaigns have shown that preventive measures against the domestic cycle of *E. granulosus* may eventually decrease the incidence and prevalence of the disease [11]. Therefore, control campaigns based on health education, control, or elimination of home sheep slaughter have been successfully implemented in five island-based areas (Iceland, New Zealand, Tasmania, Falkland Islands, Cyprus), and two further continental campaigns have been successfully implemented in Latin America (Region XII in Chile, Rio Negro in Argentina). However, several other attempts to control hydatid invasion have failed [12]. This evidence highlights the importance of control programmes for CE disease. The reduction of these programmes due to the lack of economic resources may have catastrophic consequences, leading to severe disease, considerable economic loss

and, ultimately, a public health problem of increasing concern [6].

The transmission rate of *E. granulosus* in Spain is still high, and is considered highly endemic [13]. The central, northeastern and western regions of Spain are the most important endemic regions, where extensive or semi-extensive farming of livestock (mostly sheep) is common. In particular, Salamanca province, which is located in the west, presents a higher incidence rate of hydatid disease compared to other Spanish regions [14]. Since the mid-1980s, several prevention and control programmes have been implemented to reduce *E. granulosus* infection in Spain [15]. However, lack of epidemiological results prevents the evaluation of the effectiveness of these control campaigns for this endemic area.

The objective of the present study was to analyse the epidemiology of hydatid disease in western Spain from January 1998 to December 2012 by review of the diagnosed cases of hydatid disease admitted to a tertiary referral hospital situated in the western Spanish province of Salamanca.

## METHODS

A retrospective descriptive study of patients diagnosed with CE in the Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) between January 1998 and December 2012 was designed. CAUSA is a tertiary-care hospital of the Autonomous Community of Castilla and Leon that serves the province of Salamanca. It covers an area of 12 350 km<sup>2</sup> encompassing 362 municipalities with a population of 350 564 individuals (45% in the capital) located in western Spain. The population counts per year at the municipality level were obtained from the National Institute of Statistics (INE; <http://www.ine.es/>).

The clinical data were obtained from the Unit of Clinical Documentation of CAUSA. Diagnosis and classification of CE were assessed according to the criteria proposed by the World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis for CE [16]. We included in the study all patients who were diagnosed, according to ICD-9 (code 122.0 to 122.9) criteria. Residents from other regions of Spain who underwent surgery were excluded from the study. Patients with post-operative recurrence and records with missing data, such as age, gender or city of residence, were also excluded from the study.

The clinical and epidemiological data were collected after revision of the medical records. Patients



were stratified according to parameters such as age (0–14, 15–44, 45–69, 70–99 years) and primary and secondary diagnosis. Primary diagnosis was defined when CE was the cause of admission. Secondary diagnosis was defined when CE was any diagnosis different from the cause of admission.

CE is a notifiable disease in the Castilla and Leon region. In order to compare our data with those officially registered, we obtained additional data about the incidence of hydatid disease through the 'Notifiable Disease System' over the same period (1998–2012) from the epidemiological surveillance network of Castilla and Leon (Junta de Castilla y Leon; <http://www.jcyl.es/>).

#### Statistical analysis

The epidemiological analysis of the data included calculating the two measures of disease frequency: the *incidence rate* of hydatid disease was calculated by dividing the number of new cases of the disease by the average population at risk per time interval (person-years) multiplied by 100 000 and is expressed as 'cases/10<sup>5</sup> person-years'. The *cumulative incidence* was estimated by dividing the number of new cases of CE by the population at risk at the beginning of the period. This value is a proportion ranging between 0 and 1 and is expressed as a percentage (%). The denominators were obtained from the population census of each municipality per year (INE; <http://www.ine.es/>).

The statistical analysis included: the *univariate analysis*, the results are expressed as percentages with the corresponding 95% confidence interval (CI) for a proportion as a measure of precision (inferential statistics) for categorical variables and as the mean and standard deviation (s.d.) for continuous variables. With regard to the *bivariate* and *multivariate analysis*, the  $\chi^2$  test was used to compare associations between categorical variables, such as clinical and demographic variables and surgical interventions. The outcome measure is expressed as the odds ratio (OR) together with its 95% CI. Continuous variables were compared using Student's *t* test or the Mann-Whitney test for two groups, depending on whether the given variable had a normal distribution. In order to analyse the temporal distribution of CE, a conventional linear regression analysis was performed. Results were considered statistically significant when  $P < 0.05$ . All data were analysed with R v. 3.0.0 (R Foundation for Statistical Computing;

<http://cran.r-project.org/>) and visually displayed using the Lattice package [17]. Visualization and analysis of spatial data were performed using the ggplot2 package [18].

## RESULTS

### Clinical data related to hydatid disease

Between January 1998 and December 2012, 586 patients with new CE-related diagnosis codes 122.0–122.9 were registered in CAUSA. Of these 586 patients, 71 came from other regions of Spain to undergo surgery and were consequently excluded from the study. In addition, 44 case records contained incomplete data, and these patients were also excluded. According to the inclusion criteria, a total of 471 patients were included in the study. Of the 471 cases diagnosed with CE, 263 (55.8%) were male (the male/female ratio was 1.26), and the average age was  $62.3 \pm 19.5$  years. Although CE was diagnosed in 44.3% of elderly individuals (aged >70 years), seven (1.5%) patients were children (0–14 years), and 90 (19.1%) patients were aged between 15 and 44 years.

Hydatid cyst was the main cause of hospitalisation and the primary diagnosis in 203 (43.1%) cases. Meanwhile, CE was a secondary diagnosis in 268 (56.9%) cases. No differences were observed regarding the sex of the patients and the CE diagnosis between patients with primary and secondary diagnoses. However, most of the primary diagnoses were found in patients younger than 69 years (OR 2.04, 95% CI 1.60–2.61,  $P < 0.001$ ), whereas the secondary diagnosis was most frequently found in elderly patients (>70 years), as shown in Table 1. These data suggest that diagnosis of CE in the elderly is usually related to other comorbidities.

A single cystic lesion with a mean size of 8.0 cm (s.d. = 4.3) was presented in 447/471 (95.0%) patients, while the remaining 24/471 (5.0%) were diagnosed with a disseminated form of CE in which the average number of hydatid cysts was 2.4 (s.d. = 0.7). The hydatid serology test was performed for 213 patients, and we found that 136/213 (63.8%) patients presented positive (>1/80) anti-CE IgG titres, ranging from 1/80 to 1/10 240 (Table 1).

Surgery alone and surgery followed by treatment with anthelmintic drugs were the two main therapeutic approaches pursued in 46.8% and 39.4% of the CE primary diagnoses, respectively (Table 1).

Meanwhile, a 'watch and wait' option was chosen for 59.3% of secondary CE diagnoses ( $P < 0.001$ ).

4 A. Lopez-Bernus and others

Table 1. *Clinical and epidemiological features of 471 cases diagnosed with cystic echinococcosis grouped according to primary or secondary diagnosis*

	All diagnoses (N = 471) n (% ± 95% CI)*	Primary diagnosis (N = 203) n (% ± 95% CI)*	Secondary diagnosis (N = 268) n (% ± 95% CI)*	P value
Gender				0.34
Male	263 (55.8 ± 4)	116 (57.1 ± 7)	147 (54.9 ± 6)	
Age group, years				<0.001
0–14	7 (1.5 ± 1)	5 (2.5 ± 2)	2 (0.7 ± 1)	
15–44	90 (19.1 ± 4)	60 (29.6 ± 6)	30 (11.2 ± 4)	
45–69	165 (35.0 ± 4)	81 (39.9 ± 7)	84 (31.3 ± 6)	
70–99	209 (44.3 ± 4)	57 (28.1 ± 6)	152 (56.7 ± 6)	
Serology				<0.05
Positive	136 (28.9 ± 4)	84 (41.3 ± 7)	52 (19.4 ± 5)	
Negative	77 (16.3 ± 3)	32 (21.9 ± 6)	45 (16.8 ± 4)	
Not available	258 (54.8 ± 4)	87 (20.5 ± 6)	171 (63.8 ± 6)	
Location				0.312
Hepatic	416 (88.3 ± 3)	178 (87.7 ± 5)	238 (88.8 ± 4)	
Pulmonary	29 (6.1 ± 2)	9 (4.4 ± 3)	20 (7.4 ± 3)	
Disseminated	24 (4.4 ± 2)	15 (7.4 ± 4)	9 (3.4 ± 2)	
Bone	2 (0.4 ± 1)	1 (0.5 ± 1)	1 (0.4 ± 1)	
Treatment				<0.001
Surgery	144 (30.5 ± 4)	95 (46.8 ± 7)	49 (18.3 ± 5)	
Surgery plus medical	126 (26.8 ± 4)	80 (39.4 ± 7)	46 (17.2 ± 5)	
PAIR	0	0	0	
Medical alone	27 (5.7 ± 2)	13 (6.4 ± 3)	14 (5.2 ± 3)	
‘Watch and wait’	174 (37.0 ± 4)	15 (7.4 ± 4)	159 (59.3 ± 6)	

CI, Confidence interval; PAIR, percutaneous aspiration, injection and reaspiration.

\* Percentage ±95% confidence interval for a proportion.

These data show that the choice of surgery, and surgery followed by medical treatment in CE is related to the patients' age because the secondary CE diagnosis was clearly associated with an elderly population (>70 years) ( $P < 0.001$ ). Furthermore, we observed that 138/354 patients were followed for a mean of 16.8 (s.d. = 7.1) months and that 47/276 (17.0%) of patients had recurrent hydatid disease.

#### Epidemiological CE data

The incidence of CE in Salamanca during 1998–2012 was 8.9 cases/10<sup>5</sup> person-years (males 10.3 cases/10<sup>5</sup> person-years vs. females 7.7 cases/10<sup>5</sup> person-years) with a cumulative incidence of 0.24%. The highest incidence of CE occurred in 1998 with 14.2 cases/10<sup>5</sup> person-years, whereas the incidence decreased to 5.1 and 5.4 cases/10<sup>5</sup> person-years in 2010 and 2011, respectively, as shown in Figure 1. More importantly, a significant decrease in hydatid incidence was detected during the years included in the study ( $\beta = -0.4357$ ,  $P < 0.001$ ).

On the other hand, a total of 175 cases were identified in the systematic search through the Notifiable Disease System during 1998–2012. Consequently, the mean incidence of hydatid disease in 1998–2012 obtained through the retrieval process was significantly higher than that provided by data from the Notifiable Disease System in Salamanca province (8.9 vs. 3.3 cases/10<sup>5</sup> person-years,  $P < 0.05$ ). These data suggest that the incidence of hydatid disease in our region has been underestimated.

The geographical distribution of the cumulative incidence of hydatid disease in Salamanca province can be observed in Figure 2. We detected three geographical areas with a high cumulative incidence of hydatid disease, namely the capital (Salamanca) in the northeast and two other areas in the southern and northwestern areas of the province. In the capital, the cumulative incidence is significantly lower than in rural areas ( $P < 0.001$ ). More importantly, it should be noted that the cumulative incidence of hydatid disease reached 2.76% in some rural areas. Most patients came from rural areas (310/471, 65.8%), whereas fewer cases

Human hydatidosis in Spain 5

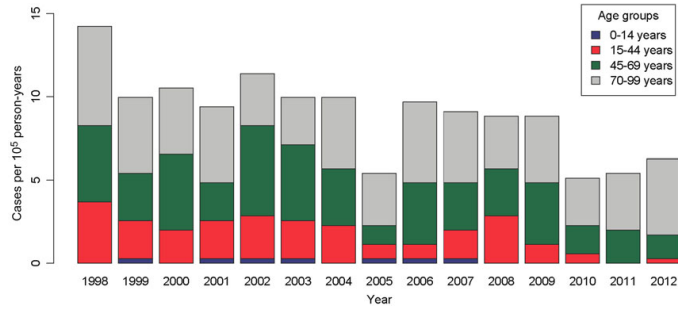


Fig. 1. Temporal trend of cystic echinococcosis incidence rates/100 000 individuals in Salamanca province.

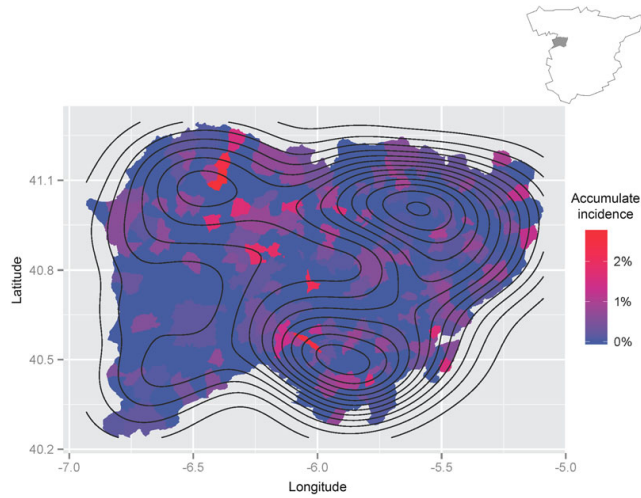


Fig. 2. Geographical distribution of hydatidosis in Salamanca province. The contours represent the density estimation of the prevalence of hydatid disease during 1998–2012.

(161/471, 34.2%) originated from urban areas. The cumulative incidence of hydatidosis in municipalities with <5000 inhabitants was higher than in municipalities of >5000 inhabitants ( $P < 0.05$ ). Moreover, six municipalities with populations >5000 inhabitants accounted for 230/471 (48.83%) cases.

**DISCUSSION**

Although CE is one of the most important existing anthrozoosis in Spain, few data focused on the incidence and prevalence of this disease in humans are available [13]. In the province of Salamanca,

6 A. Lopez-Bernus and others

with an extensive or semi-extensive livestock farming industry, human CE remains highly endemic [14]. In 2005, our group reported the first study focused on the incidence of human hydatidosis in the province of Salamanca [14]. Suspecting that the incidence of human CE had not decreased, we updated the report in this study. The present work expands the analysis from 8 to 15 years and aims to provide new scientific evidence to generate policies that will help to analyse the impact of hydatid disease in our region.

Regarding the diagnosis of hydatid disease, we found that a primary CE diagnosis was frequently given to young patients, whereas a secondary accidental CE diagnosis was most frequently found in the elderly population and usually associated with other pathologies. Furthermore, the 'watch and wait' strategy and medical treatment alone were the treatment options most frequently pursued in the elderly population. These data suggest that the diagnosis of CE in elderly people is usually minimized. In spite of being traditionally considered as a 'benign' pathology, CE is an important cause of morbi-mortality [3]. Therefore, an expectant management of the disease can be dangerous, and it must only be employed for selected patients.

A systematic search of definitive CE cases obtained a disease incidence that was significantly higher than that acquired from data of the Notifiable Disease System; this result should provide motivation to follow the example set by the European Registry for Alveolar Echinococcosis and improve national registers for CE [19]. These records could be used as a tool to prioritize control measures for what is essentially a preventable disease.

In the present study, we found a high incidence of CE disease (8.9 cases/10<sup>5</sup> person-years) and a high cumulative incidence (2.76%) in some rural areas. These figures were significantly greater than those found in northern Spain [20]. Our results could be initially attributed to the chronicity of the disease as well as the increased use of diagnostic imaging and serological methods. However, the presence of 20% of cases in patients aged <45 years and the persistence of paediatric cases suggest that a high rate of infection is being sustained in the population. In our study, we also detected similar disease incidences in both sexes, suggesting that the occupational component of the risk is less relevant than other environmental risk factors [21]. Furthermore, a significant decrease in hydatid incidence was detected during the time period included in the study. The highly endemic nature of

hydatidosis in the province of Salamanca is a consequence of the *E. granulosus* cycle persistence over many years. Health education campaigns based on changing risk behaviours, such as elimination of stray dogs, reduction of parasite burden in the definitive hosts by praziquantel administration and the removal of animal corpses, are the principal measures for the prevention of CE infection.

Most patients with CE live in rural areas with a wide geographical distribution. This geographical heterogeneity of CE infection has also been reported in numerous countries; therefore, it is difficult to identify the relevant risk factors for this disease in our province, region and country [22, 23]. Despite the wide distribution of cases in our region, we found a higher cumulative incidence in rural areas than in urban areas, and this pattern of CE infection has also been documented in previous studies [21].

The main limitation of our work was the initial selection bias. The present study only considers the cases admitted to CAUSA; cases diagnosed in private clinics and primary-care practices were not included in the study. Therefore, we can assume that the actual incidence of human hydatidosis in the province of Salamanca is even higher than that estimated in the present study. Furthermore, our study shows that the percentage of surgical cases in our hospital is <60% of the total of CE diagnoses. Therefore, these data suggest that the studies based on surgical cases underestimate the true incidence of human hydatidosis.

It can be concluded that CE incidence in Salamanca province has diminished in recent years, although active transmission remains in paediatric and young patients, and the diagnosis of CE in the elderly population is usually minimized. CE incidence remains high in our region despite public health plans for disease control. Furthermore, the Notifiable Disease System showed an incidence of CE disease that clearly underestimated the real numbers. These data suggest the need for increased monitoring and control of CE.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the Unit of Clinical Documentation of CAUSA for their help with data collection.

This work should be attributed to Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), IBSAL, Salamanca, Spain.

## DECLARATION OF INTEREST

None.

## REFERENCES

1. **Bristow BN, et al.** Human echinococcosis mortality in the United States, 1990–2007. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2012; **6**: e1524.
2. **Belhassen MB, et al.** Primary super-infection of hydatid cyst – clinical setting and microbiology in 37 cases. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2010; **82**: 376–378.
3. **Belhassen García M, et al.** Study of hydatidosis-attributed mortality in an endemic area. *PLoS ONE* 2014; **9**: e91342.
4. **Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR.** Global socio-economic impact of cystic echinococcosis. *Emerging Infectious Diseases* 2006; **12**: 296–303.
5. **Jenkins DJ, Romig T, Thompson RCA.** Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp. – a global update. *International Journal for Parasitology* 2005; **35**: 1205–1219.
6. **Grosso G, et al.** Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World Journal of Gastroenterology* 2012; **18**: 1425–1437.
7. **Wahlers K, et al.** Cystic echinococcosis in sub-Saharan Africa. *Lancet Infectious Diseases* 2012; **12**: 871–880.
8. **Thompson RCA, McManus DP.** Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends in Parasitology* 2002; **18**: 452–457.
9. **Gimeno-Ortiz A, et al.** Assessment of the programme against hydatid echinococcosis in Extremadura after seven years of activity [in Spanish]. *Revista de Sanidad e Higiene Pública* 1991; **65**: 451–461.
10. **Jiménez S, et al.** Progress in control of cystic echinococcosis in La Rioja, Spain: decline in infection prevalences in human and animal hosts and economic costs and benefits. *Acta Tropica* 2002; **83**: 213–221.
11. **Craig PS, Larrieu E.** Control of cystic echinococcosis/hydatidosis: 1863–2002. *Advances in Parasitology* 2006; **61**: 443–508.
12. **Craig PS, et al.** Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infectious Diseases* 2007; **7**: 385–394.
13. **Rojo-Vazquez FA, et al.** Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2011; **5**: e893.
14. **Pardo J, et al.** Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard? [in Spanish]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2005; **23**: 266–269.
15. **Benner C, et al.** Analysis of the economic impact of cystic echinococcosis in Spain. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; **88**: 49–57.
16. **Brunetti E, Kern P, Vuitton DA.** Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2010; **114**: 1–16.
17. **Sarkar D.** *Lattice: Multivariate Data Visualization with R*. New York: Springer, 2008.
18. **Wickham H.** *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. New York: Springer, 2009.
19. **Kern P, et al.** European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerging Infectious Diseases* 2003; **9**: 343–349.
20. **Carabin H, et al.** Cystic echinococcosis in the province of Álava, North Spain: the monetary burden of a disease no longer under surveillance. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; **8**: e3069.
21. **Campos-Bueno A, López-Abente G, Andrés-Cercadillo AM.** Risk factors for *Echinococcus granulosus* infection: a case-control study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2000; **62**: 329–334.
22. **Acosta-Jamett G, et al.** Prevalence and risk factors for echinococcal infection in a rural area of northern Chile: a household-based cross-sectional study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; **8**: e3090.
23. **Ito A, et al.** Cystic echinococcoses in Mongolia: molecular identification, serology and risk factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; **8**: e2937.



### 5.3.-Artículo segundo

## *SURVEILLANCE OF HUMAN ECHINOCOCCOSIS IN CASTILLA-LEON (SPAIN) BETWEEN 2000-2012*

En este segundo artículo se describe la situación epidemiológica actual de la hidatidosis en la Comunidad Autónoma de Castilla y León, y analizar la evolución durante los últimos 13 años mediante dos métodos: el Sistema de Notificación de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* y el registro de casos hospitalarios de hidatidosis extraído del *Conjunto Mínimo Básico de Datos*.





## *SURVEILLANCE OF HUMAN ECHINOCOCCOSIS IN CASTILLA-LEON (SPAIN) BETWEEN 2000-2012*

**Introducción:** La situación epidemiológica actual de la hidatidosis humana no está definida, mientras en unas zonas está en disminución, en otras se considera emergente o reemergente. En nuestro país, la hidatidosis humana estuvo incluida en el grupo de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* desde 1982 hasta 1996. Posteriormente, su vigilancia quedó a criterio de cada Comunidad Autónoma. El objetivo de este trabajo es analizar la epidemiología actual de la hidatidosis en la comunidad autónoma de Castilla y León y conocer la evolución durante los últimos 12 años.

**Métodos:** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de hidatidosis humana (códigos CIE-IX 122.0-122.9) en Centros Sanitarios del Sistema Público de Castilla y León durante el período 2000-2012.

**Resultados:** Se incluyeron 5510 pacientes con diagnóstico de hidatidosis humana, 3161 (57.4%) fueron varones. La edad media es de  $67.8 \pm 16.9$ , 141 (16.0%) eran menores de 45 años. Se constató una disminución de nuevos casos en menores de 45 años durante los años 2007-2012 (382 *versus* 208 casos; OR=1.49; IC 95%, 1.254-1.793;  $p=0.000$ ). 51 casos (0.9%) fueron menores de 19 años, 34 casos, entre los años 2000-2005 *versus* 11 casos entre 2007-2012; OR=2.42; IC 95%, 1.227-4.803;  $p=0.008$ ). La tasa de incidencia estimada fue mayor a partir del registro mediante el *Conjunto Mínimo Básico de Datos* respecto al Sistema de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* ( $p<0.05$ ).

**Conclusión:** En Castilla y León la hidatidosis es una parasitosis frecuente e infravalorada. Mantiene una transmisión activa, aunque presenta una disminución clara en el número de casos pediátricos. La diferencia entre el número de casos obtenidos mediante *Conjunto Mínimo Básico de Datos* de Castilla y León respecto al Sistema de Notificación de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* sugiere la necesidad de modificaciones que mejoren la vigilancia y control de la hidatidosis humana.

article\_file

[Click here to download Manuscript: article\\_file.doc](#)

1

1 **Title**

2 Surveillance of Human Echinococcosis in Castilla-Leon (Spain) between 2000-2012.

3

4 **Authors and affiliations**

5 1. **Amparo Lopez-Bernus, MD.** Servicio de Medicina Interna. CAUSA. IBSAL.

6 Salamanca. Spain. e-mail: [albernus@hotmail.com](mailto:albernus@hotmail.com)

7 2. **Moncef Belhassen-García, MD, PhD.** Servicio de Medicina Interna. CAUSA.

8 CIETUS. IBSAL. Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca Spain. Tel +34

9 923291306. Fax +34923291131. e-mail: [mbelhassen@hotmail.com](mailto:mbelhassen@hotmail.com). **Corresponding**

10 **author and correspondence address for proofs**

11 3. **Montserrat Alonso-Sardón, MD, PhD.** Área de Medicina Preventiva y Salud

12 Publica. IBSAL Universidad de Salamanca. Salamanca. Spain. email: [sardonm@usal.es](mailto:sardonm@usal.es)

13 4. **Adela Carpio-Perez, MD, PhD.** Servicio de Medicina Interna. CAUSA. IBSAL.

14 Salamanca. Spain. e-mail: [adelacarpiopez@gmail.com](mailto:adelacarpiopez@gmail.com)

15 5. **Virginia Velasco-Tirado, MD.** Servicio de Medicina Interna. CAUSA. CIETUS.

16 IBSAL. Salamanca. Spain. e-mail: [virvela@yahoo.es](mailto:virvela@yahoo.es)

17 6. **Ángela Romero-Alegria, MD.** Servicio de Medicina Interna. CAUSA. IBSAL.

18 Salamanca. Spain. e-mail: [aralegria@yahoo.es](mailto:aralegria@yahoo.es)

19 7. **Antonio Muro, MD, PhD.** Laboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular.

20 CIETUS. IBSAL, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain.

21 email: [ama@usal.es](mailto:ama@usal.es)

22 8. **Miguel Cordero-Sánchez, MD, PhD.** Servicio de Medicina Interna. Sección de

23 Enfermedades Infecciosas. CAUSA. IBSAL. CIETUS, Universidad de Salamanca.

24 Salamanca. Spain. e-mail: [magnus@usal.es](mailto:magnus@usal.es)

25 9. **Javier Pardo-Lledias, MD, PhD.** Servicio de Medicina Interna. CAUPA Hospital

26 General de Palencia “Río Carrión”. Palencia. Spain. e-mail: [javipard2@hotmail.com](mailto:javipard2@hotmail.com).

27

**28 Abstract**

29 Background: Cystic echinococcosis (CE) is an important health problem in many areas  
30 of the world including the Mediterranean region. However, the real CE epidemiological  
31 situation is not well established. In fact, it is possible that CE is a re-emerging disease  
32 due to the weakness of current control programs. Methodology: We performed a  
33 retrospective observational study of inpatients diagnosed with CE from January 2000 to  
34 December 2012 in the Western Spain Public Health-Care System. Principal findings:  
35 During the study period, 5510 cases of CE were diagnosed and 3161 (57.4%) of the  
36 cases were males. The age mean and standard deviation were  $67.8 \pm 16.98$  years old,  
37 respectively, and 634 patients (11.5%) were younger than 45 years old. A total of 1568  
38 patients (28.5%) had CE as the primary diagnosis, and it was most frequently described  
39 in patients <45 years old. Furthermore, a secondary diagnosis of CE was usually found  
40 in patients >70 year old associated with other causes of comorbidity. The period  
41 incidence rate was 17 cases per  $10^5$  person-years and was significantly higher when  
42 compared to the incidence declared through the *Notifiable Disease System* (1.88 cases  
43 per  $10^5$  person-years;  $p < 0.001$ ). Conclusions: CE in western Spain is an underestimated  
44 parasitic disease. It has an active transmission, with an occurrence in pediatric cases, but  
45 has decreased in the recent years. The systematic search of Hospital Discharge Records  
46 of the National Health System Register (HDR) may be a more accurate method than  
47 other methods for the estimation of the incidence of CE in endemic areas.

48

**49 Author summary**

50 The incidence of CE in our region is still high; however, in this period of study, a slow  
51 decrease was observed. The sharp decline of incidence in pediatric population highlights  
52 the importance of long-term control of CE. The systematic search of HDR may be a  
53 more accurate method than other methods in the estimation of the incidence of CE in  
54 endemic areas.

55

56

57

58 **Introduction**

59 Human echinococcosis is a zoonotic infection caused by cestodes of the genus  
60 *Echinococcus* sp. Four species infect humans: cystic echinococcosis (CE) is caused by  
61 *Echinococcus granulosus*, alveolar echinococcosis (AE) is caused by *E. multilocularis*,  
62 and polycystic forms are caused by either *E. vogeli* or *E. oligarthrus*; however, they are  
63 less frequently associated with human infection.

64 CE is considered a neglected disease whose clinical manifestations range from  
65 asymptomatic infection to severe disease [1-3]. Although CE is considered an  
66 eradicable parasite, CE remains a considerable health problem in endemic regions with  
67 substantial economic losses for agricultural sectors and public health systems [4]. CE  
68 occurs worldwide; however, this disorder is endemic in central Asia, northern and  
69 eastern Africa, Australia, South America and the Mediterranean basin [5-7]. The  
70 transmission rate of *E. granulosus* in Spain remains high, and it is considered a highly  
71 endemic area inside the European region [8]. The central, northeastern and western  
72 regions of Spain are the most important endemic regions, such as Castilla-Leon, where  
73 extensive or semi-extensive farming of livestock (mostly sheep) is common [8,9]. Since  
74 the mid-1980s, several prevention and control campaigns have been implemented to  
75 reduce *E. granulosus* infection in Spain[10]. The epidemiological methods used in the  
76 evaluation of human hydatidosis were based, mainly, on notifiable cases system and  
77 detection of cases from Hospital Discharge Records (HDR) [9,10]. In a recent study, in  
78 a province of western Spain, we studied the evolution of incidence during fifteen years  
79 using both methods, and we detected an important under-notification of CE cases [11].  
80 Thus, the aim of this study was to compare these epidemiological methods for  
81 evaluation of CE in a region of western Spain and to determine the evolution of the  
82 incidence over thirteen years.

83

84

85 **Materials and methods**

86 The design was a retrospective observational study of inpatients diagnosed with  
87 CE in the Western Spain Public Health-Care System from January 2000 to December  
88 2012.

89 This study was conducted in Castilla-Leon, a region placed in western Spain,  
90 between parallels 40° 05' and 43° 14' North latitude, and 1° 46' and 7° 05' West, which  
91 covers an area of 94.223 square kilometers and has a population of 2,558,463 persons.  
92 Of the people in this area, 1,661,817 live in municipalities with more than 5,000  
93 inhabitants (defined as an urban population) and 896,646 live in municipalities with less  
94 than 5,000 inhabitants (defined as a rural population) (INE; Census, January 1, 2011  
95 <http://www.ine.es>). The public health service covers 2,455,323 inhabitants (95.96% of  
96 this population) and includes 118,383 (4.82%) foreigners  
97 (<http://www.saludcastillayleon.es>). Regarding territorial organization, this area consists  
98 of 9 provinces with 2,248 municipalities and 59 municipalities with a population of over  
99 5,000 habitants (Junta de Castilla-Leon; <http://www.jcyl.es>). The public specialized  
100 health-care system includes 14 hospitals.

101 The data were collected from HDR. Patients with missing data, such as age,  
102 gender or the city of residence, and residents from other regions of Spain were excluded  
103 from the study. For a better analysis, patients were stratified according to gender and  
104 age (0-19, 20-44, 45-69, and  $\geq 70$  years). Urban origin was defined when place of  
105 residence had >5000 inhabitants. The data were analyzed anonymously.

106 This study analyzes and compares the data provided by two existing surveillance  
107 systems in Spain: HDR and Notifiable Disease System (NDS). In Spain, the  
108 surveillance of communicable/transmissible diseases is regulated by the National  
109 Epidemiological Surveillance Network (National Center for Epidemiology, Carlos III  
110 Institute of Health, Ministry of Health, Social Services and Equality). Data are received,  
111 elaborated and transmitted to European Centre for Disease Prevention and Control  
112 (ECDC) there.

113 The HDRs provides information about patients who have been admitted to the  
114 hospital during the years 2000-2012. We have collected information of hospital

115 admissions with EC code (ICD-9: 122.0-122.9) in diagnostics report of discharge.  
116 When patients have been admitted with the same diagnosis several times, we used to  
117 register only the first admission for analysis. Hydatid disease is a disease of compulsory  
118 numerical declaration so that the Notifiable Disease System (NDS) has only the number  
119 of cases per week and per year, which allows to calculate incidence rates per 100,000  
120 population.

### 121 **Statistical analysis**

122 The annual/period incidence rate of CE was calculated by dividing the number  
123 of new cases of disease observed in the defined time period (1 year or 13 years,  
124 respectively) by the total free periods of disease-person time during the observation  
125 period defined in the study, multiplied by 100,000 and expressed as “cases per 10<sup>5</sup>  
126 person-years”. As it is not possible to accurately measure disease free periods, the total  
127 figure of person-time at risk can be estimated approximately and satisfactory when the  
128 size of the population is stable, multiplying the average population size studied by the  
129 duration of the observation period. Thus, the denominators were obtained from  
130 population counts for each year at the municipality level of the National Institute of  
131 Statistics (INE; <http://www.ine.es/>).

132 The results were expressed as percentages (with corresponding 95% confidence  
133 interval, 95% CI, for a proportion) for categorical variables and as the mean and  
134 standard deviation (SD) for continuous variables. A chi-square test was used to compare  
135 the association between categorical variables, such as clinical and demographics  
136 variables, and the measured outcome was expressed as the odds ratio (OR) together  
137 with the 95% CI for OR. Continuous variables were compared with Student’s t-test or  
138 the Mann-Whitney for two groups, depending on their normal or non-normal  
139 distribution. Additionally, we applied the corresponding regression models for  
140 multivariate analysis. We considered a statistically significant difference from chance at  
141 a p-value <0.05. All of the data were analyzed with SPSS 21 (*Statistical Package for the*  
142 *Social Sciences*).

### 143 **Ethics Statement**

144 This study was approved by the Ethics Committee of Complejo Asistencial  
145 Universitario de Salamanca (CAUSA). Due to it is an epidemiological study, the written

146 consent was not obtained and it was specifically waived by the approving IRB. All data  
147 analyzed were anonymized.  
148



149

150 **Results**

151 Between January 2000 and December 2012, 5510 patients with CE were  
 152 registered with HDR in the 14 hospitals. The main demographic data of the participants  
 153 are shown in **Table 1**.

154 **Table 1. Principal demographic data in patients included in the study.**

155  
 156  
 157  
 158

Demographic data	All patients N= 5510
Male sex	3161 (57.4%)
Mean Age $\pm$ SD	67.8 $\pm$ 16.98
0-19 years	51 (0.9%)
20-44 years	583 (10.6%)
45-69 years	1791 (32.5%)
>70 years	3085 (56.0%)
Patients from rural areas (<5000 inhabitants)	2873 (52.1%)

159

160

161

162

163

164 Fifty-one diagnosed patients (0.9%) were children or adolescents (0-19 years), 583  
 165 patients (10.6%) were between 20-44 years old, 1791 patients (32.5%) were between  
 166 45-69 years old and 3085 patients (56.0%) were  $\geq$ 70 years old (**Fig. 1**). Collectively, the  
 167 young had a higher probability of being male OR=1.2 (95% CI, 1.055-1.483; p=0.010).

168 **Figure 1. Annual cases of CE in Castilla-Leon (western Spain) according to the age**  
 169 **and year distribution.**

170

171 The period incidence rate was 17 cases per  $10^5$  person-years (5510 cases), which  
 172 was significantly higher than the data reported by the “Notifiable Disease System” (17  
 173 cases per  $10^5$  person-years *versus* 1.88 cases per  $10^5$  person-years, (p<0.001)) as shown  
 174 in **Fig. 2**.

175 **Figure 2. Cases per  $10^5$  person-years in Castilla-Leon (western Spain) measured by**  
 176 **hospital admissions and “Notifiable Disease System”.**

177

178 A progressive decrease in the incidence of CE was detected, from 19.6 cases per  
 179  $10^5$  person-year in the 2000 to as low as 12.3 cases per  $10^5$  person-year in the 2010,  
 180 although this incidence has increased in the last two years (**Fig. 2**). According to these  
 181 data, a decrease in the diagnosis of new cases in individuals <45 years old was found  
 182 from 2007-12 (382 *versus* 208 cases; OR=1.49; 95% CI, 1.254-1.793;  $p<0.001$ ), with a  
 183 more pronounced decline in the pediatric population (34 *versus* 11 cases; OR=2.42;  
 184 95% CI, 1.227-4.803;  $p=0.008$ ). Regarding the origin areas, 2,873 (52.1%) patients  
 185 were residents in rural areas, whereas 2,637 (47.9%) cases came from urban areas, and  
 186 the incidence of CE in rural areas was twice as much as that in urban areas (24.6 cases  
 187 per  $10^5$  person-years *versus* 12.2 cases per  $10^5$  person-years,  $p<0.001$ ). A logistic  
 188 regression model revealed significant differences in relation to gender ( $p<0.001$ ) and  
 189 age ( $p=0.003$ ), with more frequent rural origin among men (OR=1.36; 95%CI, 1.22-  
 190 1.52) and those individuals older than 70 years (OR=1.17; 95% CI, 1.05-1.31).

191 The most frequent location of CE was the liver with 4,364 patients (79.1%). We  
 192 further classified the patient's diagnosis of CE according to ICD-9 as shown in **Table 2**.

193 **Table 2. Classification of echinococcosis in a region of western Spain over**  
 194 **thirteen years.**

International Classification of Diseases (ICD-9)	Patients n (%)
122.0 <i>E. granulosus</i> hepatic infection	1115 (20.2)
122.1 <i>E. granulosus</i> pulmonary infection	201 (3.7)
122.2 <i>E. granulosus</i> thyroid infection	19 (0.3)
122.3 <i>E. granulosus</i> another infection	113 (2.1)
122.4 <i>E. granulosus</i> unspecified infection	12 (0.2)
122.5 <i>E. multilocularis</i> hepatic infection	22 (0.4)
122.6 <i>E. multilocularis</i> another infection	5 (0.1)
122.7 <i>E. multilocularis</i> unspecified infection	0 (0)
122.8 Unspecified hepatic echinococcosis	3223 (58.5)
122.9 Other unspecified echinococcosis	800 (14.5)
<b>Total</b>	5510

195

196 CE was the primary diagnosis and the main cause of hospitalization in 1568  
197 (28.5%) patients, and CE was a secondary diagnosis in 3,942 (71.5%) of the cases.

198 Patients younger than 45 years of age had a more frequent primary diagnosis of  
199 CE than did patients older than 45 years of age (72.2% *versus* 22.8%; OR=8.8; 95% CI,  
200 7.329-10.637,  $p<0.001$ ).

201 Ninety-five percent (5231) of the patients had at least one chronic disease. The  
202 average number of diseases per patient with CE was 5.87 [interval range: 1-9]. The most  
203 common chronic diseases were cancer (1561, 28.3%), heart failure (461, 8.3%), atrial  
204 fibrillation (562, 10.2%), cerebrovascular disease (317, 5.7%), chronic obstructive  
205 pulmonary disease (704, 12.8%), diabetes mellitus (770, 14%), and chronic kidney  
206 failure (180, 3.3%).  
207

**208 Discussion**

209 CE is a worldwide zoonotic infection that affects human and animal health, and  
210 it is the cause of significant economic loss for the agricultural sectors and public health  
211 systems in the endemic area [8]. Recent studies have shown that CE is a re-emerging  
212 disease in several countries and regions, even in places where the prevalence was  
213 previously low[5,6,11].

214 It has been demonstrated that control campaigns based on health education,  
215 control, elimination of the slaughter of sheep at home, a change in risk behaviors, such  
216 as elimination of stray dogs, the reduction of parasite biomass in the definitive hosts (by  
217 administering praziquantel) and the removal of animal corpses, may decrease the  
218 incidence and prevalence of infection by CE [10,12-15]. The reduction of these  
219 programs due to the lack of economic resources may have catastrophic consequences,  
220 leading to severe disease, considerable economic loss, and a definite public health  
221 problem of increasing concern [6]. Thereby, the WHO is working toward the validation  
222 of effective cystic echinococcosis control strategies by 2018.

223 Historically, CE in Spain is one of the most important existing anthroozoonoses,  
224 and western Spain is a region with a highly endemic occurrence due to extensive or  
225 semi-extensive farming of livestock and the *E. granulosus* cycle and its continuation  
226 over many years [9]. To the best of our knowledge, the autochthonous transmission in  
227 Spain is only by *E. granulosus* (never by *E. multilocularis* nor other species), therefore,  
228 the reported cases of *E. multilocularis* is probably due to misclassification or less likely  
229 to imported cases originating from an endemic country. Unfortunately, given the  
230 characteristics of the study these results can not be assessed.

231 Our group, using HDR detected a number of local cases that were not previously  
232 identified due to a lack of notification [11]. In this work, we also compared these two  
233 epidemiological methods in a wide area with almost 2.5 million inhabitants to determine  
234 the incidence of CE during 2000 to 2012. Thus, according our previous work, we used  
235 HDR and we detect a higher incidence of CE than that detected by the “Notifiable  
236 Disease System”. A low percentage of surgical cases detected in other studies (<70%)  
237 supports the fact that HDR is at the moment the most accurate method in the evaluation  
238 of health campaigns regarding echinococcosis. Methods based on serological or  
239 ultrasonographic screening have been used to study the prevalence of CE in different

240 areas [16-18], but these methods are more expensive and cannot be used in large  
241 populations over multiple years to establish the epidemiological evolution of  
242 echinococcosis in humans.

243         The initiative European formally named FP7 project HERACLES (Human cystic  
244 Echinococcosis Research in Central and Eastern Societies), was born in 2013 [19,20].  
245 One of the most important objectives was create the European Registry of Cystic  
246 Echinococcosis (ERCE). However, in this moment, the participation of groups that  
247 diagnose and treat to patients is not assured. In this sense, until the results of this  
248 registry are published, we think the HDR system may be the best method for surveilling  
249 CE in our area.

250         Thus, in our work, we showed that in the study period, the incidence of CE in  
251 this region had a slow reduction. According to these data, we found a decrease in the  
252 diagnosis of new cases younger than 45 years old, with a decline of almost half the  
253 number of cases between 2007-2012 compared to 2000-2005. This decrease is still  
254 higher in the pediatric population with a reduction to one-third the number of cases.  
255 These results show that campaigns of public health, based on the elimination of stray  
256 dogs and especially the removal of animal corpses (implemented after the crisis of  
257 bovine spongiform encephalopathy), may decrease the incidence of infection in a wide  
258 endemic area and help control CE [10].

259         However, our data support that the economic burden of CE in Spain was clearly  
260 underestimated; Benner et al. estimated the economic losses due to CE in Spain in 2005  
261 at 148.9 million euros[12,21], and the diagnosed cases of CE were nearly triple in the  
262 same period in our region.

263         Despite the wide distribution of cases in our region, we found a higher  
264 cumulative incidence in rural than in urban areas and this pattern of CE infection has  
265 also been documented in previous studies [22]. Most patients with CE were living in  
266 rural areas with a wide geographic distribution. This heterogeneity on the geographic  
267 distribution of CE has also been reported in numerous countries; therefore, it is difficult  
268 to identify risk factors for this disease in our province, region and country [23].  
269 Additionally, we detected that the disease incidence is very similar in both sexes,  
270 suggesting that the occupational component of the risk is less relevant than other risk

271 factors attributable to environmental conditions [22]. This result supports that health  
272 educational strategies must be intensified, especially in rural areas.

273         Regarding the diagnosis of CE, we found that the primary diagnoses of CE were  
274 performed in young patients, while the secondary accidental diagnosis was most  
275 frequently found in the elderly population and usually associated with other causes of  
276 comorbidity. Despite being traditionally considered as a “benign” pathology, CE is an  
277 important cause of morbi-mortality in patients older than 65 years [1]. Thereby, the  
278 diagnosis of CE in the elderly population is usually underestimated. Therefore, an  
279 expectant management of the disease can be dangerous, and it must be only employed  
280 in select patients.

281         Additionally, we detected that the patients that were primarily admitted for CE  
282 are approximately third of the cases, with the remainder being a secondary diagnosis  
283 with the patient admitted for some other reason. This means that that nearly two third of  
284 the CE cases was an incidental finding. This is indicative that a large numbers of  
285 patients with echinococcosis who remain undiagnosed, and is a further evidence that the  
286 disease is under reported.

287         The main limitation of our work was the initial selection bias. The present study  
288 only considers the cases admitted to public hospital care; cases of private clinics and  
289 primary care were not included in this study. Therefore, we can assume that the actual  
290 incidence of human hydatidosis is even higher than the incidence estimated in this study.

291         One aspect to assess is the immigration impact on these results, which can not be  
292 unavailable by the HDR. Data from our center show that immigration has limited  
293 impact, with figures around 3% (A. Romero-Alegria, M. Belhassen-Garcia, Supporting  
294 Information). .

295         It can be concluded that the systematic search of HDR may be a more accurate  
296 method than other methods, based on the notification of cases in the estimation of the  
297 incidence of CE in endemic areas. The incidence of CE in our region is still high;  
298 however, in this period of study, a slow decrease was observed. The sharp decline of  
299 incidence in pediatric population highlights the importance of long-term control of CE.

### 300 **Acknowledgements**

13

301 Special thanks to the Unit of Clinical Documentation of CAUSA for their help with data  
302 collection for this work.  
303  
304





#### 5.4.-Artículo tercero

### *SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA HIDATIDOSIS EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DE EXTREMADURA (2003-2012)*

En el tercer artículo se describe la epidemiología de la hidatidosis hospitalaria en Centros Sanitarios del Sistema Público de Salud de la Comunidad Autónoma de Extremadura en los últimos 10 años.



## SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA HIDATIDOSIS EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DE EXTREMADURA (2003-2012)

**Introducción:** La hidatidosis humana todavía constituye un importante problema de Salud Pública en muchas regiones del mundo, incluida la cuenca Mediterránea. La situación epidemiológica actual no es conocida en ciertas regiones de España. El objetivo de este trabajo es actualizar los datos epidemiológicos de la hidatidosis en pacientes hospitalizados en el Sistema Público de Salud de Extremadura y conocer la evolución durante los últimos 10 años mediante dos métodos: el Sistema de Notificación EDO y el registro de casos hospitalarios de hidatidosis extraído del CMBD.

**Métodos:** Estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de hidatidosis (códigos CIE 122.0-122.9) en Centros Sanitarios del Sistema Público de Extremadura durante el período 2003-2012.

**Resultados:** Se incluyeron 876 pacientes con diagnóstico de hidatidosis, 536 (61%) fueron varones, con una edad media de  $65.5 \pm 17.8$ ; 19 casos (2.2%) fueron menores de 19 años, 17 (89.47%) casos, entre los años 2003-2007 *versus* 2 casos entre 2008-2012 (OR=7.83; IC 95%, 1.79-34.11;  $p=0.001$ ). 141 (16.0%) eran menores de 45 años. El diagnóstico primario fue más frecuente en menores de

45 años y el diagnóstico secundario más frecuente en mayores de 70 años ( $p < 0.05$ ). La tasa de incidencia fue mayor a través del *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (8.02 casos por  $10^5$  año-persona) respecto al Sistema de *Enfermedades de Declaración Obligatoria* (1.88 casos por  $10^5$  año-persona),  $p < 0.05$ .

**Conclusión:** En Extremadura la hidatidosis es todavía una zoonosis frecuente, con una disminución progresiva en el número de casos en la última década y un importante descenso en el número de casos pediátricos. Los datos obtenidos, tanto en el número de casos, como en la tasa de incidencia, mediante el registro basado en el *Conjunto Mínimo Básico de Datos* fueron superiores, respecto al Sistema de Notificación de *Enfermedades de Declaración Obligatoria*.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Situación epidemiológica de la hidatidosis en los centros hospitalarios del sistema público de salud de Extremadura (2003-2012)

Amparo López-Bernús<sup>a</sup>, Moncef Belhassen-García<sup>b,\*</sup>, Antonio José Prieto-Vicente<sup>c</sup>, Montserrat Alonso-Sardón<sup>d</sup>, Adela Carpio-Perez<sup>a</sup>, Virginia Velasco-Tirado<sup>a</sup> y Javier Pardo-Lledias<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, CAUSA, IBSAL, Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna-Sección de Enfermedades Infecciosas, CAUSA, CIETUS, IBSAL, Salamanca, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

<sup>d</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia Río Carrión, Palencia, Cáceres, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 10 de abril de 2015

Aceptado el 18 de junio de 2015

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Helminthosis  
Echinococcus granulosus  
Hidatidosis  
España  
Re-emergencia

### RESUMEN

**Introducción:** La hidatidosis humana es una zoonosis con distribución cosmopolita. Todavía constituye un importante problema de salud pública en muchas regiones del mundo, incluida la cuenca mediterránea. La situación epidemiológica actual no es conocida en ciertas regiones de España. El objetivo de este trabajo es renovar los datos epidemiológicos de la hidatidosis en pacientes hospitalizados en el sistema público de salud de Extremadura.

**Métodos:** Estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de hidatidosis (códigos CIE 122.0-122.9) en centros sanitarios del sistema público de salud de Extremadura durante el periodo 2003-2012.

**Resultados:** Se incluyeron 876 pacientes con diagnóstico de hidatidosis; 536 (61%) fueron varones, con una edad media de  $65,5 \pm 17,8$ ; 19 casos (2,2%) fueron menores de 19 años: 17 (89,47%) casos entre los años 2003-2007 versus 2 casos entre 2008-2012 (OR = 7,83; IC 95%: 1,79-34,11;  $p = 0,001$ ). Un total de 141 (16,0%) eran menores de 45 años. El diagnóstico primario fue más frecuente en menores de 45 años y el diagnóstico secundario más frecuente en mayores de 70 años ( $p < 0,05$ ). La tasa de incidencia fue mayor a través del registro de pacientes hospitalizados (8,02 casos por  $10^5$  personas-año) respecto al sistema de declaración obligatoria de enfermedades (1,88 casos por  $10^5$  personas-año),  $p < 0,05$ .

**Conclusión:** En Extremadura la hidatidosis es todavía frecuente, con una clara disminución en el número de casos pediátricos. El número de casos obtenidos mediante los registros de pacientes hospitalizados respecto al sistema de notificación de enfermedades de Extremadura sugieren la necesidad de modificaciones que mejoren la vigilancia y el control de la hidatidosis.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Epidemiological update of hydatid disease in hospitals in the public health system of Extremadura (2003-2012)

#### ABSTRACT

**Introduction:** Echinococcosis is a zoonotic infection with a worldwide distribution, and is still an important health problem in many areas of the world, including the Mediterranean basin. At present the epidemiological situation is unclear in certain regions of Spain. The aim of this study was to update the epidemiological situation in Extremadura through an analysis of hospitalised patients in the public health system diagnosed with hydatid disease.

**Methods:** A longitudinal retrospective study was conducted between 2003 and 2012 on hospitalised patients with a diagnosis of hydatidosis (ICD 122.0-122.9) in hospitals of the public health service of Extremadura.

*Keywords:*

Helminthosis  
Echinococcus granulosus  
Hydatidosis  
Spain  
Re-emergence

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbelhassen@hotmail.com (M. Belhassen-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.008>

0213-005X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: López-Bernús A, et al. Situación epidemiológica de la hidatidosis en los centros hospitalarios del sistema público de salud de Extremadura (2003-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.008>

**Results:** During the period of study, 876 patients were diagnosed with hydatid disease. Of these 536 (61%) of cases were male, with a mean age of  $65.53 \pm 17.8$  years. More importantly, 19 (2.2%) of patients were 19 years old, with 17 cases between 2003-2007 versus 2 cases between 2008-2012 (OR = 7.83; 95% CI: 1.79-34.11;  $P = .001$ ). A total of 141 (16.0%) were younger than 45 years. The primary diagnosis was most frequently reported in the younger population < 45 years, whereas the secondary diagnosis was usually found in the elderly population > 70 years ( $P < .05$ ). The incidence rate of hydatid disease obtained from Hospital Discharge Records (HDRs) was significantly higher compared to the incidence that was declared in the Notifiable Disease System of Extremadura (8.02 cases per  $10^5$  person-years vs. 1.88 cases per  $10^5$  person-years [ $P < .05$ ]).

**Conclusion:** In Extremadura hydatid disease is still frequent. With a clear decrease in the number of paediatric cases. The number of cases obtained from HDRs regarding Notification System Diseases Extremadura suggests the need for modifications to improve surveillance and control of hydatid disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

Se denomina hidatidosis a la infección por el cestodo *Echinococcus* spp. Cuatro especies de *Echinococcus* infectan a humanos: *E. granulosus* y *E. multilocularis*, agentes causales de la equinococosis quística (EQ) y la equinococosis alveolar, constituyen las formas clínicas más frecuentes e importantes; las otras dos especies, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*, son menos importantes<sup>1</sup>.

La infección por este cestodo produce manifestaciones clínicas que oscilan desde formas asintomáticas a enfermedad grave con riesgo de muerte<sup>2,3</sup>. El diagnóstico se basa en técnicas serológicas y de imagen<sup>4</sup>. Actualmente disponemos de 3 herramientas terapéuticas: la cirugía<sup>5</sup>, el tratamiento farmacológico<sup>6</sup> y los procedimientos de punción-evacuación (PAIR y PEVAC)<sup>7</sup>.

La EQ presenta gran impacto en cuanto a pérdidas económicas e incapacidad ajustada por años de vida (*disability adjusted years of life* [DAYL])<sup>8</sup>. En España se estima que el coste está por encima de 150 millones de euros anuales<sup>9</sup>.

El ciclo biológico de *E. granulosus* es casi exclusivamente doméstico e involucra como hospedadores intermediarios a mamíferos ungulados como ovejas, cabras, camellos y caballos, y como hospedadores definitivos al perro y otros cánidos. El ciclo perro-ovino es el más importante. El hombre es un hospedador paraténico accidental que se infecta al ingerir los huevos procedentes de las heces de los cánidos infestados.

La situación epidemiológica real de la EQ no está definida. Así, mientras en unas zonas está en disminución, en otras regiones está considerada como una zoonosis emergente o reemergente<sup>10,11</sup>. Entre los factores que explican este fenómeno citamos el cambio en las condiciones climáticas al favorecer la viabilidad de los huevos de *E. granulosus* (lo que influye en el aumento o no de la transmisión del parásito). Además interviene la disminución en el rigor de las campañas sanitarias para el control de la enfermedad. La EQ tiene una distribución universal, se extiende por el oeste y centro de Asia, Australia, Latinoamérica, norte y este de África y cuenca mediterránea<sup>12</sup>. España está considerada un área de alta endemicidad dentro de Europa<sup>13</sup>. En nuestro país, la EQ estuvo incluida en el grupo de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) desde el año 1982 hasta el año 1996. Posteriormente se consideró una enfermedad endémica de distribución regional y su vigilancia quedó a criterio de cada comunidad autónoma. Se incluyó en el Sistema de Vigilancia de Zonas Endémicas. Las comunidades autónomas del centro, noreste y oeste de España se consideran las regiones de mayor endemia, debido al sistema de explotación ganadera extensivo o semiextensivo y a la importancia de sus cabañas ganaderas (sobre todo ovina)<sup>13-19</sup>. En el año 2004 nuestro grupo demostró una transmisión activa y una mayor incidencia a la registrada por el sistema EDO en Salamanca<sup>15</sup>. Si a estos datos se suma la discontinuación de los programas de control, es plausible que en estos años la EQ en ciertas zonas no tenga un buen control.

El objetivo de este trabajo es analizar la epidemiología de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de hidatidosis desde enero de 2003 hasta diciembre de 2012 en los hospitales del sistema público de salud de Extremadura.

## Métodos

Estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de hidatidosis en los hospitales del sistema público de salud de Extremadura (SES) entre los años 2003 y 2012.

Extremadura tiene una extensión de 41.634 km<sup>2</sup>, y está compuesta por 2 provincias y 388 municipios. La población es de 1.102.410 habitantes (<http://www.ine.es> y <http://www.gobex.es/web/>). El SES dispone de 8 hospitales (<http://saludextremadura.gobex.es/>).

Los datos se obtuvieron del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los pacientes ingresados en los hospitales públicos del SES con diagnóstico de hidatidosis, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9, códigos 122.0 a 122.9), proporcionados por la Sección de Vigilancia Epidemiológica, Dirección Gerencia del SES.

Se definió municipio rural aquel con menos de 5.000 habitantes y urbano al de más de 5.000 habitantes. Para un mejor análisis de los datos, la edad se estratificó en 4 categorías: 0-19, 20-44, 45-69 y  $\geq 70$  años. Los pacientes con datos perdidos como edad, género o lugar de residencia fueron excluidos del estudio.

Las tasas de incidencia anual y de período se calcularon dividiendo el número de casos nuevos de enfermedad observados en el período temporal definido (un año y 10 años, respectivamente) entre el total de períodos libres de enfermedad en tiempo-persona durante el período de observación definido en el estudio, multiplicado por 100.000 y expresado como «casos por  $10^5$  años-persona» [Tasa de incidencia =  $\frac{\text{N}^\circ \text{ de casos nuevos de enfermedad en un período determinado}}{\text{total de períodos libres de enfermedad durante el período de observación n definido (en los } \times 100.000 \text{)}}$ . Como en este caso no es posible medir con precisión los períodos libres de enfermedad, el valor total del tiempo-persona en riesgo puede estimarse, de manera aproximada y satisfactoria cuando el tamaño de la población es estable, multiplicando el tamaño medio de la población en estudio por la duración del período de observación. Los denominadores se obtuvieron a partir de las cifras de población del padrón publicadas por el INE (<http://www.ine.es/>).

Se recogieron los datos de hidatidosis notificada por la Red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura del sistema EDO.

Los resultados cuantitativos se expresan en forma de media y desviación estándar (DE). Los resultados cualitativos se expresan en forma de porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Se aplicaron en el análisis bivariante los tests paramétricos

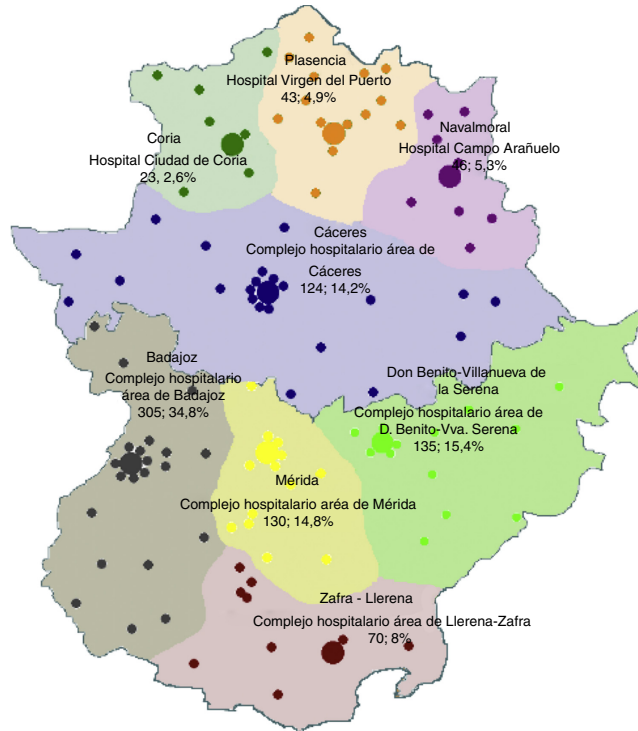


Figura 1. Número de casos y porcentaje por áreas de salud de Extremadura durante el período 2003-2012.

o no paramétricos oportunos. Así, la fuerza de la asociación entre las variables cualitativas se midió con el estadístico de contraste  $\chi^2$  de Pearson y la estimación de la odds ratio (OR). Para comparar medias de las variables cuantitativas se aplicó una t de Student. Además se empleó un modelo de regresión logística para los análisis multivariantes. El grado de significación estadística asumido es de  $p < 0,05$ . Para el tratamiento de los datos se utilizó el programa SPSS 21.0.

**Resultados**

Entre los años 2003-2012, en los 8 hospitales del SES se incluyeron 876 pacientes con diagnóstico de hidatidosis; 536 (61,2%) fueron varones y 340 (38,8%) mujeres, y la razón entre hombre y mujer fue de 1,57. La media de casos anuales fue de  $87,6 \pm 10,87$ . Por provincias, en Badajoz se contabilizaron 640 (73,0%) casos y en Cáceres, 236 (27,0%) casos. La distribución por áreas de salud se muestra en la figura 1.

La edad media fue de  $65,5 \pm 17,8$  años. La distribución y la importancia de los diferentes grupos etarios se muestran en la figura 2. Por grupos de edad, se diagnosticaron 19 (2,2%) casos en menores de 19 años; 17 (89,47%) casos entre los años 2003-2007 versus 2 casos entre 2008-2012 (OR = 7,83; IC 95%: 1,79-34,11;  $p = 0,001$ ).

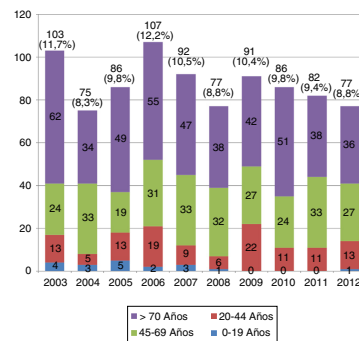


Figura 2. Número de casos por grupos etarios.

Cómo citar este artículo: López-Bernús A, et al. Situación epidemiológica de la hidatidosis en los centros hospitalarios del sistema público de salud de Extremadura (2003-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.008>

**Tabla 1**  
Casos y tasas por CMDB (casos por 10<sup>5</sup> años-persona) comparado con los casos y tasas declarados por el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura

Año	CMDB		EDO		OR [IC 95%]
	Casos	Tasa	Casos	Tasa	
2003	103	9,59	21	1,98	4,90 [3,06-7,84]
2004	75	6,97	18	1,70	4,16 [2,49-6,96]
2005	86	7,93	31	2,93	2,77 [1,83-4,18]
2006	107	9,84	58	5,48	1,84 [1,34-2,53]
2007	92	8,44	16	1,51	5,75 [3,38-9,77]
2008	77	7,01	21	1,98	3,66 [2,26-5,94]
2009	91	8,25	18	1,70	5,05 [3,04-8,38]
2010	86	7,76	7	0,66	12,28 [5,68-26,54]
2011	82	7,39	4	0,38	20,50 [7,51-55,92]
2012	77	6,94	6	0,54	12,83 [5,59-29,45]
Total	876	8,02	200	1,88	4,38 [3,75-5,10]

Un total de 141 (16,0%) eran menores de 45 años. Entre 20-44 años no se encontraron diferencias entre ambos períodos (59 versus 63;  $p=0,283$ ). El diagnóstico en población mayor de 70 años fue ligeramente superior (452/876; 51,6%).

El diagnóstico primario y principal causa de hospitalización de la hidatidosis se obtuvo en 73 (8,3%) pacientes, mientras que el diagnóstico secundario se constató en 803 (91,7%) casos. La mayor parte de los diagnósticos primarios se realizaron en pacientes menores; así, la probabilidad de tener un diagnóstico primario de hidatidosis es 5 veces superior en jóvenes que en mayores (OR=5,05 [IC 95%: 2,77-9,20;  $p<0,001$ ]), mientras que el diagnóstico secundario fue más frecuente en población mayor (>70 años). El tipo de ingreso fue urgente en 666 (76,0%) casos y programados en 208 (23,75). Tres servicios acumularon más del 75% de los pacientes: a) Medicina Interna, con 347 (39,6%) enfermos, b) Cirugía General y del Aparato Digestivo, con 255 (29,1%) pacientes, y c) Aparato Digestivo, con 66 (7,5%) casos. La estancia media fue de  $10,2 \pm 9,0$  días.

La tasa de incidencia media en Extremadura fue de 8,02 casos/10<sup>5</sup> años-persona. La mayor tasa de incidencia se registró en el año 2006, con 9,84 casos/10<sup>5</sup> años-persona, mientras que la tasa de incidencia descendió hasta 6,94 casos/10<sup>5</sup> años-persona en el año 2012 como muestra la tabla 1. La tasa de incidencia durante el período 2003-2007 fue de 8,55 casos/10<sup>5</sup> años-persona si la comparamos con la del período 2008-2012, que fue de 7,47 casos/10<sup>5</sup> años-persona, sin que se observaran diferencias significativas entre ambos períodos ( $p=0,167$ ).

Por otra parte, el sistema EDO de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura durante el período 2003-2012 declaró 200 casos, como muestra la tabla 1. La tasa de incidencia media durante el período de estudio declarado por la EDO fue de 1,88 casos/10<sup>5</sup> años-persona. La tasa de incidencia respecto a la EQ es significativamente mayor según los casos diagnosticados en hospitales públicos del SES comparado con los datos registrados en el Sistema de Notificación de Enfermedades en la Región de Extremadura (8,02 casos/10<sup>5</sup> años-persona a 1,88 casos/10<sup>5</sup> años-persona; OR=4,38; IC 95%: 3,75-5,10;  $p<0,001$ ).

## Discusión

La hidatidosis es una zoonosis de distribución mundial. Su relevancia en áreas endémicas está fuera de toda duda, debido a las importantes pérdidas económicas en el sector ganadero y por el gasto sanitario. Respecto a la prevalencia de la EQ, algunos autores indican una disminución de su importancia, mientras otros trabajos revelan que la EQ constituye una enfermedad emergente/re-emergente en varios países y regiones, incluso en áreas donde la prevalencia era previamente baja<sup>1,10,12</sup>.

Se ha demostrado que las medidas preventivas tras campañas de control dirigidas contra el ciclo doméstico de *E. granulosus* pueden lograr reducir la incidencia y la prevalencia hasta unos niveles tan bajos que permiten interrumpir la transmisión<sup>14</sup>. De este modo, campañas de control basadas en educación para la salud, el control o la eliminación de productos de matanza doméstica derivados de la oveja han sido implementadas con éxito en 5 regiones insulares (Islandia, Nueva Zelanda, Tasmania, las Islas Malvinas y Chipre), mientras que 2 campañas continentales han sido implementadas satisfactoriamente en Latinoamérica (Región XII de Chile y Río Negro en Argentina). Sin embargo, ensayos en el mismo sentido han fracasado en otras regiones continentales. La reducción de estos programas debido a la falta de recursos económicos puede tener consecuencias catastróficas, llevándonos a casos graves de enfermedad, considerables pérdidas económicas y, en definitiva, a un problema de salud significativo<sup>8,9,12</sup>.

La EQ ha sido una de las antropozoonosis más importantes en España, por eso desde mediados de la década de los ochenta se implementaron una serie de programas de control y prevención en varias comunidades autónomas como Navarra, Aragón, Castilla-León, Extremadura, Castilla-La Mancha, Madrid y La Rioja, basados en la eliminación de perros vagabundos, reducción de la biomasa parasitaria en los hospedadores definitivos (mediante la administración de praziquantel), prevención de la infección de los perros mediante el control de las vísceras en mataderos y carnicerías, el decomiso y la destrucción de las parasitadas por quistes hidatídicos (en fosas sépticas, vertederos, etc.) y campañas de educación sanitaria. Los resultados del programa del control de La Rioja son demostrativos y confirmaron que estas medidas consiguen una disminución de la prevalencia de la EQ tanto en el hospedador definitivo (del 7 al 0,2%), como en el intermedio (del 6,5 al 0,58%)<sup>14</sup>. La consecuencia de este hecho fue la disminución de la incidencia de hidatidosis humana (en casos quirúrgicos de 19 a 4 por 10<sup>5</sup> años-persona), demostrándose coste-efectivas. El éxito de estas campañas ha conllevado una sensación de erradicación y control, lo que ha condicionado un menor interés en renovar los datos epidemiológicos, y muchos trabajos tienen más de 2 lustros<sup>17,19</sup>.

Nuestro estudio señala que en Extremadura, a pesar de la disminución en casos pediátricos a lo largo del período de estudio, la EQ se mantiene todavía como un problema sanitario y económico. La distribución geográfica de los pacientes es amplia y heterogénea, siendo destacable el alto número de casos en el Área Sanitaria de Badajoz, presumiblemente por ser una de las áreas más pobladas y centro hospitalario de referencia. Esta heterogeneidad en la distribución ha sido descrita en trabajos previos, siendo constante una difícil identificación de los factores de riesgo específicos para esta enfermedad<sup>20</sup>.

El diagnóstico primario de EQ en nuestro trabajo se produjo mayoritariamente en pacientes jóvenes, mientras que el diagnóstico secundario fue más frecuente en población anciana, generalmente asociada a otras enfermedades. La gran proporción de pacientes con diagnóstico secundario respecto al diagnóstico primario nos lleva a pensar que el colectivo médico mantiene la tradicional consideración de patología benigna sobre la hidatidosis, a pesar de ser una importante causa de morbimortalidad<sup>3</sup>. En este sentido, creemos que una actitud expectante respecto a esta enfermedad puede ser arriesgada y debe ser empleada únicamente en pacientes seleccionados.

En el trabajo encontramos una incidencia de hidatidosis de 8,02 casos/10<sup>5</sup> años-persona. Este resultado podría ser atribuido inicialmente a la cronicidad de la enfermedad, al aumento del uso del diagnóstico por imagen y de los métodos serológicos. Sin embargo, la presencia ya comentada de casos en menores de 45 años y la persistencia de algún caso pediátrico sugieren la existencia de focos activos de infección. En nuestro estudio detectamos que el



componente ocupacional es menos relevante que otros factores de riesgo atribuibles a las condiciones medioambientales<sup>21</sup>.

Atendiendo a los resultados de nuestro trabajo, los datos que ofrece la búsqueda activa de casos muestran una tasa de incidencia significativamente mayor a la encontrada por el sistema de Notificación Obligatoria de Enfermedades. Este dato debería motivar una mejora de los registros para la hidatidosis por parte de las autoridades sanitarias españolas, siguiendo el ejemplo marcado por el Registro Europeo para la EQ<sup>22,23</sup>. En este sentido, y dado que este proyecto todavía no está consolidado, creemos que la búsqueda activa de casos mediante CMBD puede ser a día de hoy un buen método de control epidemiológico de la hidatidosis en España.

Aunque no es el objetivo de este trabajo estimar el impacto económico de la hidatidosis, las cifras presentadas sugieren que solo en gastos directos el coste es significativo y mayor a lo estimado en otras publicaciones<sup>9</sup>.

Las principales limitaciones de este estudio vienen determinadas por: a) la utilización de fuentes de datos secundarios, como el CMBD (elaboradas con fines diferentes a los de investigación), y b) al considerar solo los pacientes de hospitales públicos del SES y no incluir los casos de atención primaria o centros privados, presenta un sesgo de selección, asumiendo que la incidencia real de hidatidosis humana en la región de Extremadura es incluso mayor que la incidencia estimada por este estudio.

Podemos concluir que en Extremadura la hidatidosis es todavía frecuente, con una clara disminución en el número de casos pediátricos. El número de casos obtenidos mediante los registros de pacientes hospitalizados respecto al Sistema de Notificación de Enfermedades de Extremadura sugiere la necesidad de modificaciones que mejoren la vigilancia y el control de la hidatidosis.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Thompson RCA, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends Parasitol.* 2002;18:452-7.
- Bristow BN, Lee S, Shafir S, Sorvillo F. Human echinococcosis mortality in the United States, 1990-2007. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1524.
- Belhassen García M, Romero-Alegria A, Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Lopez-Bernús A, Alvela-Suárez L, et al. Study of hydatidosis-attributed mortality in endemic area. *PLoS one.* 2014;9:e91342.
- WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Tropica.* 2003;85:253-61.
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica.* 2010;114:1-16.
- Alvela-Suarez L, Velasco Tirado V, Belhassen García M, Novo-Veleiro I, Pardo-Lledias J, Romero-Alegria A, et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90:819-22.
- Filice C, Brunetti E, Bruno R, Crippa FG. Percutaneous drainage of echinococcal cysts (PAIR—puncture, aspiration, injection, reaspiration): Results of a worldwide survey for assessment of its safety and efficacy. WHO- Informal Working Group on Echinococcosis-Pair Network. *Gut.* 2000;47:156-7.
- Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:296-303.
- Benner C, Carabin H, Sánchez-Serrano LP, Budke CM, Carmona D. Analysis of the economic impact of cystic echinococcosis in Spain. *Bull World Health Organ.* 2010;88:49-57.
- Jenkins DJ, Romig T, Thompson RCA. Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp. — a global update. *Int J Parasitol.* 2005;35:1205-19.
- Deutz A, Fuchs K, Auer H, Nowotny N. Echinococcosis — an emerging disease in farmers. *N Engl J Med.* 2000;343:738-9.
- Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1425-37.
- Rojo-Vazquez FA, Pardo-Lledias J, Francos-von Hunefeld M, Cordero-Sánchez M, Alamo-Sanz R, Hernandez-Gonzalez A, et al. Cystic echinococcosis in Spain: Current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e893.
- Jiménez S, Pérez A, Gil H, Schantz P, Ramalle E, Juste R. Progress in control of cystic echinococcosis in La Rioja, Spain: Decline in infection prevalences in human and animal hosts and economic costs and benefits. *Acta Tropica.* 2002;83:213-21.
- Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): Should we let down our guard? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:266-9.
- Carabin H, Balseira-Rodríguez FJ, Rebollar-Sáenz J, Benner CT, Benito A, Fernández-Crespo J, et al. Cystic echinococcosis in the Province of Álava, North Spain: The monetary burden of a disease no longer under surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3069.
- Carmona D, Sánchez-Serrano LP, Barbero-Martínez I. *Echinococcus granulosus* infection in Spain. *Zoonoses Public Health.* 2008;55:156-65.
- González Roiz MC, Carmona Pla MP, Pérez Giraldo C, Blanco Roca MT, Beltrán Dubón M. ELISA IgG as screening test for the research of true prevalence of human hydatidosis in Badajoz, Spain. *Eur J Epidemiol.* 1988;4:439-44.
- Vega Monclus E, Gimeno Ortiz A, Calero Carretero R, Jiménez Romano R, Carmona Carmona E. Epidemiologic study and economic repercussions of echinococcosis and hydatidosis in the Province of Badajoz. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 1985;59:1483-518.
- Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, Bardonnet K, Dumortier J, Watelet J, et al. Populations at risk for alveolar echinococcosis, France. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:721-8.
- Campos-Bueno A, López-Abente G, Andrés-Cercadillo AM. Risk factors for *Echinococcus granulosus* infection: A case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:329-34.
- heracles-fp7.eu [Internet]. <http://www.heracles-fp7.eu> [citado 30 de marzo de 2015].
- Tamarozzi F, Rossi P, Galati F, Mariconti M, Nicoletti GJ, Rinaldi F, et al. Registro Italiano Echinococcosi Cistica (RIEC): The first prospective registry of cystic echinococcosis with an European future. *Euro Surveill.* 2015;20:pii21115.



## *6.-Anexos*



## Anexo metodológico

<b>Diseño</b>	Estudio descriptivo longitudinal retrospectivo	
<b>Ámbito de estudio</b>	Comunidad Autónoma de Castilla y León	
	Comunidad Autónoma de Extremadura	
	Provincia de Salamanca	
<b>Población diana</b>	Pacientes con diagnóstico <i>Echinococcus</i> sp. CIE-9, códigos 122.0 a 122.9	
<b>Tamaño muestras</b>	Comunidad Autónoma de Castilla y León	5.510 pacientes
	Comunidad Autónoma de Extremadura	876 pacientes
	Provincia de Salamanca	471 pacientes
<b>Fuentes de datos</b>	Conjunto Mínimo Básico de Datos Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria	
<b>Períodos de tiempo</b>	Comunidad Autónoma de Castilla y León	2000-2012
	Comunidad Autónoma de Extremadura	2003-2012
	Provincia de Salamanca	1998-2012
<b>Software</b>	SPSS Statistics 21.0	



## Apéndice

### *Índices de calidad de las publicaciones*

Aunque no es posible conocer de forma absoluta la calidad de las publicaciones científicas, existen indicadores cuantitativos de la producción científica que permiten valorar de una forma relativa su impacto en la comunidad científica y que son de utilidad para el personal docente e investigador.

Unos indicadores valoran específicamente la producción científica de la REVISTA (como es el caso del *factor de impacto*, *índice de inmediatez* o el *cuartil*), mientras otros la producción científica de un INVESTIGADOR (*índice H de Hirsch* e *índice G*).





### Indicadores de la producción científica de una REVISTA

- ✓ **Factor de impacto o índice de impacto:** mide la frecuencia con la que una revista ha sido citada en un año concreto. Es un indicador que permite comparar revistas y evaluar la importancia relativa de una revista dentro de un mismo campo científico.
- ✓ **Índice de inmediatez:** mide la rapidez con la que se citan los artículos de una revista científica y permite identificar revistas punteras en investigaciones de amplia repercusión.
- ✓ **Cuartil:** es un indicador o medida de posición de una revista en relación con todas las de su área. Si dividimos en 4 partes iguales un listado de revistas ordenadas de mayor a menor factor de impacto, cada una de estas partes será un cuartil. Las revistas con el factor de impacto más alto estarán el primer cuartil, los cuartiles medios serán el segundo y el tercero y el cuartil más bajo será el cuarto.



LIBRO: *LIVER HYDATIDOSIS*

**Nova Science Publishers:**

<b>Año de fundación</b>	1985
<b>País de origen</b>	Estados Unidos de América
<b>Localización</b>	Hauppauge, New York
<b>Tipo de publicaciones</b>	Revistas académicas, libros, enciclopedias y manuales
<b>Temas no ficción</b>	Académicos en general, principalmente Ciencias y Ciencias Sociales
<b>Impresiones</b>	Snova, Troitsa Publications, Kroshka Publications, Noel, Novinka Publications
<b>Sitio Web Oficial</b>	<a href="http://www.novapublishers.com">www.novapublishers.com</a>
<b>Nova Science Publishers</b> está incluido en el <b>Book Citation Index</b> y forma parte de la <i>Web of Science</i> Core Collection, clasificado en Nova como <u>C-publisher</u> .	



ARTÍCULO PRIMERO: *IS CYSTIC ECHINOCOCCOSIS RE-EMERGING IN WESTERN SPAIN?*

**Epidemiology & Infection:** Publicación de la *Cambridge University Press* (CUP)

<b>Título de la revista</b>	<b>Epidemiology And Infection</b>			
<b>ISO Abbrev. Título</b>	Epidemiol. Infect.			
<b>JCR Abbrev. Título</b>	EPIDEMIOL INFECT			
<b>ISSN</b>	0950-2688			
<b>Números/año</b>	12			
<b>Lengua</b>	Inglés			
<b>País de la revista/Territorio</b>	Reino Unido			
<b>Editorial</b>	CAMBRIDGE UNIV PRESS			
<b>Factor de impacto 5-años</b>	2014 Factor de impacto	2.535		
	2013 Factor de impacto	2.491		
	2012 Factor de impacto	2.867		
	2011 Factor de impacto	2.843		
	2010 Factor de impacto	2.257		
<b>2014 Índice de inmediatez</b>	0.707			
<b>Categorías temáticas</b>	SALUD PÚBLICA, AMBIENTAL Y OCUPACIONAL ENFERMEDADES INFECCIOSAS			
<b>Ranking de la revista</b>	<b>Categoría</b>	<b>Total revistas en la categoría</b>	<b>Ranking de la revista en la categoría</b>	<b>Quartil en la categoría</b>
	ENFERMEDADES INFECCIOSAS	78	41	Q3
	SALUD PUBLICA, AMBIENTAL Y OCUPACIONAL	162	47	Q2



ARTÍCULO SEGUNDO: ***SURVEILLANCE OF HUMAN ECHINOCOCCOSIS IN CASTILLA-LEON (SPAIN) BETWEEN 2000-2012***

**Plos Neglected Tropical Diseases**: Publicación de la *Public Library of Science*.

<b>Título de la revista</b>	<b>PLoS Neglected Tropical Diseases</b>			
<b>ISO Abbrev. Título</b>	Plos Neglect. Trop. Dis.			
<b>JCR Abbrev. Título</b>	PLOS NEGLECT TROP D			
<b>ISSN:</b>	1935-2735			
<b>Números/año</b>	12			
<b>Lengua</b>	Inglés			
<b>País de la revista/Territorio</b>	Estados Unidos de América			
<b>Editorial</b>	PUBLIC LIBRARY SCIENCE			
<b>Factor de impacto 5-años</b>	2014 Factor de impacto	4.446		
	2013 Factor de impacto	4.489		
	2012 Factor de impacto	4.569		
	2011 Factor de impacto	4.716		
	2010 Factor de impacto	4.752		
<b>2014 Índice de inmediatez</b>	0.710			
<b>Categorías temáticas</b>	PARASITOLOGÍA MEDICINA TROPICAL			
<b>Ranking de la revista</b>	<b>Categoría</b>	<b>Total revistas en la categoría</b>	<b>Ranking de la revista en la categoría</b>	<b>Quartil en la categoría</b>
	PARASITOLOGÍA	36	5	Q1
	MEDICINA TROPICAL	19	1	Q1





ARTÍCULO TERCERO: **SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA HIDATIDOSIS EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DE EXTREMADURA (2003-2012)**

**Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica:** Publicación Oficial de la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*

<b>Título de la revista</b>	<b>Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica</b>			
<b>ISO Abbrev. Título</b>	Enferm. Infec. Microbiol. Clin.			
<b>JCR Abbrev. Título</b>	ENFERM INFEC MICR CL			
<b>ISSN</b>	0213-005X			
<b>Números/año</b>	10			
<b>Lengua</b>	Español			
<b>País de la revista/Territorio</b>	España			
<b>Editorial</b>	EDICIONES DOYMA S.A.			
<b>Factor de impacto 5-años</b>	2014 Factor de impacto	2.172		
	2013 Factor de impacto	1.881		
	2012 Factor de impacto	1.478		
	2011 Factor de impacto	1.491		
	2010 Factor de impacto	1.656		
<b>2014 Índice de inmediatez</b>	0.383			
<b>Categorías temáticas</b>	ENFERMEDADES INFECCIOSAS MICROBIOLOGÍA			
<b>Ranking de la revista</b>	<b>Categoría</b>	<b>Total revistas en la categoría</b>	<b>Ranking de la revista en la categoría</b>	<b>Quartil en la categoría</b>
	ENFERMEDADES INFECCIOSAS	78	53	Q3
	MICROBIOLOGIA	119	77	Q3



# Comité ético

**HOSPITAL  
UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA**  
Paseo de San Vicente, 58-182  
37007 Salamanca  
Comité Etico de Investigación Clínica  
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: [comite.etico.husa@saludcastillayleon.es](mailto:comite.etico.husa@saludcastillayleon.es)

**EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE  
SALAMANCA,**

## **I N F O R M A**

Que el Proyecto de Investigación presentado por D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA,

Titulado:

**“ANÁLISIS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON  
HIDATIDOSIS ATENDIDOS EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL  
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA”.**

Que presenta como Investigador responsable, SE AJUSTA A LAS NORMAS  
ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 23 de mayo de 2014

EL SECRETARIO



Fdo.: D. Ignacio Dávila González  
Secretario CEIC

