

Universidad  
Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

*INFECCIONES POR PROTOZOOS EN INMIGRANTES  
SUBSAHARIANOS EN EL ÁREA DE FUENLABRADA*

**Autora:**

**María Fernández López**

**Directores:**

**José Manuel Ruíz Giardín**

**Jesús Canora Lebrato**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**Escuela Internacional de Doctorado**

Madrid, 2017



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis directores de tesis. A Jesús, porque fue a la primera persona que escuché “tienes que hacer la tesis”, un día de finales de mayo de 2010, siendo una recién llegada al hospital de Fuenlabrada, sin entender muy bien a lo que se refería. Ahora lo entiendo. Gracias por estos años, por tu visión práctica de las cosas y por haber sido sincero tantas veces. A Chema, gracias por sugerirme la idea de este trabajo, por tu espíritu inquieto y curioso, tu ayuda y refuerzo positivo cuando el ánimo decaía, y todo ello desde la distancia, vía e-mail. Porque gracias a ti he terminado este trabajo.

Al Hospital Universitario de Fuenlabrada. Gracias a los microbiólogos (Jerónimo y Jesús), a Alfredo, del laboratorio de Hematología, a Elena de Medicina Preventiva, y a Juan Victor, por haberme proporcionado los datos de los casos y resuelto las dudas que surgieron. Gracias a todo el servicio de Medicina Interna, por los grandes cinco años de residencia, por los buenos y malos momentos, y por las lecciones enseñadas (de medicina y de la vida en general). Gracias en especial, a Noemí Cabello, por haberme descubierto que en Fuenlabrada “había malaria”.

A mis “malditas coRs” y al “doctor mayor”, a las “ladies”, gracias por haber estado y seguir estando.

A Luis por haber hecho los dibujos de esta tesis. Y a Conchita por los ánimos constantes. Gracias a ambos por todo el cariño diario.

A mi hermana Patricia, por tu energía y vitalidad, por ser un torbellino y “tan diferentes pero tan iguales”. Porque aunque estés lejos para mí estás muy cerca.

A mis padres, Francisco y Ángeles, por haberme dado todas las oportunidades para llegar hasta aquí y animarme en todas mis decisiones. Por enseñarme que la vida son momentos y que hay que disfrutar de ellos.

A Marcos, porque esta tesis es casi tanto tuya como mía. Gracias por tu ayuda infinita en todo, por estar ahí siempre. Por todo y por más. Porque “no fue un accidente, ni existe el destino”.

## ABREVIATURAS

**ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria

**Ag:** Antigenemia

**ANAs:** Anticuerpos antinucleares

**ANCAs:** Autoanticuerpos frente el citoplasma de neutrófilos

**AUC ROC:** Área bajo la curva ROC

**CM:** Comunidad de Madrid

**CMV:** Citomegalovirus

**DALYs:** Disability-adjusted life years (años de vida ajustados por discapacidad)

**DS:** Desviación estándar

**EDO:** Enfermedades de Declaración Obligatoria

**EIA:** Inmunoanálisis ligado a enzimas

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)

**GGT:** Gamma glutamil transpeptidasa

**GPT:** Transaminasa glutámico-pirúvica

**Hb:** Hemoglobina

**Hcto:** Hematocrito

**HRP-II:** Proteína rica en histidina II específica de *Plasmodium falciparum*

**HUF:** Hospital Universitario de Fuenlabrada

**IC:** Intervalo de confianza

**IFI:** Inmunofluorescencia indirecta

**IFN gamma:** Interferón gamma

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IL-1:** Interleucina 1

**IL-12:** Interleucina 12

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**IQR:** Rango intercuartílico

**LDH:** Lacticodeshidrogenasa

**LUES:** Sífilis

**LV:** Leishmaniasis visceral

**NTD:** Neglected tropical disease (“enfermedades tropicales olvidadas”)

**OMS:** Organización mundial de la salud

**ONGs:** Organizaciones no gubernamentales

**ONU:** Organización de las Naciones Unidas

**OR:** Odds Ratio

**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de Oxígeno

**PCR:** Proteína C Reactiva

**PCR:** Polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

**pLDH:** Lactodeshidrogenasa de *Plasmodium*

**Prob:** Probabilidad

**RD Congo:** República Democrática del Congo

**RDT:** Test de diagnóstico rápido

**REDIVI:** Red Cooperativa de Infecciones Importadas por Viajeros e Inmigrantes

**RENAVE:** Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

**RR:** Riesgo Relativo

**SEMTSI:** Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional

**SERMAS:** Servicio Madrileño de Salud

**TESSy:** The European Surveillance System

**TI:** Tasa de Incidencia

**TNF-alfa:** Factor de necrosis tumoral alfa

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**US CDC:** United States Center for Disease Control and Prevention (Centro para el control y prevención de enfermedades de Estados Unidos)

**VCM:** Volumen corpuscular medio

**VEB:** Virus de Epstein-Barr

**VFR:** Visiting Friends and Relatives

**VHB:** Virus de la Hepatitis B

**VHC:** Virus de la Hepatitis C

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**VPN:** Valor Predictivo Negativo

**VPP:** Valor Predictivo Positivo

**VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular

**WB:** WesternBlot





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
1.1 PROTOZOOS .....	21
1.2 PALUDISMO .....	22
1.2.1. Situación actual .....	22
1.2.2. Historia .....	24
1.2.3. Paludismo en Europa.....	25
1.2.4. Paludismo en España.....	28
1.2.5. Paludismo en la Comunidad de Madrid.....	31
1.2.6. El agente etiológico: Plasmodium.....	34
1.2.7. El vector .....	35
1.2.8. Ciclo vital del parásito .....	36
1.2.9. Clínica .....	40
1.2.10. Semiinmunidad .....	43
1.2.11. Malaria grave .....	44
1.2.12. Paludismo y gestación.....	49
1.2.13. Paludismo e infección VIH .....	50
1.2.14. Diagnóstico .....	51
1.2.15. Quimioprofilaxis .....	54

1.2.16.	Tratamiento .....	56
1.3	LEISHMANIASIS .....	59
1.3.1.	Situación actual.....	59
1.3.2.	Historia.....	62
1.3.3.	Leishmaniasis en Europa .....	63
1.3.4.	Leishmaniasis en España .....	64
1.3.5.	Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid.....	66
1.3.6.	El agente etiológico: Leishmania.....	67
1.3.7.	El vector.....	69
1.3.8.	Ciclo vital del parásito .....	70
1.3.9.	Respuesta inmune frente a la infección por Leishmania spp.....	72
1.3.10.	Clínica.....	74
1.3.11.	Diagnóstico .....	76
1.3.12.	Tratamiento.....	79
1.4	INMIGRACIÓN .....	80
1.4.1.	Inmigración en España.....	80
1.4.2.	Inmigración subsahariana en España .....	82
1.4.3.	Inmigración en la Comunidad de Madrid.....	85
1.4.4.	Inmigración subsahariana en la Comunidad de Madrid. ....	87
1.4.5.	Inmigración y salud .....	88
1.5	VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA: EDO .....	91
1.6	MODELOS CLÍNICOS PREDICTIVOS.....	92

<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>93</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>97</b>
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>99</b>
4.1	Tipo de estudio .....	99
4.2	Procesamiento de los datos .....	99
4.3	Ámbito de estudio .....	101
4.4	Definiciones .....	102
4.4.1.	Definiciones generales .....	102
4.4.2.	Definiciones utilizadas para clasificar los casos .....	103
4.4.3.	Definiciones clínicas .....	103
4.4.4.	Definiciones analíticas .....	105
4.4.5.	Definiciones microbiológicas.....	106
4.5	Variables de estudio .....	106
4.5.1.	Evento principal .....	106
4.5.2.	Covariables.....	107
4.6	Pruebas de laboratorio.....	108
4.6.1.	Técnicas.....	108
4.6.2.	Diagnóstico microbiológico .....	109
4.7	Análisis estadístico.....	110
4.8	Diseño del modelo predictivo .....	112
4.8.1.	Calculadora de probabilidad .....	114
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>117</b>
5.1	Inmigración y salud en el área de Fuenlabrada.....	117

5.2	Serie de casos de paludismo en 10 años del HUF. ....	119
5.2.1.	Paludismo y gestación. ....	124
5.2.2.	Paludismo e infección VIH.....	128
5.3	Serie de casos de paludismo en inmigrantes subsaharianos .....	131
5.3.1.	Malaria con ingreso en UCI.....	139
5.3.2.	Paludismo e infección VIH.....	141
5.4	Serie de casos de LV en inmigrantes subsaharianos.....	142
5.5	Modelo predictivo de infecciones por protozoos.....	149
5.5.1.	Detección de variables discriminantes (categóricas).....	149
5.5.2.	Detección de variables discriminantes (métricas) .....	152
5.5.3.	Presentación del modelo de regresión logística.....	154
5.5.4.	Calculadora de probabilidad .....	159
5.5.5.	Ejemplos de aplicación del modelo de predicción clínica.....	160
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>171</b>
6.1	Inmigración y salud en el área de Fuenlabrada.....	171
6.2	Serie de casos de paludismo en 10 años del HUF .....	173
6.2.1.	Paludismo y gestación .....	178
6.2.2.	Paludismo e infección por VIH .....	180
6.3	Serie de casos de paludismo en inmigrantes subsaharianos .....	182
6.3.1.	Malaria con ingreso en UCI.....	189
6.3.2.	Malaria e infección por VIH.....	192
6.4	Serie de casos de LV en inmigrantes subsaharianos.....	194
6.5	Modelo predictivo de infecciones por protozoos.....	200

<b>7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>209</b>
<b>8. CONCLUSIONES FINALES .....</b>	<b>211</b>
8.1 Paludismo importado .....	211
8.2 Leishmaniasis visceral .....	212
8.3 Modelo de predicción de infecciones por protozoos.....	212
<b>9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....</b>	<b>215</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>217</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Población mundial en riesgo.....	22
Figura 2. Fallecimientos a nivel mundial.....	23
Figura 3. Dibujos de Plasmodium según los dibujos originales de Laveran. ....	25
Figura 4. Distribución de mosquitos del género Anopheles en España.....	30
Figura 5. Tasas de incidencia de paludismo.....	33
Figura 6. Trofozoitos de diferentes especies de Plasmodium.....	34
Figura 7. Mosquito del género <i>Anopheles</i> .....	35
Figura 8. Ciclo biológico del Plasmodium.....	39
Figura 9. Incidencia de LV en África, Asia y cuenca mediterránea .....	60
Figura 10. Incidencia de Leishmaniasis visceral en Latinoamérica.....	61
Figura 11. <i>Leishmania</i> spp.....	68
Figura 12. Phlebotominae spp.....	70
Figura 13. Ciclo biológico de <i>Leishmania</i> spp.....	71
Figura 14. Respuesta inmune frente a la infección por <i>Leishmania</i> spp.....	73
Figura 15. Rutas migratorias a Europa desde el continente Africano.....	84
Figura 16. Distribución de población extranjera en la Comunidad de Madrid...86	
Figura 17. Curva ROC del modelo. ....	157
Figura 18. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 1.....	160

Figura 19. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 2. ....	161
Figura 20. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 3. ....	162
Figura 20. Curva ROC del modelo. ....	165
Figura 22. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 1. ....	167
Figura 23. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 2. ....	168
Figura 24. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 3. ....	169



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de gravedad de malaria importada .....	46
Tabla 2. Recomendaciones de quimioprofilaxis según área geográfica .....	55
Tabla 3. Tratamiento para la malaria importada en España (SEMTSI).....	57
Tabla 4. Tratamiento de la leishmaniasis visceral .....	79
Tabla 5. Nacionalidades mayoritarias en la Comunidad de Madrid .....	85
Tabla 6. Casos de paludismo en gestantes. ....	126
Tabla 7. Casos de paludismo con infección VIH.....	129
Tabla 8. Casos según mes de diagnóstico. ....	132
Tabla 9. Tratamiento recibido. ....	136
Tabla 10. Técnicas diagnósticas utilizadas. ....	137
Tabla 11. Principales características analíticas. ....	138
Tabla 12. Casos de malaria que precisaron ingreso en UCI. ....	140
Tabla 13. Casos de paludismo e infección VIH.....	141
Tabla 14. Principales alteraciones analíticas.....	147
Tabla 15. Técnicas diagnósticas utilizadas. ....	147
Tabla 16. Procesamiento de casos para variables independientes. ....	149
Tabla 17. Distribuciones en los dos grupos de la variable dependiente para cada una de las variables independientes incluidas en el estudio.....	150

Tabla 18. Comparativa de medias y desviación estándar para los grupos de la variable dependiente de los valores de las variables métricas incluidas en el estudio.....	153
Tabla 19. Aportes de las variables predictivas al modelo.....	155
Tabla 20. Pruebas ómnibus de los coeficientes .....	156
Tabla 21. Matriz de clasificaciones del modelo de Regresión Logística.....	156
Tabla 22. Prueba de Hosmer y Lemeshow. ....	157
Tabla 23. Área bajo la curva ROC.....	158
Tabla 24. Aportes de las variables predictivas al modelo.....	163
Tabla 25. Pruebas ómnibus de los coeficientes. ....	164
Tabla 26. Matriz de clasificaciones del modelo de Regresión Logística.....	164
Tabla 27. Área bajo la curva ROC.....	165

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Casos de paludismo notificados en España 2004-2014 .....	31
Gráfico 2. Casos de paludismo notificados en la CM 2004-2014.....	32
Gráfico 3. Casos de leishmaniasis notificados en España (1996-2011).....	65
Gráfico 4. Casos de leishmaniasis en la CM 2004-2014 .....	67
Gráfico 5. Extranjeros inscritos en el Padrón continuo.....	81
Gráfico 6. Inmigrantes subsaharianos empadronados en España. ....	83
Gráfico 7. Inmigrantes subsaharianos empadronados en la CM.....	87
Gráfico 8. Tasas de incidencia de Paludismo por distritos en la CM 2014. ....	94
Gráfico 9. Tasas de incidencia de Leishmaniasis por distritos en la CM 2014. .	95
Gráfico 10. País de procedencia de los casos.....	120
Gráfico 11. País donde contraen la infección los casos. ....	121
Gráfico 12. Clínica presente en los casos.....	122
Gráfico 13. Tipos de plasmodios diagnosticados.....	124
Gráfico 14. Tasa de incidencia de paludismo en inmigrantes subsaharianos en el área de Fuenlabrada 2010-2014. ....	131
Gráfico 15. Nacionalidades de los casos.....	133
Gráfico 16. País donde adquieren la infección los casos. ....	134
Gráfico 17. Sintomatología presente en los casos.....	135

Gráfico 18. Tipos de plasmodios diagnosticados. ....	135
Gráfico 19. Casos de leishmaniasis visceral en inmigrantes en el área de Fuenlabrada.....	143
Gráfico 20. Casos de Leishmaniasis visceral según el grupo de población durante el brote de Leishmania en el área de Fuenlabrada (2009-2014). ....	144
Gráfico 21. Tasa de incidencia de leishmaniasis visceral según el grupo de población durante el brote de Leishmaniasis en el área de Fuenlabrada (2009-2014). ....	144
Gráfico 22. Nacionalidades de los casos de leishmaniasis visceral.....	145

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 PROTOZOOS

A los protozoos, seres unicelulares y microscópicos, se les considera los depredadores más abundantes de la tierra, por encima de animales como los leones o insectos como las hormigas [1].

El nombre de protozoo proviene del griego *proto*, primero; y *zoo*; animal. Son considerados los seres vivos más antiguos y presentan características comunes con el reino animal, ya que son móviles y heterótrofos [2].

Aproximadamente veinte especies causan enfermedades en el ser humano. Su distribución es universal y aproximadamente una cuarta parte de la humanidad puede verse afectada, causando una significativa morbimortalidad [2].

Las enfermedades por protozoos, al tratarse de parasitosis, han sido asociadas tradicionalmente a sistemas con bajo nivel de desarrollo, malas condiciones higiénico-sanitarias y determinadas circunstancias ecológicas [3].

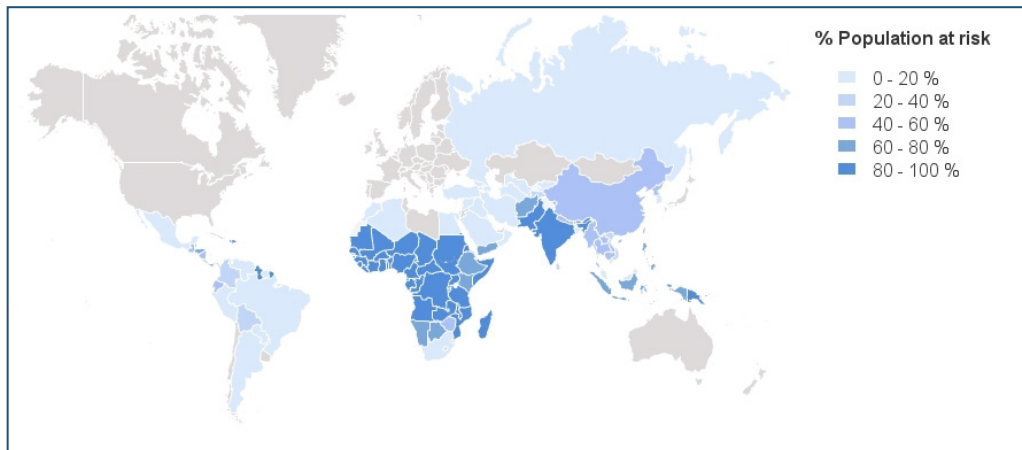
Existe un aspecto a tener en cuenta, en la relación entre el parásito y el huésped: la evasión del sistema inmune por parte del protozoo [4]. La mayoría, comparten varios mecanismos para evadir la respuesta inmunológica del huésped y dependen de los requisitos del parásito en cada momento (ciclo biológico del protozoo), la localización del parásito dentro del huésped (parásitos extracelulares son objetivo de la respuesta inmune humoral y los intracelulares susceptibles al ataque de la inmunidad mediada por células) y finalmente del tejido donde se encuentre el parásito (sangre, mucosas) [5]. En los países desarrollados las medidas de salud

pública existentes, permiten el control de la mayoría de estas enfermedades, llegando incluso a la erradicación de éstas. En los últimos años el interés por estas enfermedades ha crecido como consecuencia de los movimientos demográficos (principalmente inmigración y viajes a zonas tropicales) [3].

## 1.2 PALUDISMO

### 1.2.1. Situación actual

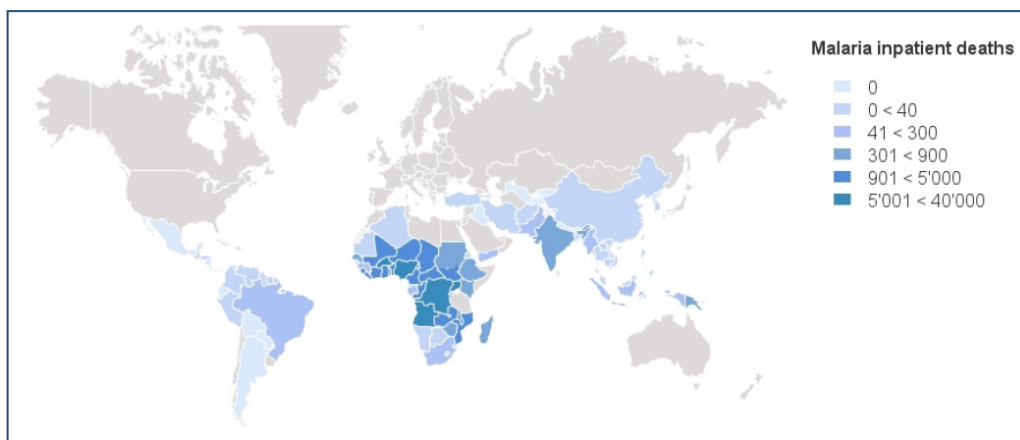
Actualmente el paludismo es la enfermedad parasitaria más frecuente y letal del mundo, siendo endémica en 96 países donde existe transmisión activa de la enfermedad [6]. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de casos estimado de paludismo en 2015 fue de 214 millones (rango: 149-203 millones), lo que supone un descenso del 18% desde el año 2000 cuando se contabilizaron aproximadamente, unos 262 millones (rango: 205-316 millones) [6].



**Figura 1. Población mundial en riesgo. World Malaria Report 2014 [7].**

El número de fallecimientos a nivel mundial, disminuyó de 839.000 muertes en el año 2000 (rango: 653.000 a 1,1 millones), a 438.000 en el 2015 (rango: 236.000 a 635.000), un descenso del 48%. La mayoría de las muertes durante ese año,

ocurrieron en la Región de África de la OMS (90%), seguida de la Región de Asia sudoriental (7%) y la Región del Mediterráneo Oriental (2%) [6].



**Figura 2. Fallecimientos a nivel mundial. World Malaria Report 2014 [7].**

La transmisión de la enfermedad es más elevada en el África subsahariana, de donde proceden casi el 90% de los casos mundiales. En esta área, aproximadamente 837 millones de personas viven en riesgo de padecerla y de éstos, 696 millones presentan un riesgo elevado (residen en zonas donde la incidencia es mayor de 1 caso por 1.000 habitantes) [6].

Los casos de paludismo son principalmente producidos por *Plasmodium falciparum*, excepto en Eritrea y Etiopía donde *Plasmodium vivax* es responsable de más de un 25% de los casos. En estas áreas de alta transmisión, la malaria es holoendémica y la enfermedad es observada en niños menores de cinco años, mientras que los adultos y niños mayores se encuentran “protegidos”, presentando a menudo parasitemias asintomáticas [6].

Por el contrario, en Asia y América central y del sur, la transmisión suele ser baja (menos de 1 picadura de mosquitos infectados/año), con un carácter estacional.

Tanto *P. falciparum* como *P. vivax* son a menudo las especies más prevalentes [8] y todos los grupos de edad se ven afectados [9].

En el área de Asia de la OMS, en varios países existe transmisión de más de una especie de *Plasmodium*, a excepción de la República Democrática Popular de Corea, donde los casos son casi exclusivamente por *Plasmodium vivax* [6].

### **1.2.2. Historia**

Desde la antigüedad, el paludismo ha tenido un gran impacto en la historia de la humanidad, incluso se ha considerado a una epidemia de malaria como la causa de la caída del gran Imperio Romano [10].

Algunos historiadores estiman que la enfermedad ha matado aproximadamente a la mitad de los habitantes de la tierra a lo largo de su historia, entre ellos a personajes ilustres como Carlos I de España o Santa Teresa de Jesús.

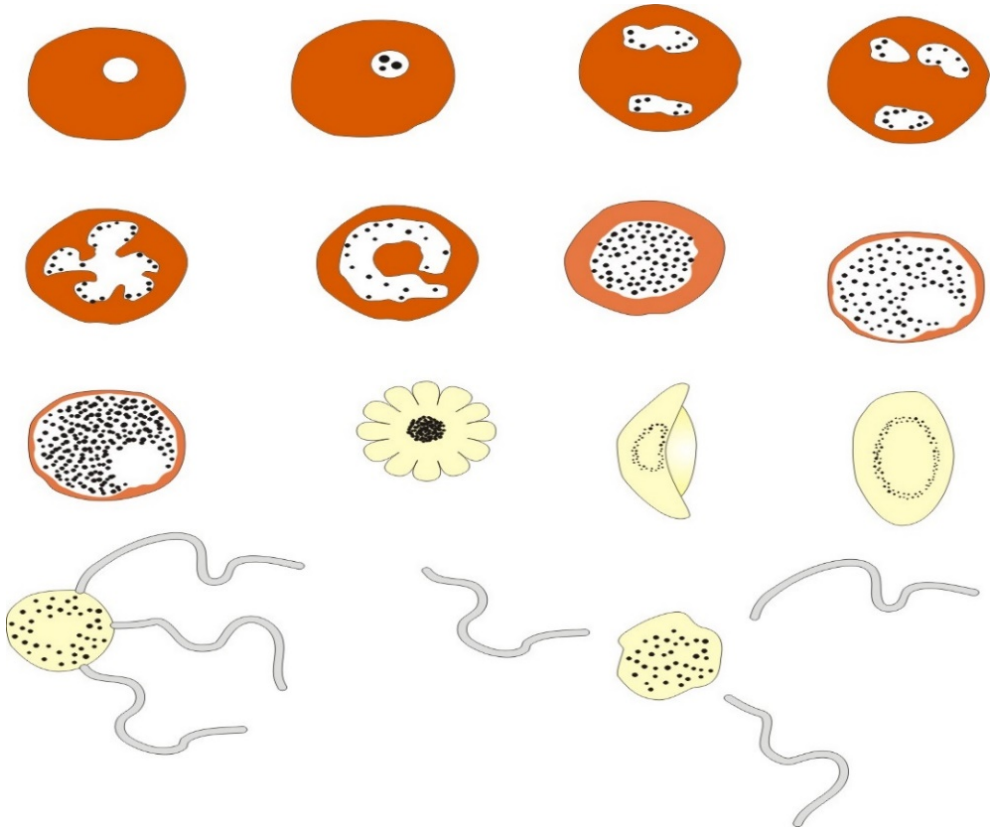
El término *malaria*, deriva de dos términos usados en Italia desde el siglo XVI: *mala* (mal) y *aria* (aire), debido a que se creía que aquella enfermedad caracterizada por escalofríos y fiebre, era causada por las emanaciones fétidas de pantanos y aguas estancadas [10].

La sintomatología de la enfermedad ya fue descrita en el 2700 a.C. en el *Nei Ching*, el canon de la medicina en la antigua China y llegó a ser profundamente conocida en el siglo IV a.C. en la Grecia clásica, donde Hipócrates describió las características de la enfermedad y principalmente la fiebre [11].

El patógeno causante de la enfermedad, fue identificado en 1880, cuando el cirujano francés Alphonse Laveran, trabajando en Argelia, observó el plasmodio en la sangre de enfermos pero no en sujetos sanos; tras lo cual relacionó éste con la enfermedad [10]. En 1890, Patrick Manson, Ronald Ross y otros descubrieron



que el vector de la enfermedad era la hembra de un mosquito. En 1902, Ross ganó el Nobel de fisiología y medicina [10].



**Figura 3. Dibujos de Plasmodium según los dibujos originales de Laveran [12].**

Respecto a la clínica del paludismo, fue sir William Osler quien diferenció mediante criterios clínicos esta entidad de la fiebre tifoidea. Sus hallazgos publicados en 1897 permitieron a los médicos diferenciar ambas, basándose en lo siguiente “*esta forma se caracteriza por episodios de fiebre recurrente que siguen el siguiente orden de escalofríos, fiebre y sudoración*” [11].

### ***1.2.3. Paludismo en Europa***

Aunque el paludismo fue eliminado del territorio europeo en la década de los setenta, actualmente debido a los casos de “paludismo importado” vuelve a ser un

diagnóstico frecuente [6]. Éstos son aquellos casos adquiridos en zona endémica e importados a zonas no endémicas, donde son diagnosticados, afectando a inmigrantes y viajeros a zonas endémicas [13].

En 2012, se declararon 5.161 casos en 26 de los 27 países de la Unión Europea. Aproximadamente el 99% eran importados, siendo declarados 26 como casos autóctonos. La tasa de incidencia en ese año fue de 0,88 casos/100.000 habitantes [14], a pesar de ser una enfermedad de declaración obligatoria, es difícil obtener datos fiables, debido a la infranotificación existente. El 85% fueron declarados por 5 países (Francia, Reino Unido, Alemania, España y Bélgica).

La tasa de fallecimiento en Europa por malaria importada puede variar desde un 0,4% objetivado en una larga cohorte francesa [15], hasta un 5% de una serie de casos procedentes de Gambia [16].

La proporción de casos de malaria importada entre inmigrantes en Europa ha aumentado de un 14% a más de un 80% en los últimos años [17].

Se ha observado que los inmigrantes africanos que viajan a sus países de origen, presentan una probabilidad significativamente mayor de padecer paludismo que aquellos que viajan al continente africano por otros motivos (Riesgo Relativo 3,65 por 10.000 viajes) [13]. Esto se debe principalmente a que en este grupo de población se utiliza con menos frecuencia o de forma incorrecta la profilaxis antipalúdica. Por un lado, no suelen recibir consejo antes de viajar a zona endémica, en muchas ocasiones debido a la barrera idiomática y cultural existente [13], y por otro existe una baja percepción de riesgo de enfermedad. Además, en ocasiones, ante el elevado coste de la quimioprofilaxis, prefieren adquirirla en sus países de origen donde puede estar caducada o ser de mala calidad [13].

Otro de los factores que puede influir, es lo imprevisible del viaje, no siendo planeado en muchas ocasiones, trasladándose rápidamente a sus países de origen para acudir a algún evento específico (fallecimiento de algún familiar, boda) [18].

Un grupo especial de inmigrantes son los conocidos como “Visiting Friends and Relatives” (VFRs). Éstos, residen en áreas no endémicas pero viajan a sus países de origen para visitar a amigos y familiares. Un importante porcentaje de casos de paludismo importado en muchas series tiene lugar en VFRs [17-19], la mayoría de carácter leve, y producidos por *P. falciparum* [19-22].

Dentro de los VFRs, existe una población especial, como son los VFR-viajeros. Se trata de descendientes de inmigrantes que han nacido en una zona no endémica [23]. La mayoría, niños que viajan al país de origen de sus padres y que no poseen la semiinmunidad frente al paludismo que confiere el nacer en zona endémica [18, 24], presentando en muchas ocasiones episodios de malaria severa.

Se ha observado como una característica de la malaria importada en inmigrantes una latencia en el desarrollo de síntomas, incluso de años tras la llegada [25]. Además, individuos asintomáticos clínicamente pero con parasitemia submicroscópica, podrían incrementar el riesgo de transmisión de la enfermedad, al reintroducir ésta en ciertas áreas donde existan vectores competentes y condiciones climáticas adecuadas.

También puede existir transmisión no-vectorial, a través de transfusiones sanguíneas o trasplantes de órganos [17].

Sin embargo, la idea de que un país europeo pueda ser un área de malaria endémica parece bastante lejana debido a la actuación de los servicios de salud pública correspondientes [18].

#### **1.2.4. Paludismo en España**

A comienzos del siglo XX, el paludismo era para las autoridades españolas un gran problema sanitario, causando unas 4.000 muertes al año, siendo considerada una enfermedad endémica.

Después de la guerra civil española, tuvo lugar una epidemia con más de 293.000 casos y 1.278 muertes. Tras esto, se instauraron medidas de control estrictas e importantes programas de salud pública que consiguieron que la enfermedad fuera declarada oficialmente erradicada en 1964 [26]. El último caso autóctono de paludismo declarado en España fue en 1961.

En 2002 en Madrid, se describió un caso autóctono producido por *Plasmodium ovale*. La paciente era una mujer española que residía en el municipio de Alcalá de Henares. Nunca había viajado y no presentaba otros factores de riesgo para paludismo (no transfusiones previas ni contacto con enfermos). Se cree que se trata de un caso de “paludismo de aeropuerto”, ya que residía cerca de uno (a 18 km del aeropuerto internacional Madrid-Barajas). El plasmodio pudo ser transmitido por mosquitos transportados en un avión. Al llegar a zona no endémica pican al sujeto, sufriendo la enfermedad sin haber realizado un viaje.

También puede definirse como caso “críptico”, que es aquel diagnosticado en zona no endémica y sin un claro factor de riesgo identificable [26].

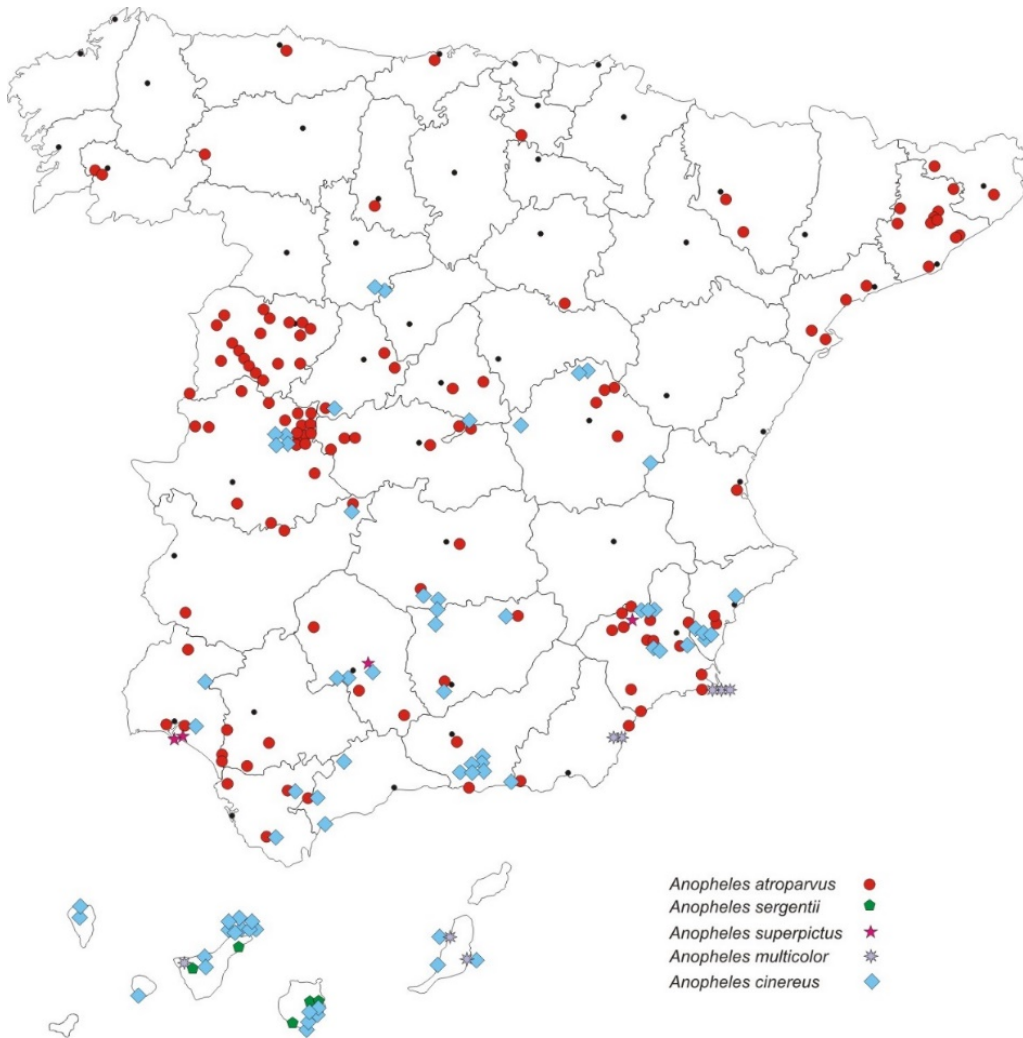
En octubre de 2010, se diagnosticó un caso de paludismo autóctono por *Plasmodium vivax* en Aragón [27].

Sin embargo y debido a la presencia del vector *Anopheles atroparvus* en España, los casos de paludismo autóctono no deberían ser inesperados [27]. De hecho, la transmisión de enfermedades mediadas por vectores en la Europa continental es

posible, tras observarse varios brotes de enfermedades transmitidas por vectores [28].

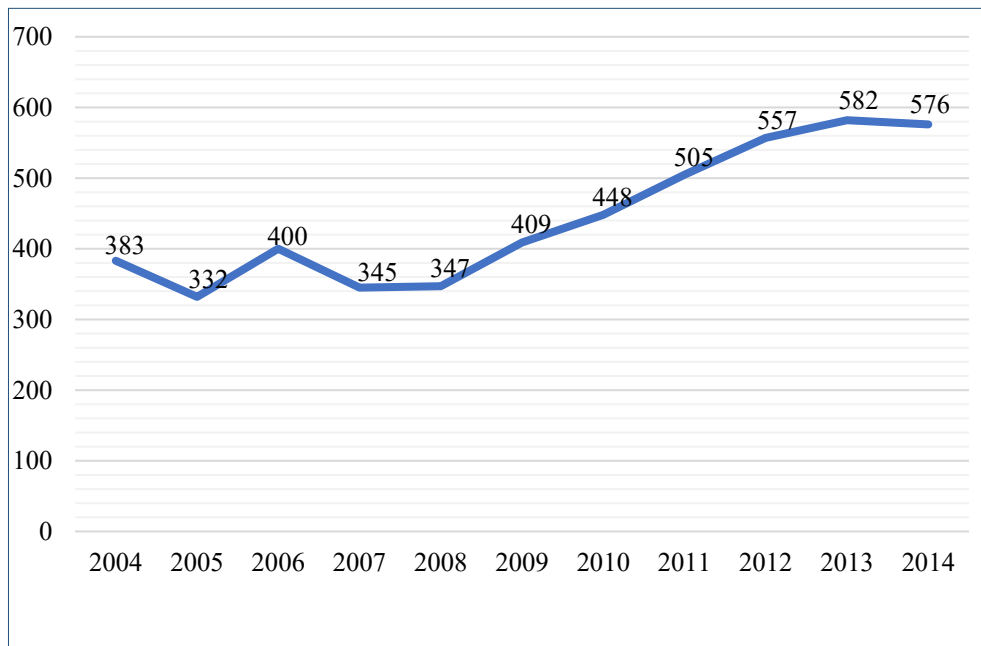
En España, el vector está ampliamente repartido por el país, debido a las condiciones medioambientales favorables, describiéndose al menos 15 especies de mosquitos del género *Anopheles*.

*Anopheles atroparvus*, era el vector natural cuando la enfermedad era endémica. Es un vector eficiente para el desarrollo del *P. vivax*. Sin embargo, se ha podido demostrar que las especies de este complejo (*maculipennis*) son refractarias a cepas africanas de *P. falciparum* pero se desconoce su capacidad vectorial para cepas procedentes de otras regiones endémicas o para otras especies. Por ello, se define la situación actual como de “anofelismo sin paludismo” [29].



**Figura 4. Distribución de mosquitos del género *Anopheles* en España [30].**

En 2012, según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología, fueron declarados a la OMS 484 casos en España. Todos eran importados. El 90% se debían a *P. falciparum*, y procedían sobre todo de Guinea Ecuatorial y Nigeria. Del resto, 24 fueron *P. vivax*, la mitad de ellos de Pakistán, 11 *P. ovale*, 4 *P. malariae* y 3 parasitemias mixtas [31].

**Gráfico 1. Casos de paludismo notificados en España 2004-2014 [32].**

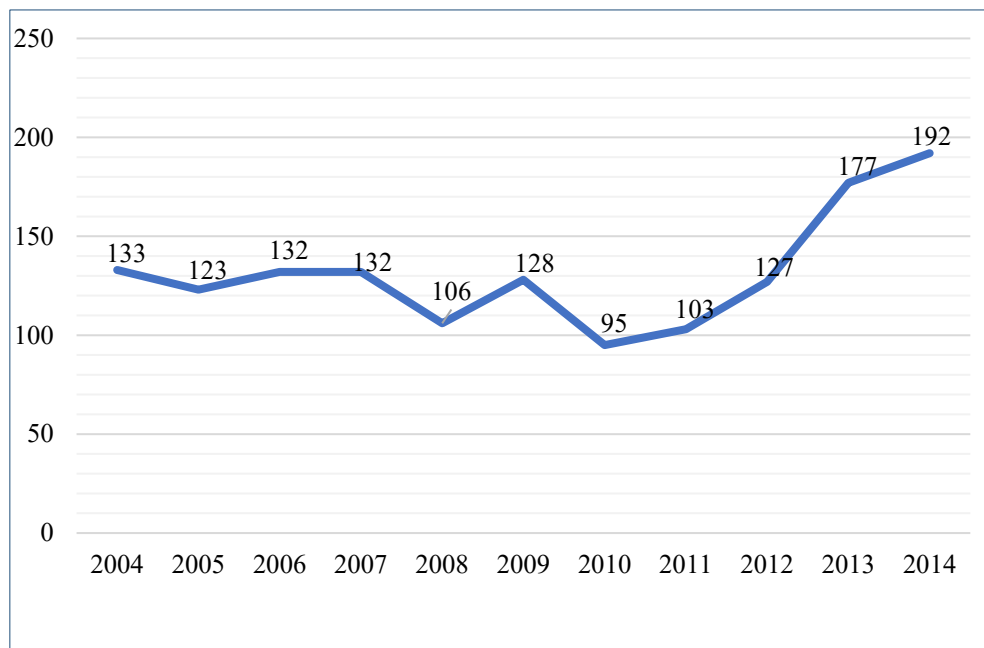
En 2013 se notificó un total de 582 casos de paludismo, el mayor número hasta entonces. La tasa de incidencia fue de 1,23 casos/100.000 habitantes, superior a la de años anteriores, en los que era inferior a 1/100.000 habitantes [33]. En 2014 fueron 576 los casos notificados con una tasa de incidencia de 1,24 casos/100.000 habitantes [34].

En España, un gran porcentaje de los casos importados se producen en VFRs, la gran mayoría varones jóvenes procedentes de África subsahariana [31].

### ***1.2.5. Paludismo en la Comunidad de Madrid***

El paludismo ha sido una enfermedad de declaración obligatoria en la Comunidad de Madrid desde 1995, cuando la responsabilidad de la vigilancia epidemiológica en España fue transferida a las Comunidades Autónomas [35]. Sin embargo siempre ha sido una enfermedad de declaración obligatoria en España.

**Gráfico 2. Casos de paludismo notificados en la Comunidad de Madrid 2004-2014 [32].**

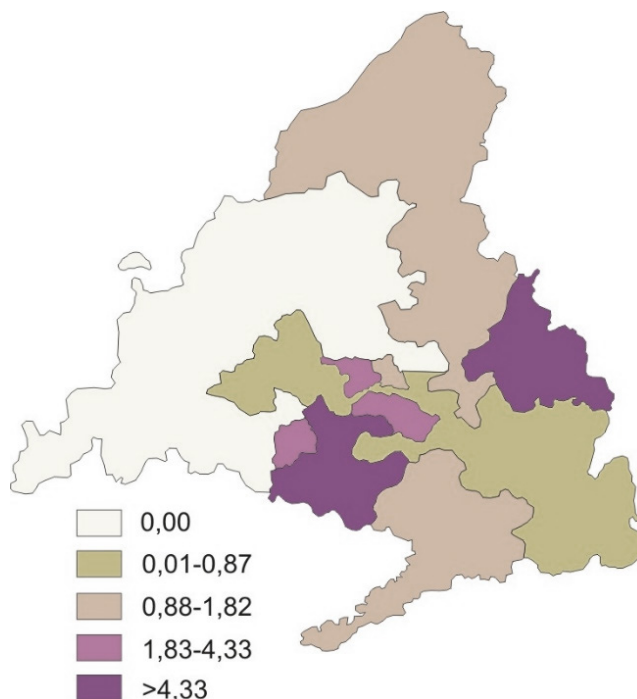


Entre 2004-2014, se declararon 1.448 casos de paludismo (entre 350-400 casos anuales), pero debido a la escasa notificación, probablemente el número total debería ser más elevado [32].

Según datos del informe de Morbilidad por Enfermedades de Declaración Obligatoria publicado en 2014 [32]; en ese año se notificaron 192 casos de paludismo, 15 más que en 2013.

La tasa de incidencia acumulada ese año fue de 2,97 casos/100.000 habitantes. Los distritos que presentaron una mayor tasa de incidencia fueron Torrejón de Ardoz (15,79 casos/100.000 habitantes), Fuenlabrada (14,07/100.000 habitantes) y Alcalá de Henares (8,44 casos/100.000 habitantes). El 14,1% de todos los casos fue notificado por el Hospital Universitario de Fuenlabrada.





**Figura 5. Tasas de incidencia de paludismo por 100.000 habitantes en la Comunidad de Madrid [32].**

En cuanto al país de origen, el 69,7% de los casos procedían de África. La especie aislada con más frecuencia fue *Plasmodium falciparum*. Los países de contagio más frecuentes fueron Guinea Ecuatorial y Nigeria y el motivo de estancia más habitual, la visita al país de origen por parte de inmigrantes residentes en la Comunidad de Madrid (VFR).

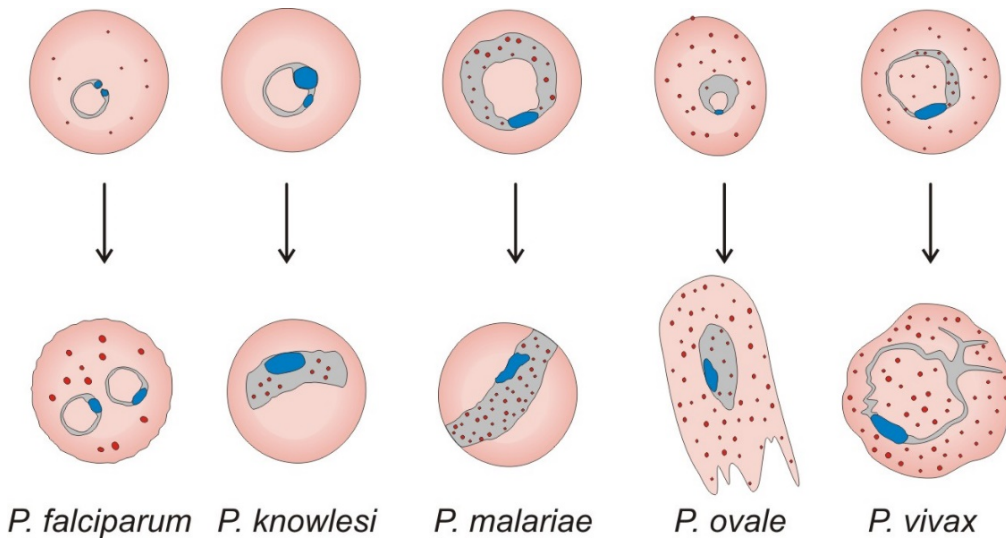
Destacar la declaración ese año de dos casos no importados en la Comunidad de Madrid. Un caso congénito, producido por *P. falciparum*, en un recién nacido cuya madre había viajado recientemente a una zona endémica. Otro caso, causado por *P. malariae*, considerado como “paludismo inducido”, en un varón que había sido sometido a un trasplante renal en el que el donante procedía de una zona endémica [30].

Posteriormente, en julio de 2015 se publicaron los datos definitivos correspondientes a 2014. Siendo confirmados 166 casos de paludismo con una tasa de incidencia anual de 2,60 casos/100.000 habitantes [34].

### 1.2.6. El agente etiológico: *Plasmodium*

El agente etiológico del paludismo es un protozoo del género *Plasmodium*. La familia *Plasmodiidae*, engloba a protozoos cuyo ciclo hemático en vertebrados tiene formas asexuales, tisulares y hemáticas. La diferenciación de los gamontes tiene lugar en los eritrocitos, mientras que los ciclos gamogónico y esporogónico se producen en dípteros culícidos [36].

Existen más de 100 especies de *plasmodium* que pueden encontrarse en la sangre de mamíferos, aves y reptiles [37, 38]. De ellas, seis, pueden infectar al hombre produciendo malaria, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri* y *P. knowlesi* [39-41].

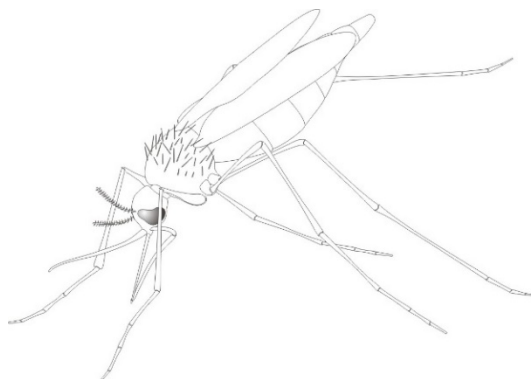


**Figura 6. Trofozoitos de diferentes especies de *Plasmodium*.**

Así mismo, las especies de plasmodios presentan una distribución mundial diferente. *Plasmodium falciparum*, predomina principalmente en África, Nueva Guinea, Haití y República Dominicana. *P. vivax*, es más común en América y regiones del oeste del Pacífico. Ambos poseen una prevalencia similar en el subcontinente Indio, sudeste asiático y Oceanía.

*P. malariae* es poco común y se encuentra en áreas endémicas, especialmente en el África subsahariana, al igual que *P. ovale*. *Plasmodium knowlesi*, ha sido identificado recientemente y presenta el ciclo eritrocítico más corto, de unas 24 horas. Se distribuye en zonas boscosas de Asia sudoriental siendo su reservorio el mono [42].

### 1.2.7. El vector



**Figura 7. Mosquito del género *Anopheles***

Los plasmodios son transmitidos por mosquitos del género *Anopheles*, el cual incluye a unas 465 especies reconocidas. Aproximadamente 70 de éstas, tienen la capacidad de transmitir la enfermedad y unas 41 son consideradas especies dominantes, por ser muy efectivos en la transmisión humana, causando grandes problemas de salud pública. Algunos como *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* y *Anopheles funestus* son los principales en el continente africano [43]. Los mosquitos *Anopheles* hembra ponen sus huevos en el agua. Tras eclosionar,

las larvas se desarrollan hasta alcanzar el estado de mosquito adulto. La transmisión de la enfermedad tiene lugar tras la picadura por parte de un mosquito hembra infectado, principalmente al anochecer. Los factores ambientales poseen un papel clave en esta situación, ya que en muchas ocasiones la intensidad de la transmisión depende de éstos. El vector precisa climas cálidos con alto índice de humedad. Por el contrario, existen condiciones ambientales que evitan la transmisión como son, altitudes superiores a los 3.000 metros y temperaturas inferiores a 15°C, ya que la esquizogonia se paraliza [42, 44].

### ***1.2.8. Ciclo vital del parásito***

El ciclo vital del *Plasmodium* tiene dos fases bien diferenciadas, una que ocurre en la hembra de mosquito *Anopheles*, la sexual, y otra en vertebrados (en este caso el ser humano) (asexual).

#### Fase asexual

Se inicia con la picadura del mosquito hembra en el ser humano, lo que supone la entrada de una carga de esporozoitos no muy alta (alrededor de 100-200), los cuales acceden rápidamente al torrente circulatorio y de ahí al hígado invadiendo los hepatocitos (fase hepática) [45].

Tras esto y en un plazo de entre 5-15 días, en el cual sufren múltiples divisiones (esquizogonia), los esporozoitos dan lugar a múltiples merozoitos [46]. Cada esporozoito puede producir hasta 20.000 merozoitos en una sola célula hepática [47], siendo *P. falciparum* el más activo y *P. malariae* el menos. En esta fase hepática, tanto *P. vivax* como *P. ovale* pueden originar formas latentes intrahepáticas denominadas hipnozoitos. Éstas, pueden permanecer silentes durante largos periodos de tiempo (meses-años) y ser responsables de las denominadas recidivas [46]. Durante la fase de replicación hepática, no existe sintomatología [48].

Los hepatocitos se rompen, produciéndose la liberación a la circulación de merozoitos que invaden a los hematíes (fase eritrocitaria), éstos en su interior se transforman en trofozoitos [49]. Tanto *Plasmodium vivax*, como *Plasmodium ovale* tienen predilección por hematíes jóvenes, no así *Plasmodium malariae* que parasita hematíes maduros. *Plasmodium falciparum* parasita todo tipo de hematíes, lo que explica el alto grado de parasitación que puede producir.

Durante la fase intraeritrocitaria, el parásito madura en el interior de una célula cuya proteína citosólica mayoritaria es la hemoglobina, la cual representa el principal suministro de aminoácidos para el plasmodio [50]. En el interior de los hematíes, los trofozoitos pueden transformarse en gamontes (formas sexuales sin capacidad de multiplicación), que se distinguirá morfológicamente como macrogamonte o microgamonte [47]. El trofozoito puede sufrir una nueva esquizogonia, dando lugar a más merozoitos, que tras romperse la célula, infectarán a otros eritrocitos [47].

La duración de esta fase varía según la especie, en el *Plasmodium vivax* tiene lugar cada 48 horas (malaria terciana) y en *Plasmodium malariae* cada 72 horas (malaria quartana).

Tiene interés señalar que el parásito prácticamente siempre se encuentra en forma intracelular en el hospedador vertebrado, excepto los 15 minutos que transcurren antes de que un esporozoito invada el hepatocito o los 30 segundos que tarda cada merozoito en invadir un glóbulo rojo [46].

### Fase sexual

El ciclo vital de los gamontes continua cuando son captados por un mosquito que pica a un individuo con paludismo. Una vez en el tubo digestivo del mosquito, el macrogamonte (gametocito hembra) se convierte en un macrogameto esférico, mientras que el microgamonte (gametocito macho), sufre un proceso de

exflagelación y tres divisiones nucleares y desarrolla ocho salientes (microgametos), cada uno de los cuales recibe un núcleo [47]. La gametogénesis, ocurre entre 10 y 15 minutos después de la ingestión de sangre y es debida al incremento de la temperatura, el pH y otros factores presentes en el vector [51].

Los microgametos se dispersan y en unos 30 minutos, cada uno fecunda a un macrogameto, formándose un cigoto diploide denominado oocineto, que es móvil. Éste sufre una meiosis seguida de esquizogonia para formar nuevos esporozoitos. Después de unos 8 a 15 días, según la especie, los esporozoitos se liberan del ooquiste, pasan al tubo digestivo y migran hasta las glándulas salivales del mosquito donde permanecen hasta la siguiente vez que el mosquito se alimenta de sangre de un vertebrado, siendo el momento en que comienza un nuevo ciclo [47, 51].

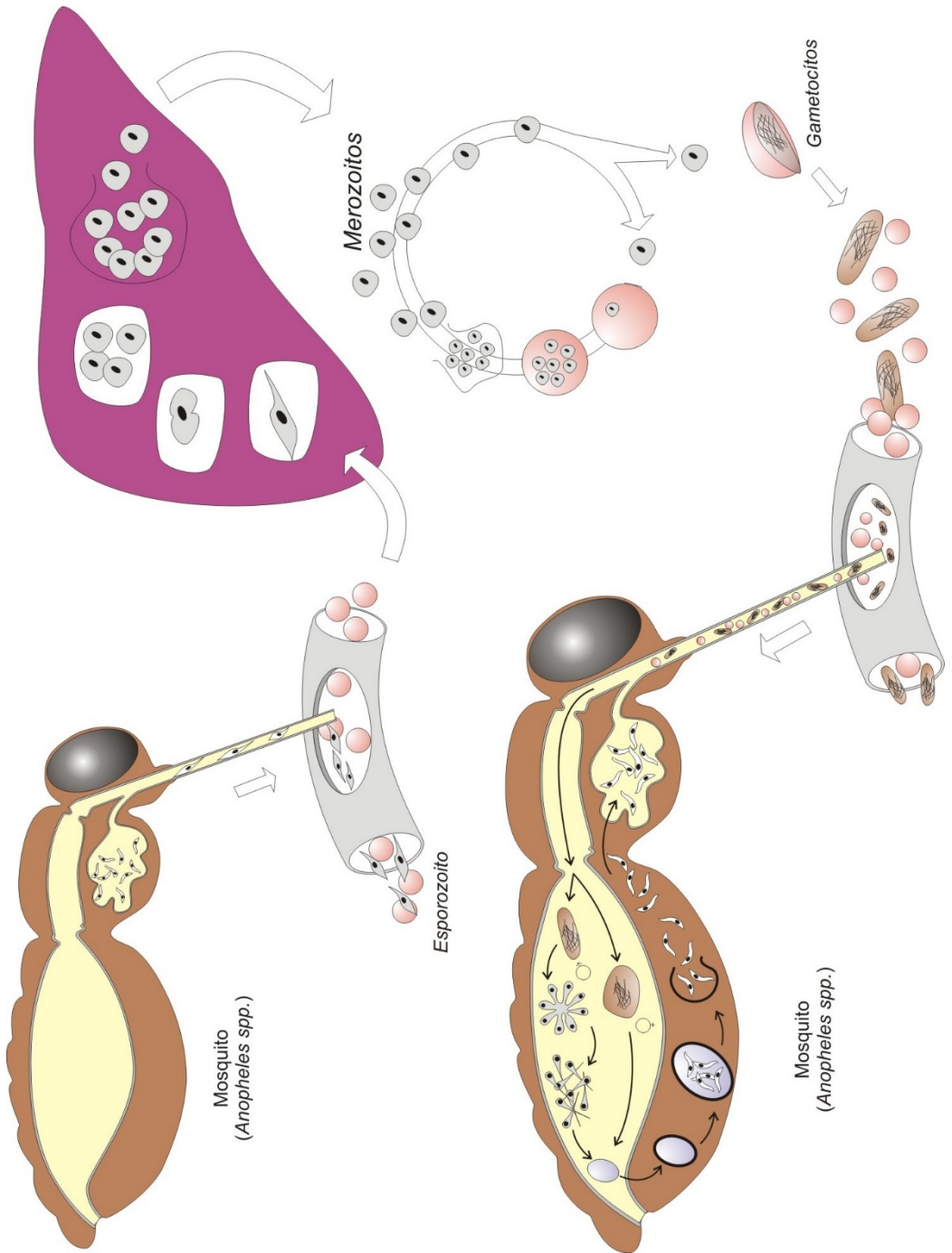


Figura 8. Ciclo biológico del Plasmodium.

### 1.2.9. Clínica

Debido a que la fase eritrocitaria es la clave patogénica de la enfermedad, los pacientes permanecen asintomáticos desde la picadura del mosquito, hasta el desarrollo de ésta [42].

El síntoma cardinal de la enfermedad es la fiebre, de ahí la premisa de “todo cuadro febril que aparezca durante los primeros meses tras un viaje a zona palúdica es malaria hasta que no se demuestre lo contrario”, aunque su ausencia no descarta la enfermedad. Ésta, comienza en ocasiones tras pródromos de pocos días de duración, inespecíficos como pueden ser escalofríos, sudoración, pérdida de apetito, mialgias y cefalea. Posteriormente aparecen los paroxismos febriles (accesos palúdicos típicos), cuya duración varía de 6 a 12 horas y que transcurre por varias etapas. En la primera (fase fría) existen escalofríos y puede haber vasoconstricción periférica. En la segunda (fase caliente), que dura varias horas, aparece fiebre elevada (en torno a 39-40°C), acompañada de cefalea intensa y en alguna ocasión con vómitos. En una última y tercera fase (fase húmeda), finaliza la fiebre con una diaforesis intensa [42, 44].

Los primeros accesos tienen un ritmo irregular que posteriormente continúa siendo variable en la enfermedad por *P. falciparum* pero que en los demás adquiere un patrón regular: cada 48 horas (fiebre terciana) en *P. vivax* y *P. ovale* y cada 72 horas (fiebre cuartana) en *P. malariae* [42].

Otros síntomas que pueden aparecer son de tipo gastrointestinal, con náuseas, vómitos, diarrea y en ocasiones dolor abdominal.

En pacientes no inmunes (viajeros procedentes de áreas no endémicas), la clínica normalmente comienza repentinamente con malestar general intenso y fiebre, a menudo de 39°C o incluso más elevada. No todos los pacientes muestran los típicos paroxismos febriles y la ausencia de fiebre no descarta la enfermedad [52].



Por el contrario en pacientes nacidos en área endémica, la clínica se caracteriza por ser leve, con fiebre de poca duración y bajos niveles de parasitación [17]. Además, en inmigrantes o en los que ha fracasado la profilaxis, los periodos de incubación se alargan y la clínica suele ser más larvada por lo que puede existir mayor dificultad en el diagnóstico.

Como signos, es característico la esplenomegalia debido a la activación del sistema reticuloendotelial para eliminar los eritrocitos parasitados [48]. Además en pacientes que viven en zonas endémicas y como resultado de una respuesta inmunológica aberrante a los antígenos palúdicos tras una exposición prolongada (por infecciones recurrentes) se observa esplenomegalia masiva (esplenomegalia malarica hiperreactiva), más común en niños, pudiendo ocasionar dolor abdominal intenso [53], y llegar a ser causa de desarrollo de linfomas esplénicos.

También es común la hepatomegalia, palidez mucocutánea, debido a la anemia, e ictericia (a expensas de bilirrubina indirecta, ante la hemólisis que se produce y la alteración hepática producida por *P. falciparum*). La presencia de rash o linfadenopatía debería sugerir un diagnóstico alternativo u otro adicional al paludismo [53].

Respecto a las alteraciones analíticas, la trombopenia es el dato hematológico más característico, debido a la destrucción mediada por anticuerpos y al secuestro esplénico, aunque se ha visto que éste puede ocurrir también en el hígado [54]. Esta alteración es una manifestación temprana que aparece incluso antes que los parásitos en sangre periférica, por lo que se ha llegado a proponer como factor predictor de la enfermedad. Por ello, ante la sospecha de malaria junto con trombopenia, aunque la gota gruesa sea negativa, deberá insistirse en confirmar la enfermedad con otros métodos (repetir la gota gruesa, usar técnicas moleculares) [55].

Otra complicación hematológica común es la anemia, la cual causa una importante mortalidad y morbilidad en los pacientes, especialmente en niños y embarazadas. En niños que viven en áreas endémicas, la anemia severa es la complicación más común de la malaria, con un valor de hematocrito en ocasiones inferior al 15% [53].

Ésta se produce principalmente dada la capacidad del plasmodio para alterar la membrana del hematíe, favoreciéndose la hemólisis intravascular y la posterior destrucción periférica en el bazo. Además, la liberación de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 1 (IL-1) durante la lisis, inhibe la hematopoyesis lo que contribuye a aumentar aún más la anemia [44]. Además no sólo se destruyen hematíes infectados, también hematíes sanos por la síntesis de anticuerpos y el incremento de la actividad del sistema retículoendotelial en el bazo.

En áreas endémicas, hay que tener en cuenta la coexistencia de otras circunstancias como infestación por parásitos, déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B12 por malnutrición e infección por virus de Epstein-Barr y respuesta inmune aberrante. Además alteraciones como  $\alpha$  y  $\beta$  talasemia, la anemia drepanocítica y déficit enzimáticos y alteraciones de la membrana del hematíe también juegan un papel clave en la anemia [50].

El resto de las series hematológicas no suelen presentar alteraciones, aunque pueden existir leucopenia y eosinopenia. La presencia de leucocitosis sugiere otra infección asociada, mientras que la eosinofilia concomitante puede revelar una infestación por helmintos.

Como alteraciones bioquímicas, es frecuente encontrar una elevación de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) o la Proteína C Reactiva (PCR).

Otras como hiponatremia, hipoglucemia, hiperuricemia o elevación de la creatinina plasmática suelen verse en casos de malaria complicada. Un aumento de lacticodeshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta (por la hemólisis) y una mínima elevación de transaminasas también son alteraciones frecuentes [17].

También se observa hipocolesterolemia en casos de malaria aguda junto con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal [46].

En alguna ocasión se han encontrado autoanticuerpos en la infección por malaria, algunos como Anticuerpos antinucleares (ANAs) o autoanticuerpos frente el citoplasma de neutrófilos (ANCAs). Su presencia o la de complejos inmunes circulantes puede jugar un papel en la etiopatogénesis de la infección [56].

#### ***1.2.10. Semiinmunidad***

Se define como semiinmunidad a una especie de inmunidad clínica que se caracteriza por la ausencia de enfermedad (síntomas) en presencia de infección (detección del parásito en el organismo).

La adquisición de inmunidad frente al paludismo requiere una exposición constante al parásito durante varios años, manifestándose la inmunidad que se obtiene como una disminución de la densidad del parásito en sangre y una reducción del riesgo de padecer la enfermedad [57, 58].

Los individuos que viven en áreas endémicas y están expuestos a reinfecciones de forma repetida, presentan síntomas menos intensos; incluso un porcentaje importante presenta parasitemias asintomáticas. A diferencia de otras infecciones, la malaria no deja inmunidad definitiva, por lo que aquellos que se reinfectan regularmente son catalogados como semiinmunes [53].

Cierto grado de semiinmunidad adquirida se mantiene a pesar de que se abandone la zona endémica. Este hecho iría en contra de la clásica afirmación que la

inmunidad contra el paludismo deja de existir después de la pérdida de contacto con el parásito, tras meses o años viviendo en zonas no endémicas de malaria [59]. Este dato de conservación de la semiinmunidad se ha descrito en diversos trabajos publicados sobre malaria importada [15, 17, 18, 22, 24, 60] donde los casos de paludismo importado en VFR son más leves que en viajeros.

Además, se observa un descenso de casos de malaria no complicada, de malaria severa y de la parasitemia al incrementarse la edad [61].

En zonas de media-alta transmisión de malaria, la inmunidad “protectora” puede ser adquirida en torno a los 10 años (de ahí que sea en niños menores de 5 años, donde existen tasas de mortalidad más elevadas), mientras que en áreas de baja transmisión de malaria la inmunidad se adquiere durante adolescencia o en etapas tempranas de la vida adulta [61].

El desarrollo de inmunidad se ve influenciada por diversos factores como son la duración y la frecuencia de la exposición al parásito influyendo además tanto factores del huésped como del parásito (variaciones genéticas específicas implicadas en la respuesta inmune) [62, 63].

### ***1.2.11. Malaria grave***

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal, y cualquier paciente puede presentar signos y síntomas de gravedad en un momento determinado, lo que viene a conocerse como malaria grave. Ésta refleja una incapacidad de los mecanismos de defensa del organismo para hacer frente a la infección por el parásito. En áreas de alta transmisión suele ocurrir en niños menores de cinco años y embarazadas. Mientras que en áreas de baja transmisión, ocurre en adultos y en niños [64].

El porcentaje de casos de malaria que cumplen criterios de gravedad varía entre el 3,6 y el 23%, según las series, siendo la frecuencia media en torno al 10% [24, 59, 65, 66].

Se ha observado que la tasa de letalidad por paludismo entre los VFR es significativamente menor que la que se da entre los no VFR. En un estudio en Reino Unido, la tasa de letalidad fue del 3% en viajeros, en comparación con el 0,32% en VFR, existiendo una Odds Ratio (OR) de 8,2 [67]. Resultados similares fueron publicados en Francia, con una OR para desarrollar malaria grave en VFR de 0,25 [60].

Los grupos de especial riesgo para sufrir malaria grave son las gestantes, niños, inmunodeprimidos (infección por VIH con importante inmunodepresión, hipoesplenismo) o los viajeros no inmunes.

Los criterios de gravedad se encuentran en la siguiente tabla, modificada para malarías importadas por *P.falciparum*, y son similares a una sepsis con disfunción de múltiples órganos, aunque su fisiopatología es diferente [39].

**Tabla 1. Criterios de gravedad de malaria importada [39, 64].**

Tipo	Criterios	Definición
Clínicos	Disminución nivel de conciencia.	Puntuación en la escala de Glasgow < 11 o Blantyre < 3 en niños.
	Múltiples convulsiones	> 2 crisis en 24 h
	Insuficiencia respiratoria aguda	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg (con FiO <sub>2</sub> 21%) y/o frecuencia respiratoria > 32 rpm. Crepitantes a la auscultación. Radiografía con edema agudo de pulmón
	Shock	Presión arterial sistólica < 80 mmHg a pesar de adecuada reposición de volumen (< 70 mmHg en niños)
	Ictericia asociada a lesión de otro órgano diana	Clínica o valores de bilirrubina > 2,5 mg/dl con parasitemia > 100.000/ µl
	Sangrado espontáneo	Hematemesis, melenas o sangrado prolongado y recurrente de nariz, encías o venopunciones.
	Postración	Debilidad generalizada que le impide andar o sentarse sin ayuda.

<b>Tipo</b>	<b>Criterios</b>	<b>Definición</b>
Laboratorio	Hipoglucemia	Glucemia <40 mg/dL
	Acidosis metabólica	pH <7,35 o bicarbonato <15 mmol/L o lactato >15
	Fracaso renal agudo	Creatinina sérica >3 mg/dL o Urea >20 mmol/L
	Anemia grave	Hemoglobina <7 g/dL o Hematocrito <20% (en niños menores de 12 años Hb <5 o Hcto >15%)
Parasitológicos	Hiperparasitemia	P. falciparum > 10% En malaria grave por P. vivax no hay límite de parasitemia y en P. knowlesi se considera > 100.000/μl o ictericia con > 20.000/ μl

A pesar de que presentar un elevado porcentaje de parasitación es criterio de malaria severa, el impacto de ésta sobre el pronóstico en los casos severos de paludismo varía con múltiples factores como: el área geográfica, la etnia, la inmunidad previa o la exposición previa frente a antipalúdicos. Además, el índice de parasitación refleja “la carga” de parásitos circulantes, pero no el porcentaje de éstos secuestrados en la microvasculatura. Ante esto se debería tener en cuenta que un alto porcentaje de parasitación no es el único indicador de gravedad [68].

En la mayoría de casos fatales en viajeros, el agente responsable es el *P. falciparum*. El curso clínico suele ser más impredecible, y con frecuencia no sigue el patrón clásico de fiebre periódica cada 48 horas. La progresión desde la

infección asintomática al desarrollo de complicaciones graves puede ser extremadamente rápida (36-48 horas) [44]. Los órganos principales afectados en adultos en esta entidad son el cerebro, los pulmones, el hígado y los riñones.

Un grupo de autores han propuesto estratificar el riesgo según un score que otorga un punto a la presencia de anemia, dos al fracaso renal, tres al distress respiratorio y cuatro a la malaria cerebral. Score entre 0-2 predice una mortalidad en torno al 2%, mientras que si es por encima de 7, ésta puede llegar al 90% [69].

Además de las formas graves descritas previamente, un paciente con malaria puede tener una evolución fatal por razones diferentes a la propia infección, lo que se ha denominado malaria complicada. Las dos causas más frecuentes de malaria complicada son la coinfección bacteriana y, en menor medida, la rotura de bazo [70].

En áreas endémicas, es más frecuente la bacteriemia por bacilos gram negativos, en especial por *Salmonella* no tifoidea. En zonas no endémicas, la bacteriemia de origen comunitario (*Streptococcus pneumoniae*) y las infecciones respiratorias (en ocasiones asociadas a la ventilación), suelen ser lo más frecuente [71].

Los criterios de la OMS para definir la malaria severa, también podrían ser aplicables a la mayoría de los casos por *P. vivax* que precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos [36]. Sin embargo, y dado que han sido validados para otra especie no deberían ser adoptados. Por ejemplo, al valorar el nivel de parasitemia, en el caso de infección por *P. falciparum* una parasitemia por encima de 200.000/mL, es criterio de gravedad, mientras que la infección por *P. vivax* puede ser potencialmente fatal incluso con un bajo grado de parasitemia en sangre periférica [72].



### ***1.2.12. Paludismo y gestación***

La malaria durante la gestación o la malaria placentaria es una complicación frecuente en regiones endémicas, sobre todo en primíparas. La tasa de mortalidad entre mujeres gestantes en regiones de malaria inestable es entre 2 y 10 veces superior a la de no gestantes. La mayoría de los casos están producidos por *P. falciparum* [56].

Además del aumento de la mortalidad materna, debido principalmente a la anemia, existe un aumento de la morbimortalidad fetal con aumento en la incidencia de partos prematuros, retraso en el crecimiento intraútero y mortalidad perinatal. Más de 200.000 muertes infantiles al año son atribuibles a la malaria durante la gestación [73]. El descenso de la inmunidad es más acusado durante el primer trimestre de gestación, pero particularmente durante el tercero que es cuando puede producirse la pérdida fetal o la muerte materna. Sin embargo, parece que estas situaciones son menos frecuentes al incrementarse el número de gestaciones. Se sugiere que la tasa de infección por paludismo más elevada tiene lugar entre la semana 13 y 16 de gestación [74].

Los efectos de la malaria durante la gestación están relacionados con la frecuencia y severidad de la infección y el rápido desarrollo de anemia debido a la hemólisis y el secuestro de hematíes infectados [75].

El diagnóstico durante el embarazo, puede ser difícil debido a que gran cantidad de parásitos se encuentran en la placenta, lo que ocasiona no visualizar formas asexuales en sangre periférica, retrasando el diagnóstico [76].

Estas situaciones de parasitemia submicroscópica se asocian con más probabilidad a pérdidas fetales y morbilidad materna. Los métodos moleculares de diagnóstico, son capaces de diagnosticar estas situaciones con más frecuencia, por lo que deberían ser utilizados en gestantes [77].

Existe la conocida como malaria congénita, definida como la presencia de formas asexuales de *P. falciparum* en sangre del cordón umbilical o en sangre periférica durante la primera semana de vida, debido al paso transplacentario de parásitos. En ocasiones presenta síntomas como fiebre elevada, convulsiones, anemia, hepatoesplenomegalia, anorexia, vómitos y diarrea, debiendo tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial de fiebre neonatal en zonas endémicas [73].

Para prevenir esta situación la OMS recomienda el uso de mosquiteras tratadas con insecticidas en caso de embarazadas en zonas de malaria. También, en zonas de alto riesgo de transmisión de paludismo (por ejemplo el África subsahariana), se recomienda el tratamiento intermitente preventivo con sulfadoxina-pirimetamina en gestantes. Una estrategia alternativa evaluada en los últimos años consiste en la detección y tratamiento intermitente durante el embarazo utilizando pruebas de diagnóstico rápido y tratamiento con base de artemisininas [78]. Además recientemente se ha observado que una frecuencia de dosificación más elevada de artemisininas (cada 4 semanas a partir de las 16 semanas de gestación) proporciona más protección [79].

### ***1.2.13. Paludismo e infección VIH***

El paludismo y el complejo VIH/SIDA son las infecciones que más vidas humanas se cobran. El US Center for Disease Control and Prevention (CDC) considera al paludismo como una infección oportunista en pacientes con infección VIH en áreas donde coexisten geográficamente [80]. Se ha observado que ambas interactúan de forma bidireccional y con sinergia. Por un lado, el paludismo está asociado con incrementos de la carga viral en sangre por diferentes mecanismos, tales como activación de linfocitos CD4, junto con alteración en la regulación de citoquinas proinflamatorias, lo que lleva a un aumento de la replicación viral. Por el otro, en pacientes con infección VIH, la prevalencia de paludismo aumenta y también la severidad de la clínica. Sin embargo, parece que estos efectos

dependen de la edad, el grado de inmunosupresión y de la semiinmunidad previa [81, 82].

Se cree que la inmunosupresión producido por la infección por el VIH, puede reducir la respuesta al paludismo, incrementándose la parasitemia y la frecuencia de episodios de paludismo [83].

Parece que, la infección por VIH empeora durante los episodios de malaria. En áreas de transmisión estable existe un incremento en la mortalidad por malaria severa en pacientes con infección VIH, por lo que se considera a ésta un factor de riesgo de mortalidad. Los pacientes con infección VIH presentan con más frecuencia distress respiratorio, hipoglucemia, fracaso renal y elevadas tasas de parasitemia en comparación con aquellos sin infección por VIH.

Por tanto, se debería considerar realizar un test diagnóstico de VIH en pacientes con sospecha de paludismo, y más aún en aquellos con malaria severa, independientemente del tipo de área de transmisión [84].

Hay que destacar, la existencia de resultados falsos positivos en el diagnóstico de VIH en pacientes con clínica no complicada de paludismo. Esto, se relaciona con la edad, lo que sugiere que tenga relación con la respuesta inmune al paludismo. Se cree que en individuos más jóvenes, con una respuesta inmune menos desarrollada frente al paludismo, es más probable la estimulación de linfocitos B no específicos que produzcan anticuerpos y con ello tenga lugar una reacción cruzada con antígenos VIH-1 en ausencia de infección por VIH [85].

#### ***1.2.14. Diagnóstico***

El método clásico para el diagnóstico de paludismo es el estudio de extensión sanguínea, existiendo dos técnicas clásicas: la gota gruesa y la extensión fina.

Ambas permiten la identificación y cuantificación de las diferentes especies de plasmodios, siendo una técnica de rápida realización y bajo coste.

La gota gruesa es la técnica de referencia para determinar la parasitemia. Detecta densidades de hasta 5-20 parásitos/ $\mu\text{L}$  (0,0001%). Facilita la detección de parasitemias bajas al analizar una mayor cantidad de sangre, aunque al producirse la rotura de los eritrocitos resulta difícil la identificación de especie. Requiere a microbiólogos expertos.

La extensión fina permite identificar la especie del parásito, pero es mucho menos sensible que la gota gruesa y no debe emplearse de forma aislada en el diagnóstico. Permite visualizar los hematíes parasitados y los plasmodios en sus diferentes fases de crecimiento.

Un examen de gota de sangre con resultado negativo hace poco probable el diagnóstico de malaria. Sin embargo, en individuos no inmunes que pueden estar sintomáticos con muy baja parasitemia, la densidad inicial puede ser indetectable, por lo que se debe repetir el examen a las 12 y a las 24 horas.

Antes de considerarla negativa se deben examinar 200 campos, tanto en la gota gruesa como en la extensión fina, y es necesario disponer de tres gotas negativas en las primeras 48 horas para excluir el diagnóstico [42, 44, 86].

Por otra parte en el diagnóstico de paludismo, existen test de diagnóstico rápido. Éstos, se basan en la detección de antígenos específicos producidos por el parásito que se encuentran presentes en la sangre de individuos infectados o de aquellos que recibieron tratamiento en las 4 semanas previas.

Existen dos grupos en función del antígeno principal detectado: la detección de la pLDH (lactodeshidrogenasa de *Plasmodium*) común a cuatro especies de plasmodios que permite distinguir a *P. falciparum* del resto, pero no pueden

diferenciar entre *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Y la detección de proteína-2 rica en histidina, una proteína que es producida por *P. falciparum* y se secreta al torrente circulatorio. Estos test, son más sensibles y específicos para el diagnóstico de *P. falciparum*, 90-92 % y 96-98 %, respectivamente, que los basados en la LDH. Debido al secuestro placentario de los parásitos, en el diagnóstico de la malaria en gestantes los test de diagnóstico rápido (RDT) que detectan HRP-2 son más sensibles que la microscopía [42, 44, 87].

Estas pruebas, son rápidas y fáciles de realizar, pero por el contrario presentan una baja sensibilidad en parasitaciones por debajo de 100 parásitos/ $\mu$ L. Además no pueden cuantificar la parasitemia ni detectar parasitemias mixtas, presentan falsos positivos con el factor reumatoide y no permiten el diagnóstico de *P. malariae*. Su importancia radica en su precisión (pueden determinar si el paciente está infectado o no) y facilidad de uso (no requieren ni laboratorio ni personal especializado), lo que las convierte en importantes métodos de diagnóstico en áreas endémicas de recursos limitados donde es importante determinar si el paciente está infectado o no [42, 44, 87]. Por el contrario no son útiles en el seguimiento durante el tratamiento, ya que pueden ser positivos hasta 3-4 semanas tras finalizar éste.

Por último, las técnicas de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa) (PCR) se han utilizado para confirmar los resultados obtenidos por microscopía y para evitar las limitaciones de ésta y los test de diagnóstico rápido, como pueden ser el diagnóstico de parasitemias mixtas y el diagnóstico en situaciones de baja parasitemia, ya que estos métodos son extremadamente sensibles, detectando parasitemias inferiores a 10 parásitos/ $\mu$ L [88].

### ***1.2.15. Quimioprofilaxis***

Las recomendaciones de quimioprofilaxis antipalúdica deben ser parte de una evaluación individual antes del viaje, con una historia clínica completa que incluya los problemas de salud y alergias del individuo. Se debe ofrecer ésta a cualquier sujeto que viaje a una zona endémica de paludismo.

La profilaxis se basa en la actuación frente a la etapa hepática del parásito (tarda aproximadamente 7 días en desarrollarse), evitando que éste progrese e infecte a los hematíes posteriormente. Por eso se recomienda continuar la profilaxis hasta una semana después de abandonar la zona endémica [89].

**Tabla 2. Recomendaciones de quimioprofilaxis según área geográfica [90].**

Área geográfica (o países)	Fármaco de elección	Alternativas
América Central (oeste del canal de Panamá, México, Haití y República Dominicana)		Atovacuona-proguanilo
Oriente Medio (excepto Irán, Omán, Arabia Saudí y Yemen)	Cloroquina	Doxiciclina
Norte de África	(En estas áreas el <i>P. falciparum</i> es sensible a cloroquina)	Mefloquina
Países de la antigua URSS		Hidroxicloroquina
Argentina, Paraguay y partes de China.		primaquina
América del Sur (desde el este del canal de Panamá, exceptuando Argentina y Paraguay)	Atovacuona-proguanilo, doxiciclina o mefloquina	
Asia. Sudeste asiático	(En estas áreas el <i>P. falciparum</i> es resistente a cloroquina)	Primaquina
África Subsahariana		
Oceanía		
Áreas rurales o selváticas de Tailandia o fronteras entre Tailandia y Camboya.	Doxiciclina, atovacuona-proguanilo	
Provincias occidentales de Camboya.	(En estas áreas el <i>P. falciparum</i> es resistente a múltiples drogas)	Primaquina

### ***1.2.16. Tratamiento***

Lo preferible es iniciar el tratamiento cuando se haya confirmado el diagnóstico de paludismo. Un “tratamiento empírico” (sin una confirmación microbiológica), debería ser reservado para determinadas circunstancias como: alta sospecha clínica, enfermedad grave o ante la imposibilidad de obtener un diagnóstico de laboratorio en un plazo corto de tiempo.

Una vez se ha establecido el diagnóstico de paludismo, debería iniciarse de forma inmediata un tratamiento apropiado el cual debe basarse en:

- La especie de plasmodio infectiva
- La situación clínica del paciente
- La susceptibilidad del parásito a los antipalúdicos (dependiendo del área geográfica donde ha adquirido la infección y el uso previo de tratamiento) [91].

En la siguiente tabla está recogido el tratamiento recomendado de la malaria importada en España según el Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) [70].



**Tabla 3. Resumen de las recomendaciones de tratamiento para la malaria importada en España (SEMTSI) [70].**

**Tabla 3.1. Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin criterios de gravedad.**

<b>Población</b>	<b>Línea</b>	<b>Fármacos</b>
Adultos		Dihidroartemisina-piperaquina
	Primera línea	Atovacuona-proguanilo
	Segunda línea	Artemether-lumefantrina
		Sulfato de quinina+ doxiciclina
Embarazadas: primer trimestre	Primera línea	Sulfato de quinina+ clindamicina
Embarazadas: segundo y tercer trimestre	Primera línea	Artemether-lumefantrina
Embarazadas: todos los trimestres	Segunda línea	Sulfato de quinina + clindamicina
Niños	Primera línea	Artemether- lumefantrina
	Segunda línea	Atovacuona-proguanilo
		Quinina+ clindamicina

**Tabla 3.2. Tratamiento de la malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin criterios de gravedad.**

<b>Población</b>	<b>Línea</b>	<b>Fármacos</b>
Adultos	Primera línea	Cloroquina oral
		Si <i>P. vivax</i> añadir siempre primaquina
		Si <i>P. ovale</i> añadir siempre primaquina
Embarazadas: todos los trimestres	Primera línea	Cloroquina oral
Embarazadas: segundo y tercer trimestre	Segunda línea	Artemether-lumefantrina
Niños	Primera línea	Cloroquina base

**Tabla 3.3. Tratamiento de la malaria con criterios de gravedad.**

<b>Población</b>	<b>Línea</b>	<b>Fármacos</b>
Adultos	Primera línea	Artesunato
	Segunda línea	Quinina + doxiciclina
Embarazadas: primer trimestre	Primera línea	Quinina + clindamicina
Embarazadas: segundo trimestre y tercer trimestre	Primera línea	Artesunato
	Segunda línea	Quinina + clindamicina
Niños	Primera línea	Artesunato
	Segunda línea	Quinina+ clindamicina

## 1.3 LEISHMANIASIS

### 1.3.1. *Situación actual*

Aproximadamente, cada año se producen unos 1,3 millones de casos nuevos de leishmaniasis a nivel mundial, presentando entre 20.000 y 30.000 muertes anuales. La enfermedad es endémica en 98 países [92, 93], principalmente en aquellos más pobres del sudeste de Asia, África oriental y Latinoamérica, siendo también endémica en algunos países de la cuenca mediterránea.

A escala global, unos 350 millones de personas viven en áreas de transmisión activa de la enfermedad y en torno a 14 millones se ven directamente afectadas.

La leishmaniasis está considerada como una de las enfermedades tropicales olvidadas (*neglected tropical disease*) (NTD) [94]. Este concepto define a aquellas enfermedades que afectan casi exclusivamente a las poblaciones más pobres del planeta, estando ya prácticamente erradicadas en las regiones más ricas y por lo tanto “olvidadas” [95].

Existen tres formas clínicas de la enfermedad: cutánea (la más frecuente), mucocutánea y visceral (la más importante) [96].

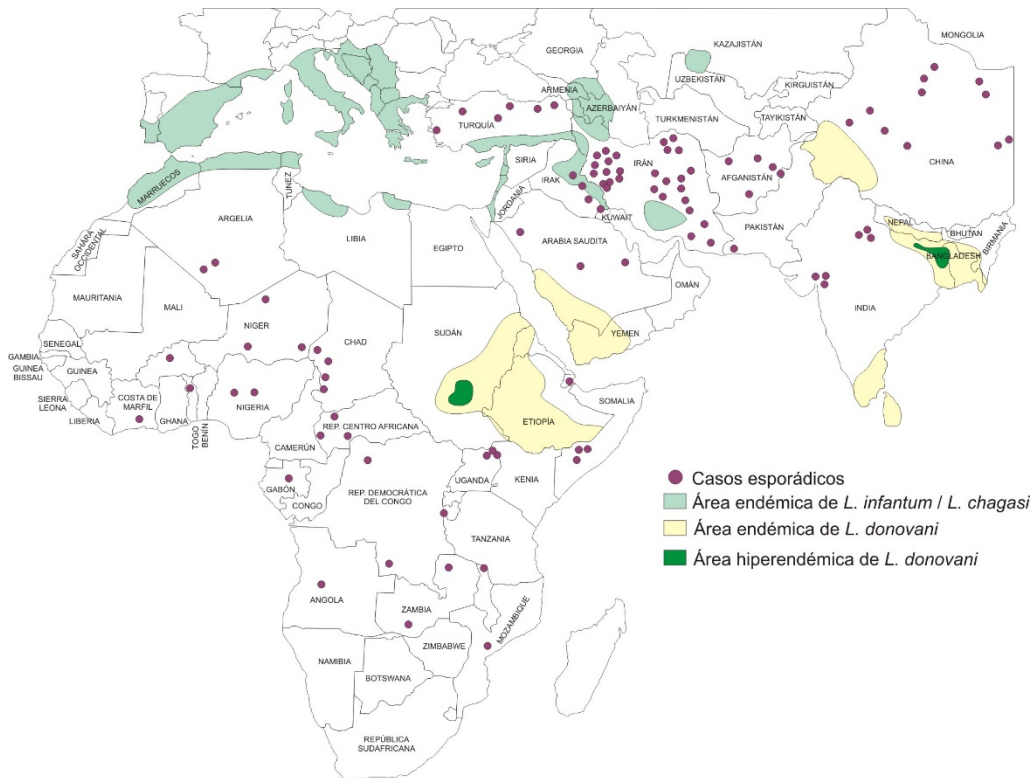
Respecto a la leishmaniasis visceral (LV), es endémica en 79 países, siendo la que produce la mortalidad del conjunto de la enfermedad ya que, sin un adecuado tratamiento presenta un porcentaje de fallecimiento del 95%.

Alrededor de un 90% de la incidencia anual (0,2-0,4 millones de casos) ocurre en los siguientes países: Bangladesh, India, Nepal, Sudan, Sudán del Sur, Etiopía y Brasil.

Según datos de la OMS, aproximadamente unos 147 millones de personas repartidos en tres países (Bangladesh, India y Nepal), se encuentran en riesgo de

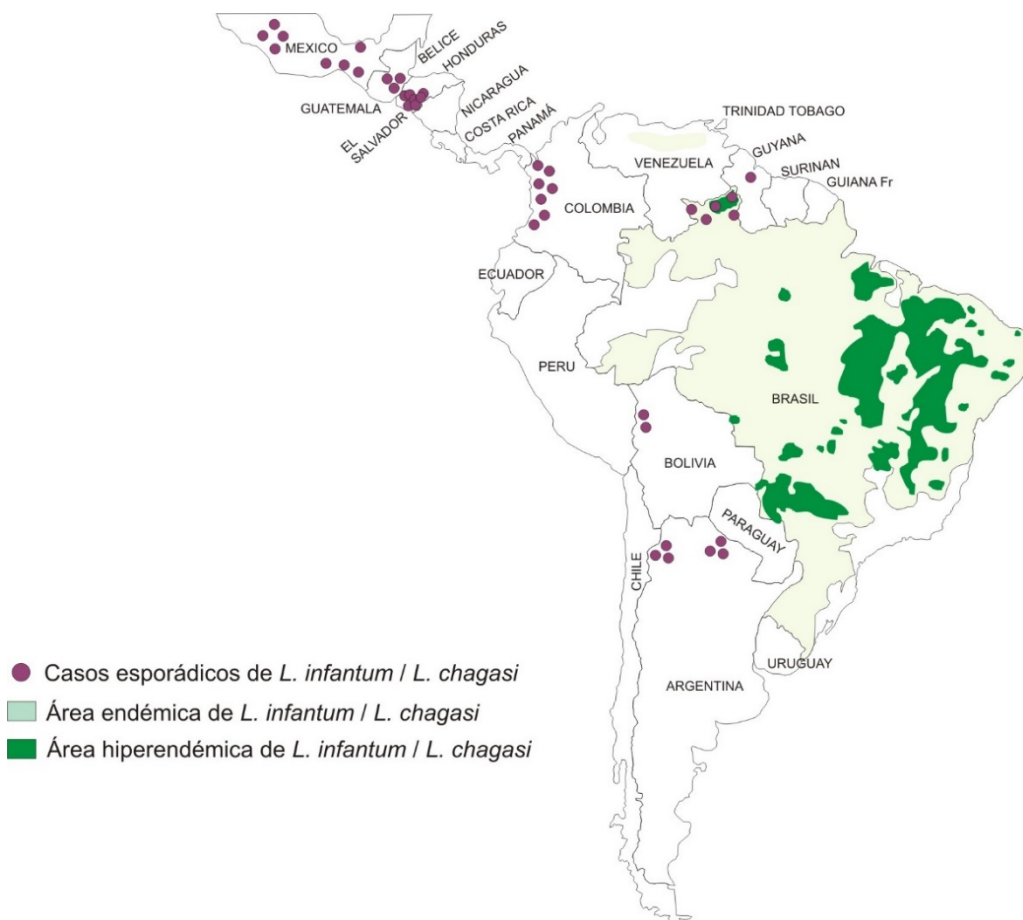
sufrir la enfermedad. Las estimaciones indican que ocurren unos 100.000 casos por año en esta zona, siendo el único huésped conocido para la enfermedad el hombre y el *Phlebotomus argentipes* el único vector [97].

La zona oriental de África (Etiopía, Sudán y Sudán del Sur) es considerada el segundo foco más importante de enfermedad tras el subcontinente indio, presentando una tasa de incidencia anual de 30.000-40.000 casos/año [92, 98, 99], la gran mayoría causados por *Leishmania donovani*, aunque algunos pueden estar causados por *Leishmania infantum*. En estas áreas la enfermedad es antroponótica (el único reservorio es el hombre) al igual que en el subcontinente indio [100, 101].



**Figura 9. Incidencia de Leishmaniasis visceral en África, Asia y cuenca mediterránea [102].**

En Brasil se notifican alrededor del 90% de los casos de LV en Latinoamérica [103], donde la enfermedad se considera endémica en 21 de los 27 estados del país, siendo la principal zona afectada es el área noreste [104].



**Figura 10. Incidencia de Leishmaniasis visceral en Latinoamérica [102].**

Los principales factores de riesgo para la distribución de la enfermedad son condiciones socioeconómicas, malnutrición, movimientos migratorios y cambios en el medio ambiente o en el clima. Por tanto, ésta debería ser sospechada en inmigrantes o viajeros que podrían haber estado expuestos al parásito en áreas endémicas [105]. Es necesaria la correcta identificación del parásito para distinguir entre casos autóctonos e importados ya que, nuevas especies de

*Leishmania* con genotipos diferentes podrían ser introducidas y transmitidas por vectores autóctonos [106].

### **1.3.2. Historia**

La leishmaniasis visceral, conocida como *kala azar* (“fiebre negra” en hindi), fue identificada por primera vez en la India en 1824 en pacientes que sufrían fiebres elevadas que no respondían al tratamiento clásico del paludismo, la quinina.

Mucho antes, en 1563, García da Orta, un médico y botánico portugués describió en el sur de la India, una enfermedad que presentaba fiebre, afectando al sistema linfático, asociando “hinchazón del hígado”.

En 1862 la enfermedad ya se había extendido al noroeste del país, alcanzando proporciones de epidemia, persistiendo el desconocimiento de la causa, creyéndose que se trataba de una forma virulenta de paludismo y no de una nueva entidad [107].

En 1900, William Leishman, un médico militar escocés, junto con Charles Donovan, fisiólogo de la Universidad de Madrás, descubrieron al mismo tiempo y de forma independiente al agente responsable de la enfermedad tras aislarlo del bazo de pacientes infectados.

En 1901, mientras servía en la Armada Británica en la India, William Leishman desarrolló una de las primeras tinciones del parásito. En Dum Dum, una ciudad cercana a Kolkata, observó la presencia de cuerpos ovoides en el bazo de un soldado inglés que había muerto por fiebres elevadas a las que se asociaba anemia y agrandamiento del bazo. Leishman nombró esta enfermedad como “fiebre Dum Dum” y consideró que se trataba de alguna especie de tripanosomiasis [108].

Por su parte, Charles Donovan también reconoció los mismos síntomas en otro paciente aquejado de la misma enfermedad, publicando sus hallazgos pocas semanas después que Leishman.

Aunque sería el médico británico nacido en la India, Ronald Ross quien daría el nombre de “corpúsculos de Leishman-Donovan” a las formas intracelulares o amastigotes, a las que definió como parte del ciclo de vida del nuevo parásito [109].

La idea de que existiera un vector como responsable de la propagación del parásito surgió de Presat en 1905, señalando a los mosquitos del género *Phlebotomus*. No siendo hasta 1921 cuando se demuestra la transmisión de la enfermedad a humanos por parte de estos flebótomos de la mano de los hermanos Edouard y Etienne Sergent.

Respecto al reservorio de la infección, el papel de los animales domésticos fue descubierto por Nicolle y Comple en 1908. Demostrándose parte del ciclo biológico, en la forma que el mosquito transmite los parásitos a través de la picadura en 1941 por Adler y Ver [110, 111].

### ***1.3.3. Leishmaniasis en Europa***

La forma visceral de la leishmaniasis es hipoendémica en la zona sur de Europa (España, Francia, Portugal, Grecia) y en países del norte de África como Marruecos o Túnez. La enfermedad es causada por *L. infantum* [92, 112]. En estos países, los perros y las moscas son el principal reservorio de la infección, estando bien definido el ciclo biológico por una alta prevalencia de leishmaniasis canina (en algunas áreas de más del 25%) [105].

Los casos declarados en esta región, constituyen un 5-6% del global mundial de leishmaniasis visceral, con una incidencia anual de entre 1.200 y 2.000 casos [113].

Existe un incremento de casos en inmunocomprometidos en esta área de Europa, principalmente por infección VIH y por tratamientos inmunosupresores. La coinfección *Leishmania*/VIH fue considerado un problema emergente principalmente en Francia, Italia, Portugal y España durante la década de los 90 [113].

La mortalidad asociada a leishmaniasis visceral en Europa no es muy elevada. Los casos que fallecen suelen ser pacientes inmunodeprimidos (por infección VIH o fármacos) o debido a efectos adversos de fármacos utilizados para el tratamiento (en algunos países todavía se usan antimoniales, los cuales pueden causar pancreatitis o insuficiencia cardiaca) [112].

Se han confirmado casos importados de leishmaniasis visceral en países del norte de Europa, muchos de los cuales fueron adquiridos durante vacaciones en la cuenca mediterránea. En estas situaciones, el diagnóstico definitivo es difícil, alargándose el periodo desde el inicio de síntomas hasta el comienzo del tratamiento a más de un año [114].

#### ***1.3.4. Leishmaniasis en España***

Desde 1950, la incidencia de leishmaniasis en España disminuyó progresivamente. El uso de pesticidas en la agricultura y las campañas para el control de insectos llevadas a cabo entre 1940-1950 para eliminar el paludismo contribuyeron a esto. Sin embargo, desde mediados de 1980 se observó un incremento en el número de casos, diagnosticándose principalmente en niños (más del 60% de los casos ocurrían en menores). Pero a partir de 1990 los casos infantiles disminuyeron, teniendo lugar un aumento de la incidencia en adultos, a

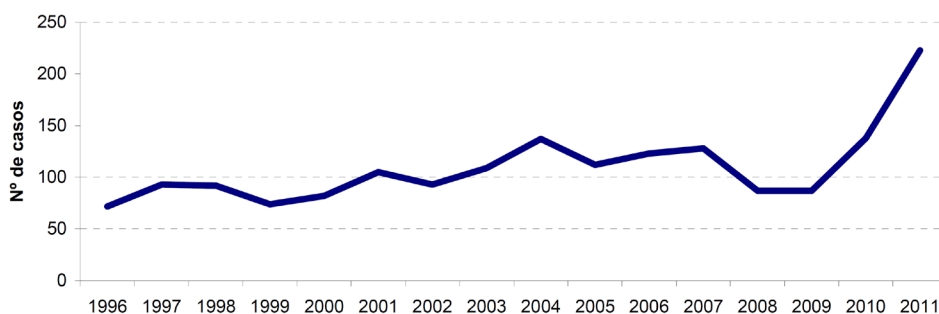


expensas de situaciones de inmunosupresión (cirrosis, trasplantes) y especialmente por infección por VIH, la mayoría en usuarios de drogas por vía parenteral [115].

La enfermedad es hipoendémica en España, con una prevalencia de 0,41 casos por cada 100.000 habitantes, estando presente en la mayor parte del territorio.

Las mayores cifras de incidencia se registran en Baleares, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Andalucía y Cataluña. Desde el año 1996 hasta el 2011, en España la incidencia media anual notificada (todos los casos de leishmaniasis sin diferenciar la clínica) era de 0,45 casos/100.000 habitantes [116]. Las mayores cifras de incidencia se registraron en Baleares, con tasas de 4,72 y 4,59 por 100.000 habitantes en 2005 y 2006, respectivamente. La Comunidad Valenciana, Madrid, Andalucía o Cataluña también, mostraron tasas de incidencia superiores a la media durante ese periodo. La primera alcanzó su valor máximo en 2003 con 0,70 casos/100.000 habitantes, Madrid en 2004 con 0,59/100.000, Andalucía 0,65/100.000 habitantes en 2007 y por último Cataluña con 0,48/100.000 habitantes en 2004 [116].

**Gráfico 3. Casos de leishmaniasis notificados en España (1996-2011) [116].**



Existen tres patrones de presentación de enfermedad en España [116]:

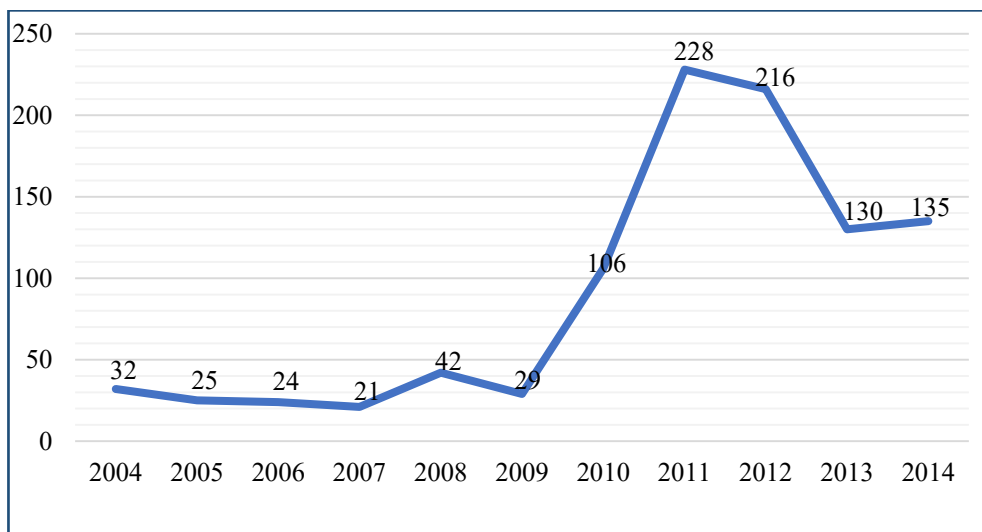
- Patrón endémico, en el que los casos de enfermedad se presentan de forma esporádica y el perro actúa como principal reservorio.
- Casos asociados a infección por VIH e inmunodeprimidos.
- Brotes epidémicos, como el ocurrido en el suroeste de la Comunidad de Madrid, con la aparición de un nuevo reservorio, la liebre [117].

### ***1.3.5. Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid***

Desde el año 2011 se ha producido un significativo incremento del número de casos de leishmaniasis en España, a expensas de los notificados en la Comunidad de Madrid [117]. Desde el año 1997 hasta el año 2009 se habían notificado en la región entre 12 y 25 casos anuales (15 en 2008) (incluyendo formas cutáneas) [118]. Desde julio de 2009 hasta mayo de 2015 se notificaron 862 casos de leishmaniasis a la Red de Vigilancia Epidemiológica. Un 74,7% (644), procedían de la zona suroeste de la comunidad; donde se calcula una tasa de incidencia (TI) de 18,91 casos por 100.000 habitantes [119].

Se trata del mayor brote comunitario descrito en España y Europa, ocurriendo en un área urbana donde la prevalencia de leishmaniasis era previamente muy baja (en 2008 la tasa de incidencia en el área era de 0,2-1,5 casos/100.000 habitantes [118]), a diferencia de otros brotes descritos en la literatura [120].

De los casos asociados al brote, un 38% (244) son formas viscerales.

**Gráfico 4. Casos de leishmaniasis en la Comunidad de Madrid 2004-2014 [32].**

El 77,3% son nacidos en España y entre los extranjeros predominan los originarios del África subsahariana (12,1%), porcentaje que asciende al 29,1% considerando sólo los casos viscerales [119]. Mediante análisis molecular se ha concluido que este brote está causado por un nuevo genotipo emergente de *Leishmania infantum* (genotipo L-920 o L-962m ITS LOMBARDI) [121].

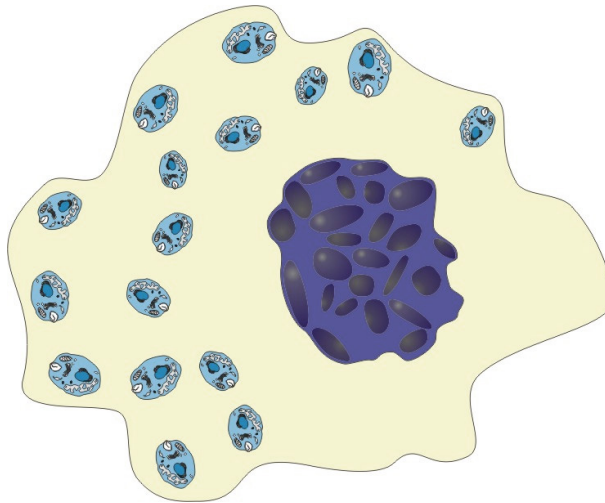
Se ha observado además, que el principal foco del brote se encuentra en el municipio de Fuenlabrada [117], de donde proceden el 59,2% (510) de los casos declarados en la comunidad de Madrid entre julio de 2009 y mayo de 2015, lo que supone una tasa de incidencia (TI) de 43,47 casos/100.000 habitantes [119].

### ***1.3.6. El agente etiológico: Leishmania***

El agente etiológico de la enfermedad, es un protozoo flagelado que en el huésped mamífero se comporta como parásito intracelular obligado (en la forma amastigote) en el sistema mononuclear fagocítico. Se incluye en el género *Leishmania* (familia *Trypanosomatidae*, orden *Kinetoplastida*).

*Leishmania* se clasifica en dos subgéneros en función del lugar de desarrollo del parásito en el intestino del vector (en este caso la mosca de la arena). El subgénero *Leishmania* que lo realiza en una localización suprapilórica y el *Viannia*, en el intestino medio. Además, estos presentan diferente distribución geográfica; el primero se encuentra en el Nuevo Mundo (región de las Américas) y el Viejo Mundo (Europa, Asia y África) y el segundo sólo es endémica del Viejo Mundo [96].

Alrededor de unas 20 especies de *Leishmania* pueden infectar a mamíferos y en muchos de ellos causar la enfermedad.



**Figura 11. *Leishmania* spp. Amastigotes en el interior de un macrófago.**

Las formas cutáneas son causadas por la mayoría de especies de *Leishmania* y del subgénero *Leishmania*, teniendo lugar principalmente en regiones tropicales y subtropicales (*Leishmania (Leishmania) major* en África y Asia, y *Leishmania (Leishmania) mexicana* en Centro y Suramérica). El subgénero *Viannia*, se restringe a Latinoamérica (ejemplo *Leishmania (Viannia) brasiliensis*). Algunos parásitos que causan leishmaniasis cutánea se pueden “visceralizar”, como por ejemplo *Leishmania (Leishmania) tropica*, que normalmente causa el conocido

como “Botón de Oriente”. Únicamente dos especies del subgénero *Leishmania*, son los causantes de la mayor parte de los casos de leishmaniasis visceral a nivel mundial. Pertenecen al complejo *Leishmania donovani* y son *L. donovani chagasi* y *L. donovani donovani* en el Nuevo Mundo y *L. donovani infantum* en el Viejo Mundo [122].

Excepto en viajeros, la infección por *Leishmania donovani* se encuentra restringida a áreas tropicales de Asia y África, donde la transmisión es mayoritariamente por artrópodos, mientras que la infección por *Leishmania infantum* tiene lugar en zonas de América Latina y áreas del Mediterráneo donde el perro es el principal reservorio. La prevalencia de leishmaniasis visceral causada por *L. infantum* ha disminuido dada la mejora de las condiciones de vida, por lo contrario la infección por *L. donovani* continúa causando epidemias de leishmaniasis visceral en áreas rurales del subcontinente indio y África oriental [123].

#### **1.3.7. El vector**

La transmisión en la naturaleza puede ser zoonótica o antroponótica y, generalmente, se produce a través de la picadura del flebótomo hembra, díptero de la familia Psychodidae, género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (Europa, África y Asia) o *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo (América). Las hembras de flebótomo son las únicas transmisoras de la enfermedad.

Las especies de flebótomos responsables de la transmisión en España son *P. perniciosus* y *P. ariasi*. La puesta de huevos se realiza en lugares arenosos (de ahí el nombre de “mosca de la arena), húmedos, con temperatura constante y ricos en materia orgánica. Para su desarrollo requieren temperaturas en torno a los 20 - 25°C y humedades relativas superiores al 90%. Su período de actividad de la fase adulta va de mayo a octubre, pudiendo variar en función de las condiciones

climáticas locales existentes. Su máxima actividad es crepuscular y nocturna, siempre que las temperaturas superen los 16-18°C, sin lluvia ni viento [124].



**Figura 12. Phlebotominae spp (mosca de la arena).**

### ***1.3.8. Ciclo vital del parásito***

El ciclo de transmisión se inicia cuando la hembra del flebótomo succiona sangre de un vertebrado en la que se encuentran amastigotes de *Leishmania*. Éstos se multiplican y transforman en promastigotes en el tubo digestivo del insecto, para posteriormente dirigirse a la probóscide (aparato chupador) para la próxima inoculación a otro hospedador. Este ciclo dura de 4 a 20 días. Las dos principales formas morfológicas del parásito identificadas en su ciclo vital son la forma extracelular (el promastigote, con un largo flagelo) y la forma intracelular obligada (amastigote, aflagelada) [96].

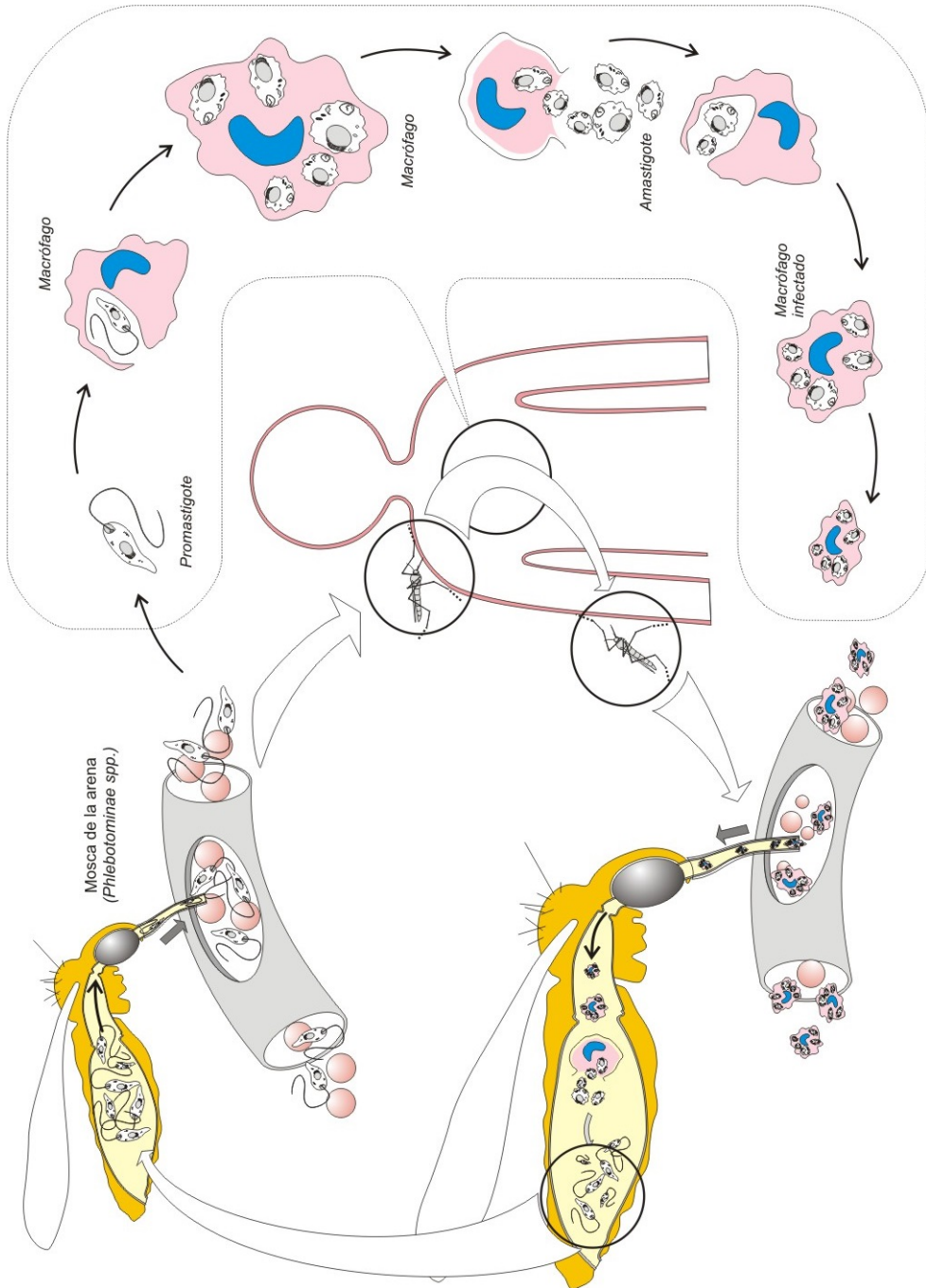


Figura 13. Ciclo biológico de *Leishmania* spp.

El insecto inocula los promastigotes que son fagocitados por los macrófagos del tejido conectivo. En el interior de los lisosomas de éstos se produce la transformación a amastigote y su multiplicación posterior. En este paso influyen varios factores, siendo los más importantes la temperatura (35°C) y el pH. Al replicarse en los macrófagos, los amastigotes, destruyen éstos, infectando de forma progresiva a un número siempre mayor de fagocitos. La diseminación del parásito en el organismo del hospedador y el desarrollo de la enfermedad dependen del tipo y de la eficiencia de la respuesta inmunitaria de éste [124].

Ocasionalmente el contagio puede producirse por compartir agujas, transfusiones, trasplante de órganos, infección congénita o accidentes de laboratorio [125].

La supervivencia del parásito depende de una transmisión útil entre el vector y el reservorio. Los humanos con kala-azar y en menor medida los que se encuentran asintomáticos son los únicos reservorios en los ciclos antroponóticos, siendo la transmisión más frecuente en círculos urbanos. La transmisión zoonótica se produce en ambientes domésticos en los cuales el perro es el reservorio principal o en ambiente selváticos, como por ejemplo zonas selváticas de América o desiertos de Asia central donde la transmisión ocurre de forma endozoonótica entre animales salvajes, siendo el hombre huéspedes ocasionales si son infectados [96].

### ***1.3.9. Respuesta inmune frente a la infección por *Leishmania* spp.***

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis, si existen, dependen de la capacidad del huésped para desarrollar una respuesta inmune eficaz, la cual está determinada por la acción de un complejo grupo de factores, tanto genéticos como adquiridos.



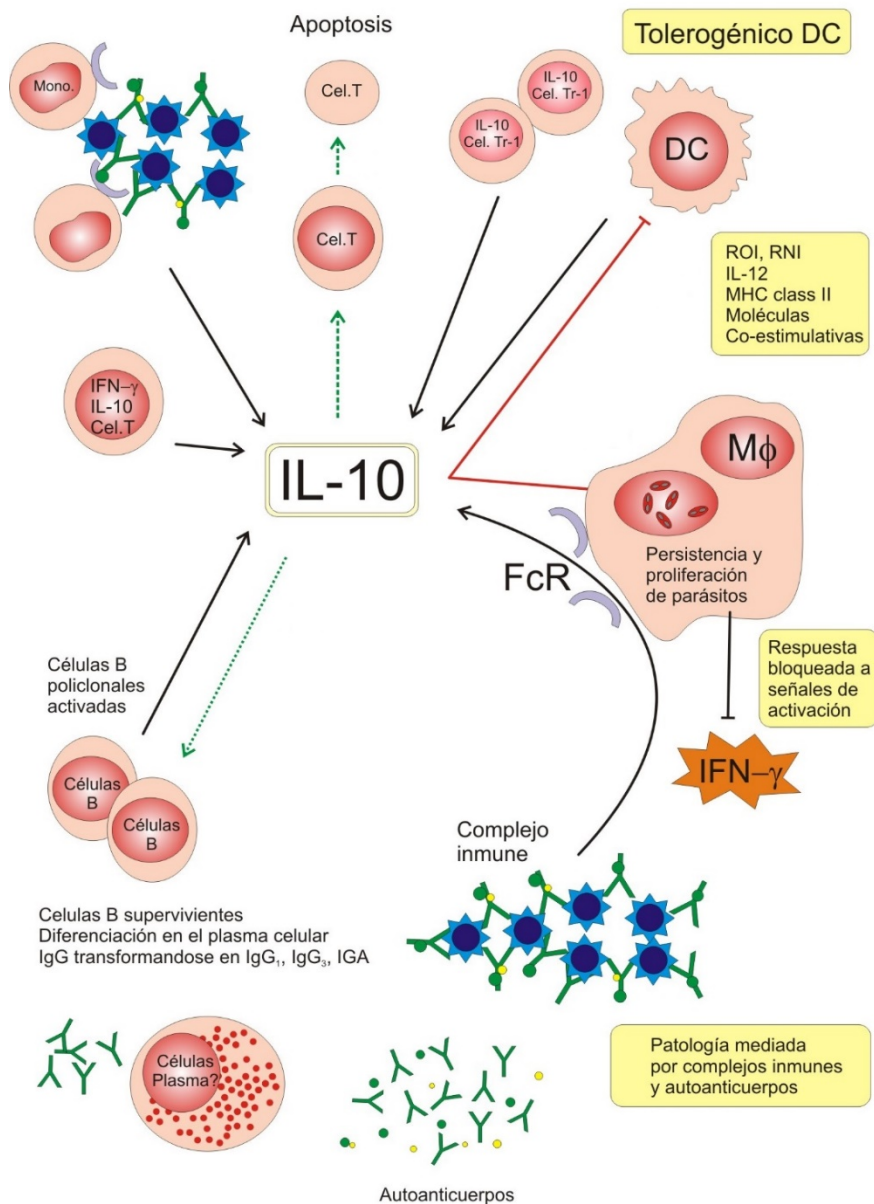


Figura 14. Respuesta inmune frente a la infección por *Leishmania* spp [126].

Se ha observado que los linfocitos T CD4-helper juegan un papel crítico en el control de la infección a través de la interacción con las células presentadoras de antígenos que exponen al parásito con el resultado de la producción de IL-12 e IFN gamma. Éste estimula a los macrófagos activados para producir óxido nítrico

con la consiguiente eliminación de los amastigotes. La efectividad de esto dependerá de la cantidad de óxido nítrico liberado y de la magnitud del efecto supresor de la IL- 10 producida por los linfocitos T [96].

La IL-10, es una citoquina reguladora que puede ser producida por linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales. Se cree que se sintetiza como parte de la respuesta homeostática que protege a los tejidos del daño causado por una respuesta inflamatoria excesiva [127].

Existe una relación entre niveles de IL-10 y la leishmaniasis visceral, ya que, se han notificado elevados niveles de ésta en el suero de pacientes con enfermedad activa así como una mayor expresión de mRNA de IL-10 en el tejido afectado. Esto supone que niveles elevados podrían limitar la acción de una respuesta inmune excesiva, pero, la actividad inmunosupresora de la citoquina podría promover la replicación del parásito y la progresión de la enfermedad[126]. Aproximadamente el 50% de la producción de IL-10 es determinada por factores genéticos, lo que se traduce en que la otra mitad depende de factores ambientales [128].

### ***1.3.10. Clínica***

Normalmente, la infección es asintomática o produce síntomas leves seguida de una resolución espontánea. Entre los factores que predisponen a desarrollar leishmaniasis visceral se incluyen la edad joven, malnutrición, pobreza, situación de inmunodeficiencia y elevada carga de parásito [105]. La infección subclínica es lo más frecuente, en la cual los sujetos son portadores toda su vida de parásitos viables y desarrollan la enfermedad sólo en situaciones de inmunosupresión.

En las personas que desarrollan la enfermedad el periodo de incubación dura normalmente entre 2 semanas y 18 meses, produciéndose la afectación visceral

principalmente entre los 2-8 meses tras el contacto con el parásito, aunque los síntomas pueden tardar incluso años en manifestarse [123].

El inicio de la clínica suele ser insidioso, desarrollándose progresivamente la péntada característica de fiebre prolongada, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia (predomina la esplenomegalia), pancitopenia e hipergammaglobulinemia [125]. La esplenomegalia puede llegar a ser masiva, encontrándose un bazo blando y no doloroso. Los síntomas característicos pueden acompañarse de un síndrome linfadenopático generalizado con adenopatías pequeñas y no dolorosas [126]. En una proporción significativa se observa una insuficiencia renal leve, reversible con un tratamiento eficaz.

Síntomas más tardíos, incluyen epistaxis, hemorragia gingival, y hallazgos de descompensación edemoascítica (distensión abdominal, ascitis y edema periférico). Ocasionalmente la enfermedad se puede presentar como hepatitis aguda, colecistitis, o síndrome hemofagocítico [105].

En sujetos con una importante situación de inmunosupresión, la leishmaniasis visceral puede afectar a órganos que no están involucrados en la forma característica, tales como el pulmón, piel o tracto gastrointestinal.

Como complicación añadida, pueden desarrollarse tanto infecciones bacterianas secundarias a la neutropenia, como disfunción hepática (lo que contribuye a más complicaciones hemorrágicas) [96, 125, 129].

Los hallazgos característicos de laboratorio son anemia normocítica-normocroma, leucopenia (a expensas de una neutropenia marcada), trombopenia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia e incremento de transaminasas [105]. Sin un tratamiento eficaz, la enfermedad progresa produciendo el fallecimiento en unos 2-3 años, debido a disfunción multiorgánica, infecciones y diátesis hemorrágica [96]. Aunque pueden existir casos de curación espontánea

las tasas de mortalidad oscilan en torno al 75-95% si no se instaura un tratamiento eficaz [123], pero incluso con tratamiento, las tasas de mortalidad pueden llegar a alcanzar el 10 % [125].

### ***1.3.11. Diagnóstico***

El diagnóstico diferencial de la leishmaniasis visceral incluye neoplasias hematológicas e infecciones. Algunas virales (como por VEB o CMV) y otras de las cuales son relevantes dependiendo del área, si existe historia previa de viajes como fiebre tifoidea, brucelosis, paludismo e histoplasmosis diseminada o dependiendo de la situación inmune como infección por VIH, tuberculosis diseminada o toxoplasmosis.

En gran parte de las ocasiones el diagnóstico inicial de la leishmaniasis visceral es clínico ante el hallazgo de la triada típica de fiebre, pancitopenia y hepatoesplenomegalia. Ante esto junto con estancia en zona endémica debe realizarse un estudio para descartar la enfermedad (por sus consecuencias fatales sin tratamiento eficaz) aunque la estancia en zona endémica se haya producido meses e incluso años antes.

El diagnóstico de laboratorio de leishmaniasis visceral puede ser realizado mediante las siguientes técnicas:

- Diagnóstico inmunológico mediante la detección de antígenos del parásito en tejido, sangre, mediante anticuerpos específicos o no específicos frente a *Leishmania*.
- Observación directa del parásito mediante microscopía óptica tras tinción de muestras de tejidos.
- Detección de material genético (DNA) del parásito en muestras de tejido.

### Inmunológico

El diagnóstico serológico es la técnica usada con más frecuencia para el diagnóstico de leishmaniasis visceral. Tiene especial utilización en zonas pobres en recursos donde puede ser útil para llegar a un diagnóstico rápido, permitiendo el inicio del tratamiento. La principal limitación es que no es capaz de distinguir entre infección actual y pasada [96].

Existen varias técnicas empleadas, inmunofluorescencia directa con anticuerpos, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), *Western Blot*, aglutinación directa, detección de antígenos de *Leishmania* en orina mediante aglutinación y test rápido para el antígeno rK39.

Tanto en pacientes asintomáticos como con enfermedad, pueden presentar niveles de anticuerpos elevados en suero, incluso durante varios años.

En un estudio en India, sobre el diagnóstico serológico de leishmaniasis visceral, se comparó diferentes antígenos recombinantes, llegando a la conclusión de que rK39 (un antígeno recombinante compuesto por una secuencia repetitiva de 39 aminoácidos de *Leishmania chagasi*) era el antígeno más adecuado para el diagnóstico [130].

De ahí que, el diagnóstico se base en la combinación de síntomas clínicos típicos junto el test rápido de rK39 mediante inmunocromatografía mientras que en áreas endémicas, donde la especificidad de estos test es variable, para el diagnóstico de infección asintomática se use la combinación de test serológicos y técnicas moleculares [131].

### Microscópico

Normalmente ante un paciente con pancitopenia, se realiza un aspirado de médula ósea, siendo ésta la técnica preferida para el diagnóstico de la forma visceral,

permitiendo excluir la posibilidad de una neoplasia hematológica. La punción esplénica también es útil, pero conlleva un riesgo hemorrágico, sobre todo en pacientes con trombocitopenia importante y precisa la realización por un experto, aun así la sensibilidad en casos de kala-azar es cercana al 95% [132].

La visualización directa de amastigotes en el aspirado de médula ósea es diagnóstico de enfermedad, pero presenta una sensibilidad en torno al 60-85% [132].

El cultivo del parásito in vitro, puede mejorar la sensibilidad de la microscopía pero en raras ocasiones se realiza en la práctica clínica, excepto si se precisa obtener un número suficiente de parásitos para estudios in vivo experimentales o si fallan el resto de métodos de rutina, confirmándose así el diagnóstico [132].

### Genómico

Las técnicas de amplificación genómica del DNA, son más sensibles, pero en ocasiones solo pueden realizarse en centros específicos.

La reacción en cadena de la polimerasa puede realizarse como screening de infección en pacientes inmunocomprometidos, que no suelen presentar una alta carga parasitaria en sangre, con una sensibilidad en el diagnóstico que puede llegar al 75%, considerablemente más elevada que la observación directa (S 26,3%) o el cultivo (S 42,3%) [133, 134].

**1.3.12. Tratamiento**

El tratamiento solo debería ser administrado tras la confirmación de la enfermedad [93].

**Tabla 4. Tratamiento de la leishmaniasis visceral según guía de la OMS [3].**

	<b>Fármacos</b>	<b>Dosis</b>
Elección	Anfotericina B liposomaL	3mg/kg/día iv. Entre los días 1-5 y 14-21.
	Antimoniales	20g/kg/día iv o im durante 28 días.
	Miltefosina	2,5 mg/kg/día (máximo 150mg/d) durante 28 días.
Alternativa	Anfotericina B	0,5-1 mg/kg/día, 15-20 dosis o cada 2 días iv, durante al menos 8 semanas.
	Paromomicina	15mg/kg/día iv o im durante 21 días.
	Pentamidina isotionato	4mg/kg/48 horas o 3 veces/semana hasta completar 15-30 dosis.

## 1.4 INMIGRACIÓN

La Red Europea para la Migración (European Migration Network), define inmigración como “la acción por la cual una persona establece su residencia habitual en el territorio de un estado miembro por un periodo que es, o se espera que sea; al menos de 12 meses, habiendo previamente residido en otro estado miembro o en un tercer país [135].

Por el contrario la Organización Mundial de la Salud, reduce la definición a «personas que residen fuera del país de nacimiento»; definición amplia que abarca los diversos tipos de inmigrantes (refugiados, solicitantes de asilo, víctimas de trata, estudiantes, trabajadores y sus familias) que pueden estar en situación administrativa regular o irregular [136].

Por último, la Declaración Universal de los Derechos Humanos, en su artículo 13 manifiesta que, “toda persona tiene derecho a circular libremente y a elegir su residencia dentro del territorio de un Estado” y añade “toda persona tiene derecho a salir de cualquier país, incluso del propio, y de regresar al mismo”.

El proceso migratorio puede ser voluntario, de tipo económico (en busca de una situación económica mejor) o por el contrario tratarse de una búsqueda de refugio en contextos de gran violencia social y política. Tampoco es lo mismo una migración clandestina, que en ocasiones dura años y en la que pueden acontecer múltiples experiencias de riesgo vital y supervivencia extrema, tal es el caso de la inmigración subsahariana [137].

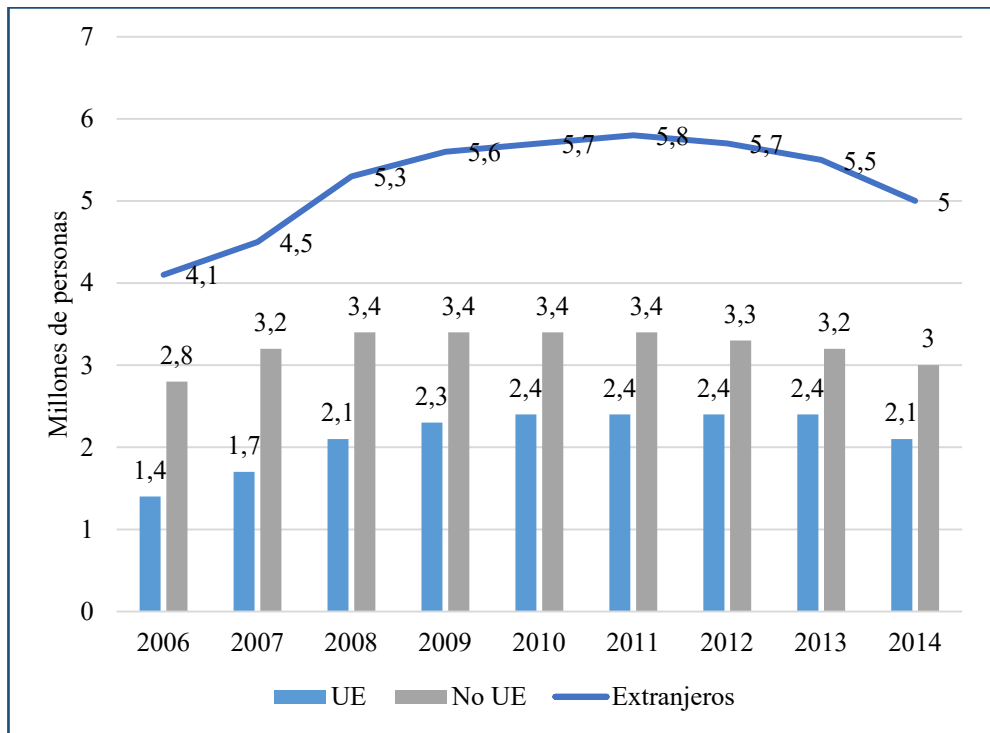
### *1.4.1. Inmigración en España*

En los últimos 10 años, España se ha convertido en uno de los 10 países que más inmigrantes reciben a nivel mundial, según datos de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) [138].



Así en 1981, el total de la población inmigrante de origen extranjero en España era de 625.907 personas, un 1,7% del total. En 2005 era de 3.691.547 personas extranjeras, lo que suponía un 8,4% del total. En los años siguientes el aumento continuó aunque desde 2011 ha ido descendiendo [139].

**Gráfico 5. Extranjeros inscritos en el Padrón continuo (millones). Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2015 [140].**



Una de las fuentes oficiales que muestran los datos anuales sobre la población extranjera a escala estatal es el padrón municipal. Se trata del registro administrativo donde constan todos los habitantes que residen en cada municipio y es gestionado por cada Ayuntamiento según normas estatales. Toda persona que resida en España está obligada a inscribirse en el Padrón del Municipio en el que reside habitualmente y quien viva en varios municipios debe inscribirse

únicamente en el que habite durante más tiempo. Entre los datos que recoge el Padrón está la nacionalidad de los residentes [141].

Según datos relativos al padrón continuo, a fecha de 1 de enero de 2015, la población en España era de 46,624.382 habitantes, de los que 4,729.644 eran extranjeros, lo que representa el 10,14% del total de inscritos [140].

En España la inmigración es predominantemente europea y latinoamericana [142].

Por edades, el 16% de la población tiene menos de 16 años, el 38,6% tiene entre 16 y 44 años y el 45,4% tiene 45 o más años.

La población inmigrante no se ha distribuido en España de una forma uniforme, así más del 30% de extranjeros con certificado de registro o tarjeta de residencia en vigor reside en Madrid o Barcelona [142].

#### ***1.4.2. Inmigración subsahariana en España***

La inmigración subsahariana ha sido percibida, en gran medida, como un problema migratorio, a pesar de que el peso cuantitativo de los inmigrantes subsaharianos es poco importante en comparación con otros. El crecimiento del número de africanos llegados a España en los años noventa, es quizás el rasgo más característico de la inmigración en nuestro país en la última década del siglo XX. Entre enero de 1998 y enero de 2003 se triplica la cantidad de subsaharianos en España [143].

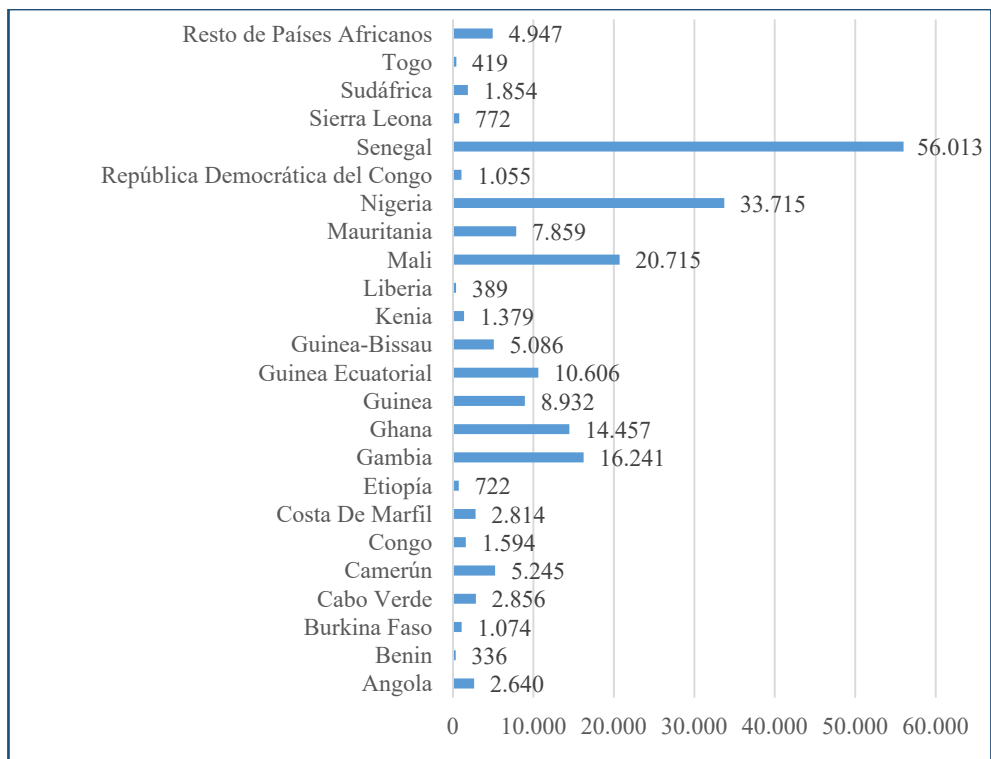
Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a 1 de enero de 2015 existen 201.720 inmigrantes subsaharianos empadronados en España, lo que supone aproximadamente el

23% de los 866.402 inmigrantes africanos empadronados.

Al clasificar por provincias, Madrid es la que concentra el mayor volumen de subsaharianos, seguida de Barcelona [144].

Observando el siguiente gráfico, se puede afirmar que la mayoría de inmigrantes subsaharianos proceden del África Occidental. Esto podría explicarse a través de las rutas migratorias seguidas por la población subsahariana para llegar a Europa, teniendo en cuenta, como uno de los rasgos más característicos de este grupo, que muchos atraviesan la frontera de forma ilegal.

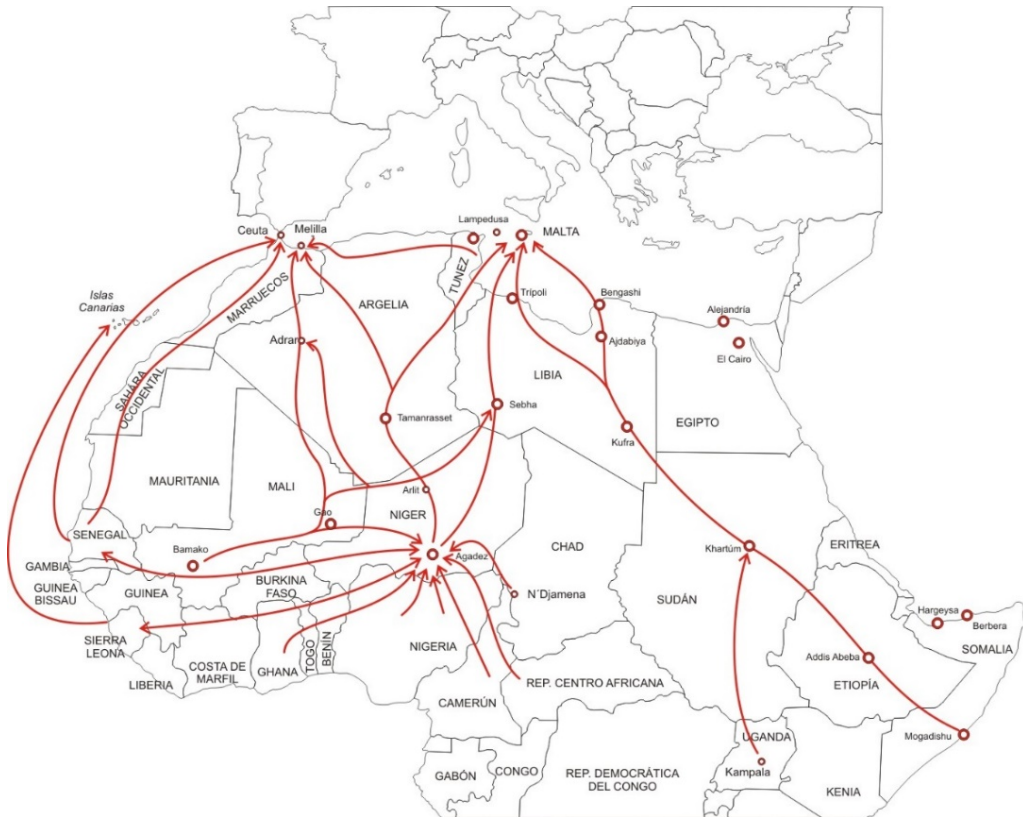
**Gráfico 6. Inmigrantes subsaharianos empadronados en España. INE. Enero'15.**



\*\* En “resto de países africanos” se incluyen Sudan y Libia los cuales no son considerados países subsaharianos.

En la actualidad existen tres rutas migratorias principales [145]:

- Desde la costa Oeste de África hacia las Islas Canarias.
- Desde el norte de Marruecos a Ceuta y Melilla y posteriormente cruzando el Estrecho de Gibraltar hacia España.
- Desde Túnez y Libia, hacia las islas italianas de Lampedusa, Sicilia y Malta.



**Figura 15. Rutas migratorias a Europa desde el continente Africano. Reported Smuggled Futures: The dangerous path of the migrant from Africa to Europe – Global Initiative against transnational organized crime – 2014.**

### ***1.4.3. Inmigración en la Comunidad de Madrid***

En la Comunidad de Madrid la proporción de población extranjera ha pasado de poco más del 2% en 1998 al 13,34% en 2015 [146]. El grueso de esta inmigración procede del exterior de la Unión Europea.

En 2005, los 780.000 extranjeros que habitaban en Madrid suponían ya el 21% del total de extranjeros en España, pero desde 2010 las cifras han ido en descenso [146].

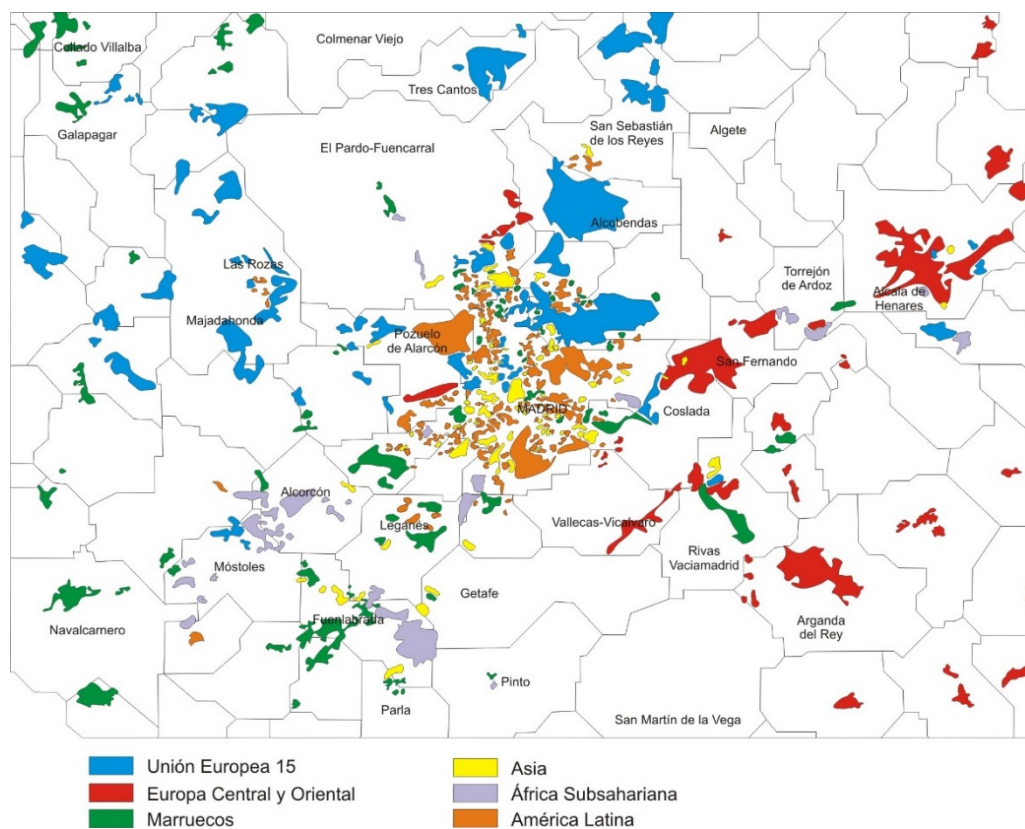
**Tabla 5. Nacionalidades mayoritarias en la Comunidad de Madrid y su porcentaje sobre el total de población extranjera. Enero 2015 [146].**

<b>Nacionalidad</b>	<b>Población</b>	<b>Porcentaje %</b>
Rumania	207.048	23,85
Marruecos	80.426	9,26
China	52.878	6,09
Ecuador	50.998	5,87
Colombia	38.503	4,43
Perú	30.126	3,47
Bulgaria	27.951	3,22
Bolivia	27.949	3,22
República Dominicana	27.746	3,20
Italia	24.924	2,87

En Madrid, casi la mitad de población extranjera se sitúa en municipios medianos y pequeños, casi todos en la periferia del área metropolitana [138].

El principal colectivo de inmigrantes, el latinoamericano, presenta una mayoría femenina, por el contrario el resto; y sobre todo el africano, tiene un mayor componente masculino [138].

Los inmigrantes establecen su residencia según una serie de factores, entre los que destaca la disponibilidad de una viviendas asequible, pero también el previo asentamiento de comunidades de su misma nacionalidad, que les ofrecen las redes sociales de apoyo jugando un papel esencial en los primeros años. Esto explica la concentración de determinadas comunidades en municipios y barrios [141].

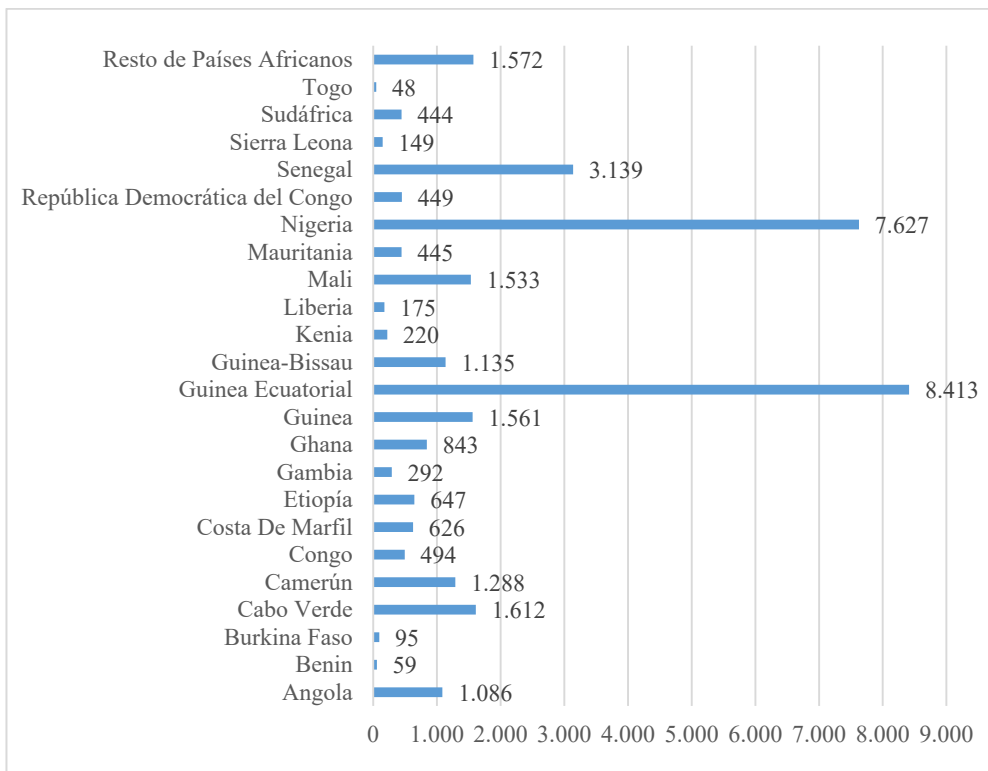


**Figura 16. Distribución de población extranjera en la Comunidad de Madrid [138].**

#### 1.4.4. Inmigración subsahariana en la Comunidad de Madrid.

La inmigración de países subsaharianos, sigue siendo pequeña en comparación con otros países africanos. A fecha 1 de enero de 2015, había 123.469 inmigrantes procedentes del continente africano empadronados en la comunidad de Madrid, de los que aproximadamente un 27% eran de origen subsahariano (unos 33.500) cifra inferior a la marroquí que supone aproximadamente el 69% de ese total.

**Gráfico 7. Inmigrantes subsaharianos empadronados en la Comunidad de Madrid. INE. Enero'15.**



\*\* En “resto de países africanos” se incluyen Sudan y Libia los cuales no son considerados países subsaharianos.

#### ***1.4.5. Inmigración y salud***

El propio efecto migratorio afecta a la salud del individuo, ya que, el lugar de nacimiento constituye un importante determinante de la salud y se relaciona con el uso que se realiza de los servicios sanitarios [147].

En general, la población inmigrante a su llegada al país de destino suele presentar un buen estado de salud, lo que se conoce como “efecto del inmigrante sano”, lo que se ha atribuido a la selección positiva de las personas que deciden migrar, aquellas más aptas para desplazarse y trabajar [148, 149]. Sin embargo en España, en una revisión realizada por Malmusi y Ortiz-Barreda, sorprende el hallazgo mayoritario de una situación de salud precaria en comparación con la población autóctona, especialmente tras ajustar por edad, lo que contrasta con el efecto descrito del inmigrante sano [148].

A pesar de este efecto, y de que las necesidades de salud son comparables a la población autóctona, los estudios internacionales muestran que con el paso de los años, este efecto tiende a desaparecer, teniendo un deterioro de salud más rápido [149, 150]. Esto se debe, por un lado, al propio proceso migratorio y por otro a los determinantes de salud del país de destino, como son las condiciones de vida, la situación de precariedad laboral y el mayor riesgo de ser excluidos de los servicios de salud. Éste último se relaciona con un bajo nivel socioeconómico, restricciones legales y la insuficiente adaptación de los servicios dando lugar a barreras de acceso al sistema sanitario [151].

La barrera idiomática es una de las principales ya que origina problemas en la comunicación. Otra es la cultural, puesto que el concepto de salud y enfermedad es diferente según la propia cultura. La población inmigrante puede presentar enfermedades similares a la autóctona pero formuladas de forma diferente según sus características culturales [152]. Además hay que tener en cuenta las creencias



religiosas, ya que si el inmigrante piensa que su enfermedad proviene de la brujería o es resultado de “una maldición”, no buscará atención sanitaria, sino que recurrirá a la medicina tradicional de su país [153].

Existen barreras de tipo administrativo, puesto que desconocen el sistema sanitario y muchos acuden directamente a las urgencias hospitalarias, acompañados de amigos o familiares cuando presentan una enfermedad ya evolucionada, en lugar de acudir a Atención Primaria cuando comienza la clínica. Así, el estado de salud de los inmigrantes tiende a asimilarse al grupo socioeconómico equivalente de la población autóctona y por tanto, puede ser susceptible de desarrollar un peor estado de salud [151].

Por otro lado, la población inmigrante puede ser portadora de determinadas enfermedades, transmisibles o no, propias de sus países de origen, las cuales se denominan enfermedades importadas. Éstas pueden ser tropicales (se distribuyen en áreas tropicales y subtropicales, son muy poco prevalentes o inexistentes en el país de acogida) o cosmopolitas (con amplia distribución mundial) [154].

Realmente, la mayoría de las patologías importadas no suele representar un riesgo para la población del país receptor ya que su transmisión es imposible o muy difícil, pero sí tiene importancia individual para quien la padece (por ejemplo filariasis, paludismo o esquistosomiasis) [155].

En el caso de las infecciones de transmisión sexual, la infección por VIH o la tuberculosis [156], consideradas enfermedades de distribución cosmopolita, aunque no hay estudios que lo confirmen, existe una tendencia a afirmar que son estas entidades, que además se asocian a la precariedad económica y la marginación social, las que suponen un problema de salud pública para la población receptora [154]. La mayoría de enfermedades pueden ser fácilmente diagnosticadas pero aquellas con un largo periodo de latencia o las consideradas

como de origen tropical pueden requerir una aproximación especial. Además, hay que tener en cuenta el origen geográfico y el tiempo de estancia en el país de origen [156].

Teniendo en cuenta consideraciones éticas, estas estrategias de diagnóstico precoz mejorarían la morbimortalidad de esta población y en algunos casos evitarían la transmisión de determinadas enfermedades al resto de población [156].

Además, se debería realizar una adaptación de los servicios de Atención Primaria en aquellas zonas con elevado porcentaje de población inmigrante. Los centros especializados en enfermedades importadas, deberían ser utilizados como servicios específicos para tratar patologías poco frecuentes y que pueden afectar tanto a viajeros como a inmigrantes, y no como recursos dirigidos a estos últimos, y así intentar paliar los déficits existentes (administrativos, idiomáticos...) [152].

Por último, la entrada en vigor en España del Real Decreto (RD) 16/2012 en septiembre de 2012 supuso la exclusión del colectivo de inmigrantes en situación irregular de la asistencia sanitaria. Hasta 2012 en España los extranjeros empadronados tenían derecho a las prestaciones sanitarias en las mismas condiciones que los autóctonos y los no empadronados a la atención urgente, materna y menores hasta los 18 años [151].

## **1.5 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA: ENFERMEDADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA (EDO)**

El propósito de la vigilancia epidemiológica es proporcionar la información necesaria para el control de las enfermedades transmisibles en la población, teniendo como objetivo principal mejorar el nivel de salud de ésta. Los objetivos específicos son la medición de la incidencia de las enfermedades objeto de vigilancia en la comunidad, el estudio de su patrón epidemiológico, así como conocer la descripción de los posibles factores de riesgo que las causan [157, 158].

En 1995, por el Real Decreto 2210/1995 del 28 de noviembre, se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) [159]. Se trata de una estructura descentralizada que refleja la organización autonómica de nuestro país, ya que la responsabilidad de las medidas recae en el nivel autonómico y la mayor parte de las mismas se llevan a cabo en el nivel local, que es el más cercano a donde se produce el caso o brote, precisándose en algunas ocasiones intervención o coordinación de autoridades nacionales o internacionales [158].

En el anexo I se encuentra el paludismo como enfermedad de declaración obligatoria. Por el contrario la leishmaniasis no aparece en ese listado, sino en el anexo III con otras enfermedades endémicas de ámbito regional.

Actualmente tanto el paludismo como la leishmaniasis se engloban dentro de las enfermedades transmisibles por vectores [158].

## **1.6 MODELOS CLÍNICOS PREDICTIVOS**

Los modelos clínicos predictivos, probabilísticos, pretest o reglas de predicción clínica son instrumentos matemáticos que se crean para ayudar en la toma de decisiones clínicas debido a la incertidumbre que rodea al diagnóstico del paciente. Metodológicamente los modelos predictivos se definen como “herramientas de decisión para clínicos con tres o más variables obtenidas de la historia clínica, exploración física o técnicas diagnósticas sencillas con las que se obtiene la probabilidad de un determinado resultado o probabilidad de un diagnóstico o un curso de acción terapéutico”.

Los modelos predictivos permiten estratificar a los pacientes en función de los criterios anteriormente mencionados. Como consecuencia, se pueden adoptar actitudes diagnósticas o terapéuticas en función del riesgo estimado para cada uno de ellos [160, 161].

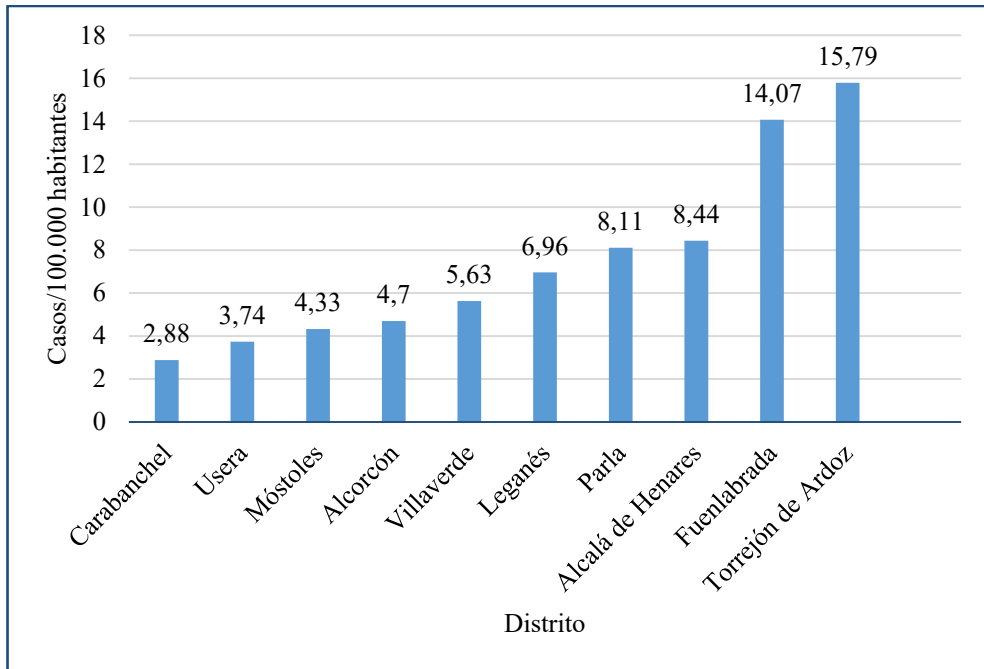
## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La enfermedad parasitaria con más mortalidad en el mundo es el paludismo, seguida de la leishmaniasis. En términos de años de vida ajustados por discapacidad (disability-adjusted life years DALYs) el ranking lo vuelve a liderar el paludismo, seguido de la esquistosomiasis, completándose el pódium con la leishmaniasis [134]. Esto hace que ambas parasitosis tengan importancia a nivel mundial y más en áreas en las que coexistan.

En España, tanto el paludismo como la leishmaniasis son enfermedades de declaración obligatoria, existiendo informes anuales de notificación de casos.

Según datos del informe de Morbilidad por Enfermedades de Declaración Obligatoria publicado en 2014 [32]; en ese año se notificaron 192 casos de paludismo en la Comunidad de Madrid. La tasa de incidencia acumulada fue de 2,97 casos por 100.000 habitantes. Uno de los distritos que presentó una mayor tasa de incidencia fue Fuenlabrada (14,07 casos por 100.000 habitantes). Además el Hospital Universitario de Fuenlabrada, fue el centro en el que más casos se notificaron, el 14,1% del total. En cuanto al país de origen, el 69,7% procedían de África (el 35,6% de casos de Guinea Ecuatorial y el 14,7% de Nigeria). Todos eran casos importados.

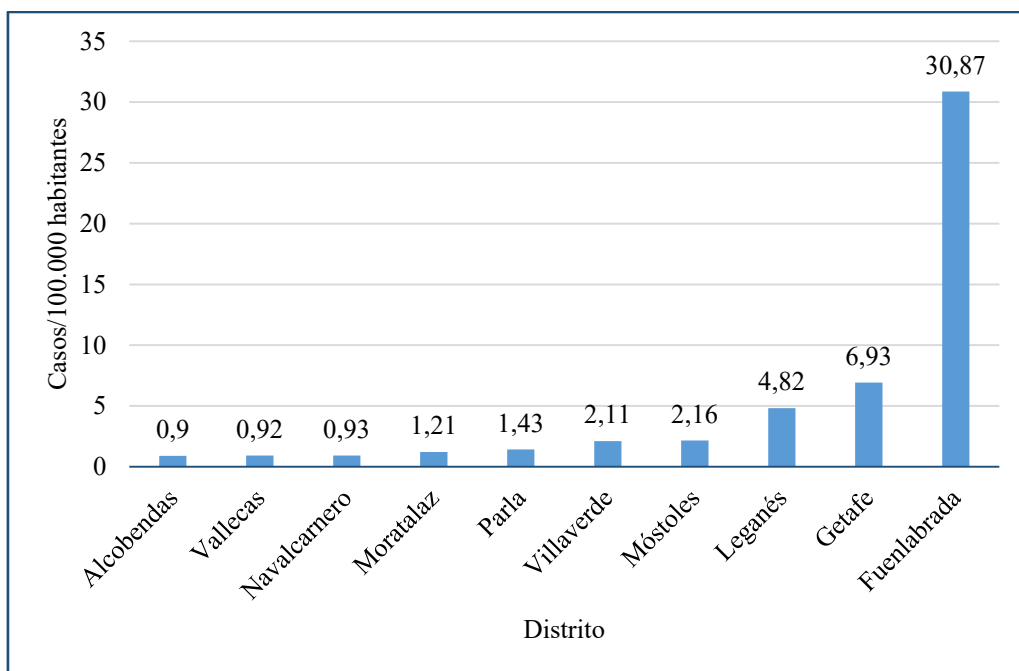
**Gráfico 8. Tasas de incidencia de Paludismo por distritos en la Comunidad de Madrid en 2014.**



Respecto a la leishmaniasis, en el año 2009 se declaró un brote en el área de Fuenlabrada, tratándose del más importante producido por esta enfermedad hasta el momento en Europa.

Durante el año 2014 se notificaron 135 casos de Leishmaniasis. La tasa de incidencia acumulada fue de 2,09 casos por 100.000 habitantes, encontrándose la más elevada, en el distrito de Fuenlabrada (30,87 casos por 100.000 habitantes). El 38,5% de los casos presentaron leishmaniasis cutánea y el 61,5% leishmaniasis visceral (aunque, probablemente el número total de casos de leishmaniasis cutánea esté infraestimado; al no ser declarados o diagnosticados al no haber consultado). El 73,3% de los casos eran españoles, el 12,6% eran originarios de África subsahariana y el 14,1% de otras procedencias [32].

**Gráfico 9. Tasas de incidencia de Leishmaniasis por distritos en la Comunidad de Madrid en 2014.**



Dado que se trata de dos infecciones potencialmente letales sin tratamiento, produciéndose la especial circunstancia de que en el área de Fuenlabrada, existen casos de paludismo importado y de leishmaniasis visceral presentes en un importante subgrupo poblacional nacido en África subsahariana y que vive en este área, se podría intentar establecer diferencias (clínicas y/o analíticas) entre ambas infecciones; para establecer un diagnóstico de sospecha precoz cuando un individuo procedente del África subsahariana entra en contacto con el sistema sanitario por fiebre.

Además, se debe tener en cuenta que ambas infecciones presentan, tiempos de incubación que se pueden prolongar en varios meses (incluso más de un año en el caso de la leishmaniasis), y que se ha observado como una característica de la malaria importada en inmigrantes una latencia en el desarrollo de síntomas, que

de forma excepcional, puede llegar a ser incluso de años tras la llegada a España [25]. Para ello, previamente, se ha realizado un estudio descriptivo de la incidencia de ambas infecciones en la población del área de Fuenlabrada y en los subgrupos mencionados en los objetivos del estudio (casos de paludismo y casos de leishmaniasis visceral).

En este sentido es importante destacar que en el Hospital Universitario de Fuenlabrada no se dispone de técnicas rápidas accesibles para el diagnóstico de leishmaniasis visceral, de tal forma que éste puede sufrir retrasos, incluso más de una semana. Respecto al diagnóstico de paludismo, en este centro no existe la presencia de un microbiólogo las 24 horas del día ni durante los fines de semana, pudiendo demorarse incluso más de 48 horas la realización de una gota gruesa, que es la técnica *gold estándar* diagnóstica. Esta ausencia de un microbiólogo en determinados períodos del día, y en determinados días de la semana es también una constante en otros centros sanitarios de la Comunidad de Madrid y a nivel nacional.

El centro sí dispone de un sencillo test rápido frente a antígenos de *Plasmodium spp*, siendo su sensibilidad inferior a la de la gota gruesa e incluso con resultado negativo, en casos de paludismo por *Plasmodium* no falciparum, por ejemplo en situaciones de baja parasitemia por *P. falciparum* como se ha descrito en la introducción de este trabajo.

Por todo ello, sería de interés tratar de establecer un modelo clínico predictivo aplicable a la población inmigrante subsahariana que acude al servicio de Urgencias por fiebre, que permitiera diferenciar de forma sencilla cuál de las dos entidades está padeciendo el paciente de forma más probable.



### 3. OBJETIVOS

- I. Estudio descriptivo de todos los casos de paludismo en los diez primeros años de funcionamiento del Hospital Universitario de Fuenlabrada (junio 2004-junio 2014), con análisis de grupos de riesgo (gestantes e infección por VIH).
- II. Estudio descriptivo de todos los casos de paludismo en inmigrantes subsaharianos en el área de Fuenlabrada entre junio de 2004 y marzo de 2015, con análisis de casos de malaria severa y de coinfección VIH-paludismo.
- III. Estudio descriptivo de todos los casos de leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos en el área de Fuenlabrada entre junio de 2004 y marzo de 2015.
- IV. Desarrollo de un modelo de predicción clínica y analítica que pueda permitir el diagnóstico diferencial entre paludismo y leishmaniasis visceral) en inmigrantes originarios del África Subsahariana, en el área de Fuenlabrada, previos a los resultados microbiológicos de certeza. (resultados que pueden llegar a retrasarse varios días (PCR para *Leishmania spp* en médula ósea, o gota gruesa para paludismo)).



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio poblacional descriptivo retrospectivo, de todos los casos de malaria y leishmaniasis visceral diagnosticados en el Hospital Universitario de Fuenlabrada desde junio de 2004 hasta marzo de 2015, con estudio comparativo de variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y terapéuticas de los casos inmigrantes de origen subsahariano.

Los números de las historias clínicas de los casos fueron proporcionados por los servicios de Microbiología, Medicina Preventiva, Anatomía Patológica y el Laboratorio de Hematología.

Los datos analíticos fueron tomados de las muestras de sangre obtenidas en el servicio de Urgencias o hasta 48 horas después del primer contacto del caso con el sistema sanitario (es el caso de la cifra de triglicéridos y de ferritina).

### **4.2 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS**

Tras revisar la historia clínica electrónica de cada uno de los casos (Selene Siemens®, Múnich, Alemania), se realizaron dos bases de datos usando el programa informático SPSS 15.0 para Windows, completadas de forma retrospectiva con los datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y terapéuticos de cada caso.

Una primera base de datos de todos los casos de paludismo diagnosticados en los diez primeros años de funcionamiento del Hospital Universitario de Fuenlabrada entre junio de 2004 y junio de 2014. Se analizaron variables epidemiológicas (edad, sexo, país de origen, país de procedencia, tiempo en España desde el regreso de zona endémica), clínicas (duración de los síntomas, síntomas presentes (fiebre, cefalea, clínica digestiva...), presencia de esplenomegalia, días de ingreso hospitalario, ingreso en UCI, fallecimiento), analíticas, terapéuticas (tratamiento), infección por VIH o gestación. De todos estos casos de paludismo se han analizado los casos correspondientes a inmigrantes de procedencia de África subsahariana, para así posteriormente, construir una segunda base de datos con todos los casos de paludismo y leishmaniasis visceral en inmigrantes nacidos en África subsahariana, diagnosticados en el Hospital Universitario de Fuenlabrada entre junio de 2004 y marzo de 2015. Las variables recogidas en los casos de leishmaniasis visceral fueron las mismas que en los casos de malaria para poder hacer el análisis comparativo de las mismas.

Existe una tercera base de datos, donde se han recogido los casos de inmigrantes procedentes de África subsahariana atendidos en el Hospital Universitario de Fuenlabrada en el mismo período de estudio, por fiebre y sospecha de patología importada entre la que se incluyen patologías infecciosas de largo tiempo de incubación que podrían haber sido adquiridas en sus lugares de origen en África subsahariana como pueden ser sífilis, tuberculosis o infección por VIH. Esta base de datos se realizó en función de los casos en inmigrantes atendidos en urgencias y con ingreso hospitalario y de los atendidos en la consulta de Medicina Interna-Infecciosas del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Tras la recogida de los datos en un primer paso se realizó un estudio descriptivo de los casos de malaria y de los casos de leishmaniasis visceral de la población

inmigrante de origen subsahariano; y de las patologías infecciosas importadas en general en la población inmigrante del área.

Posteriormente se realizó un análisis univariado comparativo de los casos con malaria y de los casos con leishmaniasis visceral. Las variables que presentaron diferencias significativas entraron en el modelo de regresión logística para la creación del modelo predictivo que se detalla posteriormente y que permitiría distinguir entre un caso con paludismo y uno con leishmaniasis visceral previo al diagnóstico microbiológico de confirmación.

El Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada aprobó el uso de historias clínicas de los casos para la realización del estudio. Todos los datos de los casos analizados fueron anónimos.

Las citas bibliográficas se manejaron mediante el gestor de referencias bibliográficas EndNote X7.

### **4.3 ÁMBITO DE ESTUDIO**

El municipio de Fuenlabrada, en la zona sur de la Comunidad de Madrid, es un claro ejemplo de ciudad que ha desarrollado sus actuales señas de identidad a partir de las migraciones, ya sea en los años 70, con migraciones especialmente procedentes de Andalucía y Extremadura, o en la última década en el que más de la mitad del crecimiento se debe a los movimientos migratorios procedentes de otros países [162].

Éste, ocupaba en 2011 la cuarta posición en cuanto a tamaño de población en la Comunidad de Madrid, tras la capital, Móstoles y Alcalá de Henares. Posee una superficie de 39,21 km<sup>2</sup>, donde reside una población de 200.312 habitantes con un 13,6% de población inmigrante (27.187 extranjeros registrados) (enero de 2015) presentando la siguiente distribución: Rumanos (22,5%), Marroquíes

(16,2%), Nigerianos (8,9%), Chinos (7%), Colombianos (4,6%), y Ecuatoguineanos (4,4%)

Unos 4.377 residentes son de origen subsahariano, con lo que se supone que, aproximadamente el 14% de la población subsahariana de la Comunidad de Madrid vive en el municipio de Fuenlabrada [163]. Un 54% (2.364) son varones y un 46% (2.013) mujeres.

El Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) es una empresa pública con personalidad jurídica propia, creada por la Ley 13/2002 de la Comunidad de Madrid. Está adscrito a la Consejería de Sanidad de la CM a través de la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria, y en la prestación de asistencia sanitaria funcionalmente a través del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

El HUF forma parte del mapa sanitario, como Hospital general del suroeste de la CM de las zonas de salud de Fuenlabrada, Moraleja de Enmedio y Humanes, en el Área 9 (hasta el Área Única de 2011). Dispone de 406 camas instaladas (el 30% son habitaciones individuales y el resto dobles).

El inicio de la actividad del HUF tuvo lugar en enero de 2004 con la inauguración de las Consultas Externas de Dermatología, siendo la apertura total del hospital en junio de 2004, con la inauguración del servicio de Urgencias [164].

## 4.4 DEFINICIONES

### 4.4.1. *Definiciones generales*

**África Subsahariana:** todos los países de África localizados parcial o completamente al sur del desierto del Sáhara (se excluye Sudán al encontrarse en la porción oriental del Sáhara) (definición política).

**País de origen:** País de nacimiento del caso.

**País de donde adquieren la infección los casos:** País en donde el caso ha realizado el último viaje (en ocasiones coincide con el país de origen) previo al diagnóstico de malaria o leishmaniasis.

**Zona endémica de leishmaniasis:** área en la que está descrita la transmisión de leishmaniasis.

**Zona endémica de paludismo:** área en la que está descrita la transmisión de paludismo.

#### *4.4.2. Definiciones utilizadas para clasificar los casos*

**Inmigrante:** extranjero que ha llegado recientemente a España (en el último año) y no ha vuelto a regresar a su país de origen [135].

**Viajero:** persona nacida en España, que viaja a zona endémica de paludismo [18].

**“Visiting Friends and Relatives” (VFR):** inmigrantes establecidos en España (durante más de un año), que viajan a su país de origen a visitar a sus amigos y familiares [18].

- **VFR-inmigrante:** inmigrante que viaja a su país de origen a visitar a amigos y familiares, una vez establecido en el país de residencia [23].
- **VFR-viajero:** descendiente de inmigrantes, nacido en área no endémica, que viaja al país de origen de sus padres a visitar a amigos y familiares [23].

#### *4.4.3. Definiciones clínicas*

**Artromialgias generalizadas:** presencia referida, de dolor a nivel muscular y articular de carácter inespecífico, con carácter intermitente y cambiante.

**Bajo peso al nacer:** peso al nacimiento inferior a 3kg.

**Caso perdido en el seguimiento:** caso que tras finalizar el tratamiento no acude a revisión.

**Caso perdido sin tratamiento:** caso que no llega a iniciar tratamiento específico (no acude a consulta o es trasladado a otro centro antes de iniciar tratamiento).

**Caso semimmune:** Caso que presenta una especie de inmunidad clínica que se traduce en una ausencia de enfermedad (síntomas) (o cuadros clínicos de menor severidad) en presencia de infección (detección del parásito en el organismo) [57, 58]. Se presupone contacto repetido con el plasmodio.

**Cefalea:** presencia de dolor de cabeza referido.

**Clínica gastrointestinal:** Presencia referida de clínica digestiva consistente en náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento.

**Clínica respiratoria:** presencia referida de clínica que afecte al aparato respiratorio como disnea, tos o expectoración.

**Curación clínica de leishmaniasis visceral:** Resolución de la clínica tras finalizar tratamiento y normalización de los parámetros hematológicos tras seguimiento de 6 meses (definición OMS) [165].

**Curación clínica de paludismo:** desaparición de la clínica tras inicio del tratamiento, principalmente desaparición de la fiebre.

**Esplenomegalia clínica:** Bazo palpable y referido por el clínico como aumentado de tamaño y en el que no se realizó ecografía abdominal.

**Esplenomegalia radiológica:** Crecimiento del bazo (por encima de 12 cm) objetivado por ecografía abdominal.



**Fiebre:** Presencia de temperatura corporal axilar por encima de 38°C en el contacto del caso con el sistema sanitario.

**Linfohistiocitosis hemofagocítica:** definida cuando se cumple al menos 5 criterios diagnósticos de esta entidad, tales como fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia y hemofagocitosis [166].

**Profilaxis adecuada:** utilización de una correcta quimioprofilaxis (utilización de un antipalúdico correcto según la zona del viaje junto con completar la duración recomendada).

**Recidiva de leishmaniasis visceral:** Nueva aparición de clínica tras finalizar tratamiento y habiéndose conseguido la curación previamente [165].

**Tiempo de clínica hasta el diagnóstico (días):** diferencia entre la fecha de diagnóstico de la enfermedad y la fecha de inicio de los síntomas referidos (si éstos existen).

#### *4.4.4. Definiciones analíticas*

**ADE (ancho de distribución eritrocitaria):** medida de la variación en el volumen de los glóbulos rojos. Intervalo de referencia normal va del 10,6 al 14,7% [167].

**Anemia:** según criterios de la OMS, valores inferiores, en mayores de 15 años, de 13 g/dL en varones y de 12 g/dL en mujeres [168].

**Elevación de ferritina:** determinación de la cifra de ferritina considerando valores superiores a 260 ng/mL en varones y a 150 ng/mL en mujeres.

**Elevación de LDH:** determinación de la cifra de LDH superior a 250 UI/mL.

**Elevación de proteína C reactiva:** determinación de la cifra de PCR superior a 2 mg/dL.

**Elevación de transaminasas:** elevación de la cifra de GPT por encima de 35 U/L y/o elevación de la cifra de GGT por encima de 50 U/L.

**Elevación de triglicéridos:** Elevación de este tipo de ácidos grasos por encima de 150 mg/dL [169].

**Leucocitosis:** se considera leucocitosis determinaciones por encima de 11.600 leucocitos/  $\mu$ L.

**Leucopenia:** se considera leucopenia determinaciones por debajo de 3.500 leucocitos/ $\mu$ L.

**Trombopenia:** se considera trombopenia determinaciones por debajo de 140.000 plaquetas/mL.

**VCM (volumen corpuscular medio):** índice sanguíneo que permite medir el tamaño promedio de los glóbulos rojos, sus valores habituales son entre 80-95 fL.

#### **4.4.5. Definiciones microbiológicas**

**Curación parasitológica de paludismo:** gota gruesa o extensión de sangre periférica negativas tras completar tratamiento antipalúdico

## **4.5 VARIABLES DE ESTUDIO**

### **4.5.1. Evento principal**

**Caso de leishmaniasis visceral:** caso sintomático en relación a infección documentada por *Leishmania spp* (se requiere visualización al microscopio de *Leishmania spp*, aislamiento de *Leishmania spp* por cultivo o detección de DNA de *Leishmania spp* por PCR en cualquier órgano o en sangre); o bien serología

positiva usando técnicas basadas en rK39 (técnica cualitativa) o IFI (superior a dilución 1/40).

**Caso de paludismo importado:** caso adquirido en zona endémica de malaria y diagnosticado en zona no endémica según criterios microbiológicos (extensión de sangre periférica, gota gruesa o antigenemia positiva o amplificación genómica).

#### 4.5.2. *Covariables*

**Datos sociodemográficos:** edad en años, sexo (masculino/femenino), país de origen; definición del caso (VFR-inmigrante/VFR-viajero/Inmigrante/Viajero).

**Datos epidemiológicos:** mes y año del diagnóstico de la infección; país de procedencia del caso (país ha donde ha viajado por última vez); duración (en días) del viaje; tiempo en España (en días) desde el regreso del último viaje; tiempo de clínica (en días) hasta el diagnóstico; gestación (sí/no), infección VIH (sí/no), en el caso de presentar infección por VIH momento del diagnóstico (diagnóstico ya conocido/nuevo diagnóstico).

**Datos clínicos:** fiebre (sí/no); cefalea (sí/no), presencia de clínica digestiva (sí/no), presencia de síntomas respiratorios (sí/no); presencia de artromialgias (sí/no); presencia de esplenomegalia clínica (sí/no); presencia de esplenomegalia radiológica (sí/no); ingreso hospitalario (sí/no); días de ingreso hospitalario; ingreso en UCI (sí/no); evolución clínica (curación/recidiva/caso perdido/fallecido); evolución parasitológica (gota gruesa negativa a las 48 horas de inicio del tratamiento/ persistencia de gota gruesa positiva/(sí/no); realización de quimioprofilaxis (sí/no/sí, pero incompleta), revisión (el caso acude a consulta tras el alta hospitalaria/perdido en el seguimiento).

**Datos analíticos:** anemia (sí/no); cifra de hemoglobina (g/dL); presencia de leucopenia (sí/no); presencia de leucocitosis (sí/no); cifra de leucocitos ( $\mu\text{L}$ );

presencia de trombopenia (sí/no); cifra de plaquetas ( $\mu\text{L}$ ); cifra de VCM (fL); valor de ADE (%); cifra de PCR (mg/dL), elevación de PCR (sí/no), cifra de LDH (U/L); elevación de LDH (sí/no); cifra de ferritina; cifra de bilirrubina; cifra de GPT; cifra de GGT; cifra de triglicéridos; elevación de ferritina (sí/no); elevación de ferritina por encima de 1000ng/ml (sí/no); cifra de CD4 en el momento del diagnóstico de la infección.

**Datos diagnósticos:** técnica diagnóstica utilizada (extensión de sangre periférica-gota gruesa/antigenemia/clínica/amplificación genómica/serología de Leishmania/visualización en médula ósea)

**Datos terapéuticos:** tratamiento recibido por el caso (quinina/cloroquina/sulfato de quinina + doxiciclina/sulfato de quinina + clindamicina/atovacuona+ proguanil/artemisininas/anfotericina B liposomal/anfotericina B complejo lipídico/no tratado).

**Datos microbiológicos:** especie de plasmodio diagnosticada, porcentaje de parasitación al diagnóstico (%).

## 4.6 PRUEBAS DE LABORATORIO

### 4.6.1. Técnicas

#### Parámetros hematológicos

La cuantificación de los parámetros hematológicos se realizó en dos autoanalizadores (Sysmex XE-5000® y Beckman-Coulter LH780® cell counters), ya que uno fue sustituido por otro durante el periodo de estudio.

Los recuentos hematológicos (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) se realizaron por método de impedancia, la determinación de la cifra de hemoglobina por método SLS (lauril sulfato sódico) y ensayo de absorción fotométrica.

### Parámetros bioquímicos

La cuantificación de los parámetros bioquímicos fue realizada también por dos analizadores (Siemens Vista® analyzers y Beckman-Coulter DXI®).

### Parámetros serológicos

La serología para el VIH se realiza mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) de cuarta generación. En caso de positividad se realiza de manera rutinaria Western Blot (WB) para confirmar los resultados. Se considera infección por VIH la positividad de la prueba por EIA (enzimimmunoanálisis) y WB (WesternBlot).

#### **4.6.2. Diagnóstico microbiológico**

##### Diagnóstico de Paludismo

El examen de gota gruesa se realiza en al menos 100 campos, y la extensión fina requiere de la observación de al menos 200 campos; en ambas técnicas se utiliza microscopía óptica a 100 aumentos en el laboratorio de microbiología del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

La prueba de detección rápida de antígeno de Plasmodium en sangre empleada se basa en la inmunocromatografía. En el Hospital Universitario de Fuenlabrada, se dispone del test SD BIOLINE Malaria Antigen P.f/Pan (SD Standard Diagnostics, Inc., Korea®). El test detecta HRP-II (proteína rica en histidina II) específica de *Plasmodium falciparum* y pLDH (lactodeshidrogenasa de Plasmodium) panespecífica de plasmodios. El test presenta dos bandas de identificación (una para cada proteína). Las dos serían positivas en caso de parasitación por *Plasmodium falciparum*, mientras que sólo saldría positiva la banda de panmalárico en caso de parasitación por el resto de especies de plasmodios no *falciparum*.

La prueba se correlaciona bien con la microscopía, sobre todo en parasitaciones por *P. falciparum*, y mejor cuanto más intensa sea la parasitación. En parasitaciones por *Plasmodium ovale* puede no dar positiva la banda panmalárica. La sensibilidad global del test en un estudio es de 99,5% en infecciones por *P. falciparum* y de 92,6% en resto de infecciones por otros plasmodios. La especificidad, VPP y VPN es de 98%, 98,4% y 99% para el diagnóstico de *P. falciparum* y de 94,4% para el resto de especies no-*P. falciparum* [170].

La sensibilidad de la prueba es menor cuando se compara con técnicas de biología molecular.

Las pruebas de amplificación genómica se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología del Ministerio de Ciencia e Innovación español en la ciudad de Majadahonda (Madrid).

#### Diagnóstico de Leishmaniasis visceral

El diagnóstico definitivo se realizó tras demostrar la presencia definitiva del parásito (visualización, aislamiento por cultivo o detección de DNA por PCR) en médula ósea, hígado, bazo o en sangre o bien tras serología positiva usando técnicas basadas en rK39 (técnica cualitativa) o IFI (dilución superior a 1/40) con clínica compatible.

Los test de amplificación genómica se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología del Ministerio de Ciencia e Innovación en la ciudad de Majadahonda.

### **4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En las series de casos se procedió al cálculo de la tasa de incidencia.

**Tasa de incidencia (TI):** o densidad de incidencia, relación entre el número de nuevos casos a lo largo de un periodo concreto y la suma de los períodos de riesgo de cada uno de los individuos enfermos a lo largo del período que se especifica.

Esta medida de frecuencia, expresa la fuerza que una enfermedad tiene para cambiar el estado de salud de una población, al estado de enfermedad por unidad de tiempo en relación a la población susceptible en ese momento. Así, el denominador de este tipo de medida de incidencia está formado por el número de unidades de tiempo (t) con que los individuos en riesgo contribuyeron al periodo de seguimiento.

$$\text{Tasa de incidencia} = I/PT$$

I = Número de casos nuevos de enfermedad o evento

PT= Número de personas en riesgo de desarrollar la enfermedad por el tiempo que cada una de ellas permanece en riesgo

Las tasas de incidencia se calculan por 100.000 habitantes, siguiendo el enfoque de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología [33]. El denominador es la población total del área (tomado a partir del padrón del municipio de Fuenlabrada) [171], mientras que el numerador es el número total de casos diagnosticados en el centro en un año concreto.

En este cálculo se han excluido del numerador los casos en inmigrantes con reciente llegada a España (menos de un año de estancia). Para el denominador, solamente se han incluido los habitantes empadronados en el municipio de Fuenlabrada. Hay que tener en cuenta que puede existir un porcentaje de población inmigrante residente en el área que se encuentre indocumentada, lo que no les permite, contar con permiso de residencia, o conseguir la tarjeta sanitaria,

pero sí puede ser atendida en los servicios de Urgencias (siendo diagnosticados como casos de enfermedad, en ocasiones) y también, inscribirse en el padrón (aunque no lo suelen hacer por desconocimiento o miedo ante su situación de “indocumentados”). Sin embargo, la diferencia en la tasa de incidencia debido a la no consideración de estos casos “indocumentados” en la población total no presentaría una diferencia significativa sobre el cálculo de la tasa; ya que, los casos con una reciente llegada a España (que pudieran ser indocumentados, o no estar inscritos en el padrón por seguir rutas migratorias) se han excluido del numerador, para que el cálculo sea fiable.

Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes.

Las variables cuantitativas se expresaron como media (desviación estándar) o como mediana (rango intercuartílico) en caso de que no sigan una distribución de forma normal. Para la comparación de las variables cuantitativas, se utilizó el test estadístico de la *t de Student* para datos independientes si la distribución era normal, o el test no paramétrico de la *U de Mann-Whitney* cuando se vulneraba el principio de normalidad.

Para comparar proporciones, se realizó el cálculo del intervalo de confianza de la diferencia entre dos proporciones independientes usando la macro de SPSS: *Macro! IC2PA V20.05.99(c) J.M.Domènech-Massons y R.Granero-Pérez.*

El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda del paquete estadístico SPSS 15.0® para Windows.

## **4.8 DISEÑO DEL MODELO PREDICTIVO**

Para la creación del modelo se han considerado únicamente aquellos casos con fiebre al contacto con el sistema sanitario. Así mismo fue excluido un caso con



leishmaniasis visceral diagnosticado durante su ingreso de paludismo (detección de antígenos para *Plasmodium spp* positivos).

El diseño de un modelo multivariante predictivo exige la elección de una técnica que se ajuste al tipo de variables utilizadas. El análisis de regresión logística es la técnica más indicada en este caso, debido a la presencia de una variable dependiente categórica y dicotómica (sospecha de enfermedad: paludismo o leishmaniasis visceral) junto a la existencia de variables de diagnóstico tanto categóricas como numéricas.

La regresión logística binaria, procura explicar la varianza intergrupala calculando una probabilidad (entre 0 y 1) para discernir la pertenencia a uno u otro grupo de la variable dependiente (en este caso paludismo o leishmaniasis visceral). Por esta razón en los modelos de regresión logística la variable dependiente categórica ha de ser dicotómica.

Los valores de la probabilidad pueden ser cualesquiera entre 0 y 1. Para definir una relación acotada por 0 y 1, la regresión logística utiliza una relación supuesta entre las variables dependientes e independientes que recuerda a una forma de S (función logística).

La sospecha inicial de una u otra enfermedad, vendrá determinada por el valor de probabilidad que el modelo realizado calcule.

En primer lugar, se realizó el análisis bivariante de la variable dependiente, que es la presencia de una u otra enfermedad (paludismo o leishmaniasis visceral).

Si las variables categóricas incluidas eran binomiales, el reconocimiento de las variables con mayor poder discriminante se realizó en matrices de 2x2. Para la validez estadística de las diferencias intergrupales detectadas se utilizó la prueba estadística Chi-cuadrado. Ésta, es una prueba no paramétrica que indica la

independencia intergrupala, concluyendo que un valor significativo de la misma ofrece distribuciones diferentes para una variable en función de las categorías de una segunda variable.

Para evaluar la bondad del ajuste del modelo resultante se utilizó la prueba *Hosmer y Lemeshow*. Realmente lo que se busca es, comprobar si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa. Es un test donde se evalúa la distancia entre un hecho observado y el esperado, siendo empleado para evaluar la calibración del modelo, interpretándose el valor de  $p=1$  como una calibración perfecta.

Como extensión de la anterior matriz de clasificación se realizó una curva ROC, la cual evalúa la discriminación del modelo creado. Esta prueba de bondad de explica la capacidad de discriminación en el análisis para todos los pares de casos en los que ocurre una u otra infección.

#### **4.8.1. Calculadora de probabilidad**

Para la predicción de nuevos casos se construyó una calculadora de probabilidad, resultante del cálculo de los valores teóricos que se obtienen de los valores reales de las variables incluidas en el análisis y los de los coeficientes calculados por la regresión logística. El desarrollo de esta calculadora resulta de la aplicación de la expresión del análisis de regresión.

Los coeficientes positivos aumentan en este caso la probabilidad y los negativos disminuyen esa probabilidad. Esta relación entre coeficientes y valores de las variables independientes, tiene su expresión teórica en la fórmula abajo indicada.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(B_0 + B_1x_1 + \dots + B_nX_n)}}$$

Ésta es la base del funcionamiento de la calculadora de probabilidades. Donde  $B_0$  es el valor de la constante calculada por el modelo,  $B_1 \dots B_n$ , serán los valores de los coeficientes calculados para cada una de las variables independientes incluidas en el modelo y  $X_1 \dots X_n$  son los valores observados de los casos en cada una de las variables independientes.



## **5. RESULTADOS**

### **5.1 INMIGRACIÓN Y SALUD EN EL ÁREA DE FUENLABRADA.**

Desde la apertura completa del Hospital Universitario de Fuenlabrada en Junio de 2004 a Marzo de 2015, se produjo un total de 425 consultas por parte de extranjeros (tanto a nivel de Consultas Externas como a través del Servicio de Urgencias y que precisaron de ingreso hospitalario). Esta base de datos recogida en el Hospital Universitario de Fuenlabrada ha aportado sus datos a REDIVI (Red Cooperativa para el estudio de las infecciones importadas por viajeros e inmigrantes).

El 51,5% (219) eran varones y el 48,5% (206) mujeres. Un 80,2% (341) procedían del continente africano, un 11,3% (48) de Centro y Sudamérica y un 11,3% (48) de Europa. Las nacionalidades más frecuentes fueron Nigeria (33,6%) (143), Guinea-Ecuatorial (31,1%) (132), Marruecos (3,8%) (16), Rumanía (3,5%) (15), Ecuador (2,4%) (10) y Perú (2,4%) (10).

Los principales motivos de consulta fueron fiebre en un 54,1% (230), alteraciones en el test de laboratorio en un 21,6% (92), adenopatías en un 4,2% (18), clínica respiratoria en un 4% (17) y alteraciones cutáneas o gastrointestinal con un 3,5% en ambas (15).

Finalmente los diagnósticos finales más frecuentes encontrados fueron paludismo en un 44,5% (189); complejo VIH-SIDA 21,6% (92) (de los cuales 60 eran nuevos

diagnósticos, 21 infección VIH asintomática y 11 con criterios de SIDA); 12,9% (55) leishmaniasis visceral (51 viscerales propiamente y 4 ganglionares); 8,5% (36) tuberculosis (11 formas pulmonares, 13 extrapulmonares, 10 infecciones latentes y 2 formas diseminadas); 2,35% (10) correspondieron a diagnósticos de sífilis.

## **5.2 SERIE DE CASOS DE PALUDISMO EN 10 AÑOS DE FUNCIONAMIENTO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA.**

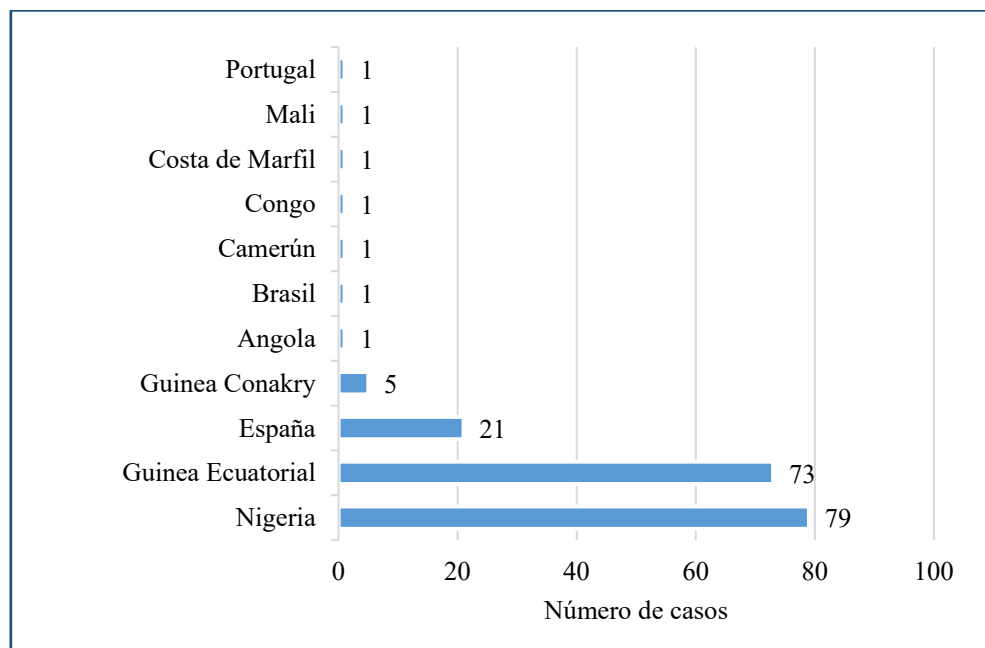
Desde la apertura del Hospital Universitario de Fuenlabrada, en junio de 2004 hasta el 30 de junio de 2014, se diagnosticaron un total de 185 casos de paludismo. Todos ellos importados.

La media de casos de malaria fue de 18,5 casos/año, teniendo lugar el mayor número de diagnósticos (25) en 2012. El mes con el número de casos más elevado fue septiembre, con un total de 31 (16,8%).

La tasa de incidencia anual de paludismo en el municipio de Fuenlabrada fue en 2013 de 11,9/100.000 habitantes, dado que la serie termina a mediados de 2014 se ha tomado este dato por ser el último recogido.

Un 55,7% de los casos (103) eran varones. La media de edad de la serie fue de 30,8 años (DS: 14,3).

Con respecto a las nacionalidades, un 87,6% (162) procedían del África subsahariana, principalmente de Guinea Ecuatorial (39,5%) y Nigeria (42,7%). Un 10,8% (21), eran nacidos en España, todos hijos de inmigrantes, excepto uno que era un viajero español. Un 2,7% (5) eran naturales de Guinea Conakry, el resto uno de cada uno de los siguientes Angola, Brasil, Camerún, Congo, Costal de Marfil, Mali y Portugal.

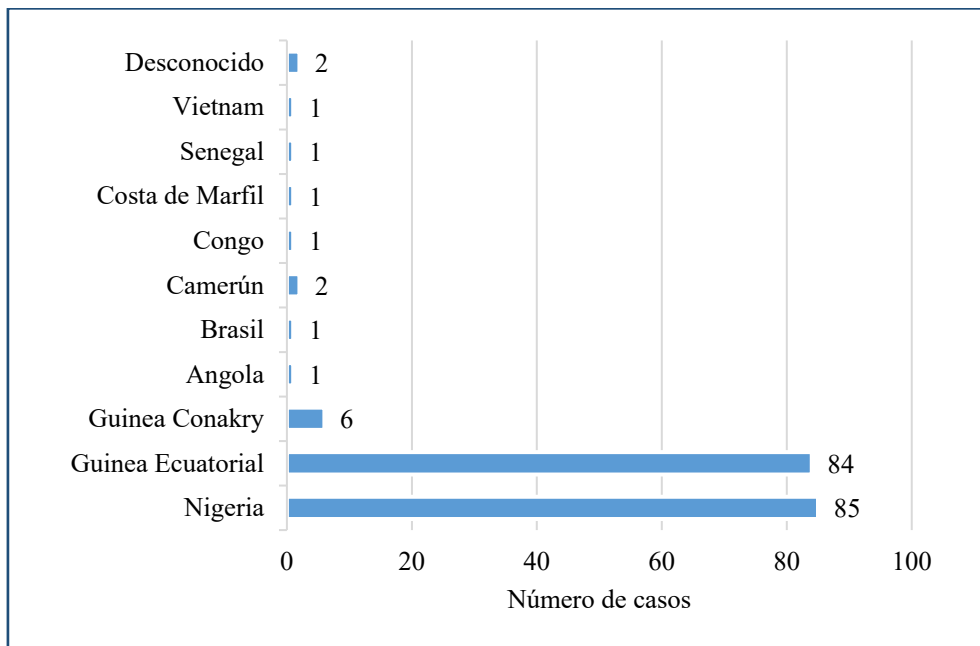
**Gráfico 10. País de procedencia de los casos.**

El 97,6% de los casos se había infectado en el África subsahariana; 45,9% (85) en Nigeria y 45,4% (84) en Guinea Ecuatorial, 3,2% (6) en Guinea Conakry y 1,1% (2) en Camerún. El resto, habían contraído la enfermedad en los siguientes países: Angola, Brasil, Congo, Costa de Marfil, Senegal y Vietnam. En dos casos no se llegó a conocer donde habían adquirido la enfermedad.

Un total de 85,9% (159) de los casos eran VFR: 141 VFR-inmigrantes y 18 VFR-viajeros. Los inmigrantes suponían un 13,5% (25) del total. Un único caso era viajero (un joven español que había viajado a Vietnam). Hay dos casos en jóvenes que realmente han nacido en España pero residen en Guinea Ecuatorial desde su infancia, por lo que se han considerado inmigrantes, dado que están de viaje en España visitando a familiares.



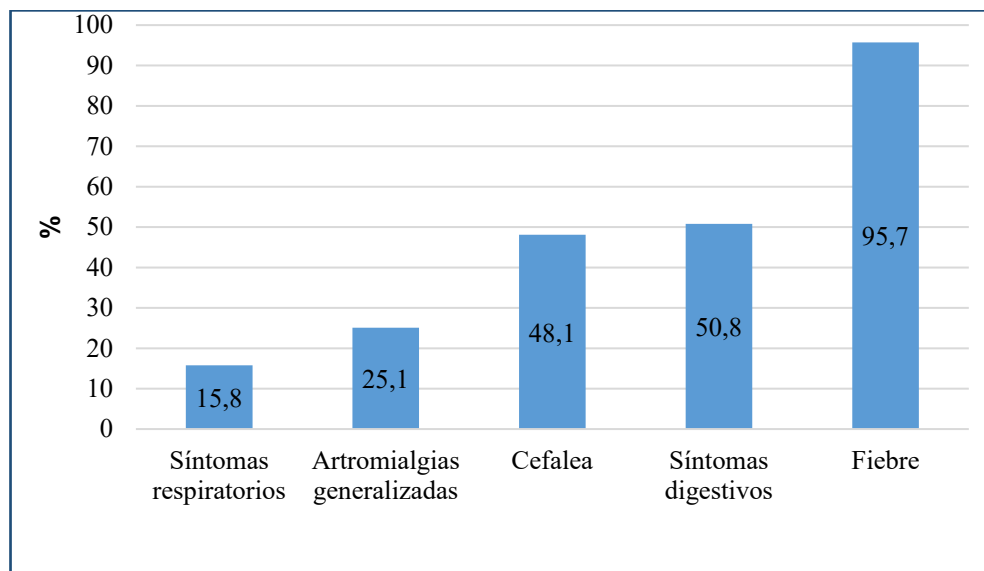
**Gráfico 11. País donde contraen la infección los casos.**



La mediana de estancia en zona endémica fue de 30 días (IQR: 21-60), y el tiempo en España antes del diagnóstico de 9 días (IQR: 5-15).

La mediana de duración de los síntomas fue de 4 días (IQR: 2,5-7), siendo el síntoma más frecuente la fiebre en el 95,7% de los casos, seguido de síntomas digestivos en 50,8%, cefalea en un 48,1%, seguido de artromialgias generalizadas en un 25,1% y por último en un 15,8% existía la presencia de sintomatología respiratoria

29 casos (15,7%), presentaron esplenomegalia a la exploración. 1 caso presentó la ruptura espontánea del bazo. Hubo un caso grave en una mujer que presentó una crisis de células falciformes con amaurosis bilateral debido a la obstrucción de la arteria central de la retina.

**Gráfico 12. Clínica presente en los casos**

Un total de 176 casos (95,1%) requirieron ingreso hospitalario, con una mediana de duración de 3 días (IQR: 2-5). 8 casos (4,3%) precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, según los criterios clínicos de la OMS de malaria severa [172]. No se produjo ningún fallecimiento en la serie.

La alteración analítica más frecuente fue la elevación de los niveles plasmáticos de PCR en un 94,8% de los 153 casos en que se realizó su determinación, con una mediana de 8,6 g/dL (IQR: 3,35-12,5). En 113 casos se determinó el valor de LDH, encontrándose elevada (valor superior a 250 UI/L) en un 75,2%, con una mediana de 248 UI/L (IQR: 226-349).

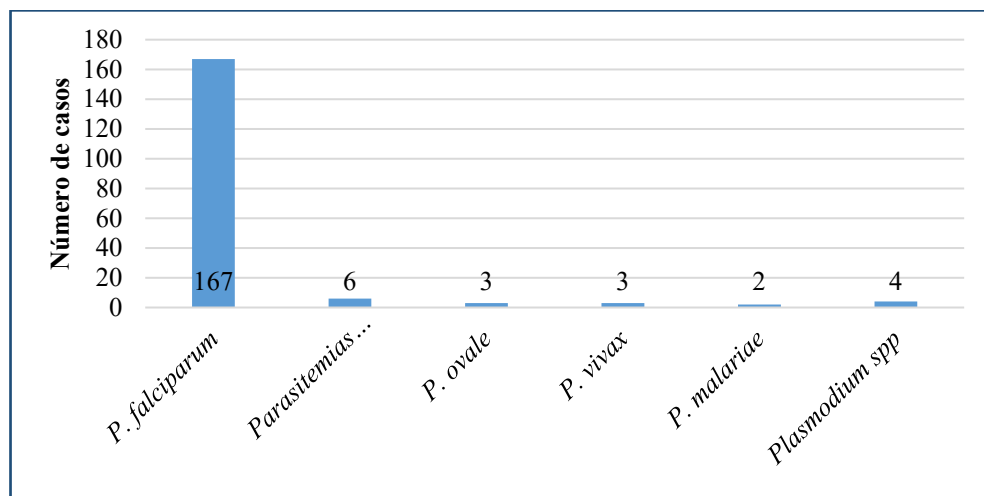
La alteración hematológica más común fue la trombocitopenia en el 77,3% (143) de los casos, con una mediana de 107.000 plaquetas/ $\mu$ L (IQR: 73.500-139.000). Un 51,9% (96) presentaron anemia, con unas cifras medias de 12,35 g/dL (SD: 2,15). Respecto a las alteraciones en la serie blanca, un 17,8% (33) presentaron leucopenia. La mediana de la cifra de leucocitos fue de 5300/ $\mu$ L (IQR: 4100-6275). Sólo un 4,3% de los casos de la serie (8) presentaron leucocitosis.

El porcentaje de parasitación al diagnóstico se obtuvo en 160 casos (86,8%), con un rango de entre < 1% y 20% y una mediana de 0,9% (IQR: 0,9-2).

Con respecto al tipo de *Plasmodium* responsable, en un 90,3% (167) de los casos fue *Plasmodium falciparum*, en un 3,2% (6) existía parasitemia mixta (*P. falciparum* + *Plasmodium vivax/Plasmodium ovale*), 1,6% (3) *Plasmodium ovale*, 1,6% (3) *Plasmodium vivax*, y un 1,1% (2) *Plasmodium malariae*. En un 2,2% (4) de los casos, no se identificó la especie causante. En estos casos, el diagnóstico se realizó en Urgencias mediante extensión de sangre periférica observándose formas intraeritrocitarias pero sin llegar a identificar la especie. Se inició tratamiento y no se amplió estudio posterior con técnicas de amplificación genómica.

Un total de 29 casos (15,7%) realizó quimioprofilaxis. De ellos, únicamente 8 (4,3%) de forma correcta. De éstos, tres casos (4,1%) procedían de Guinea Ecuatorial y sólo 1 (1,2%) de Nigeria.

El diagnóstico de paludismo se confirmó en 168 casos (90,9%) por frotis de sangre periférica o realización de gota gruesa. El diagnóstico se realizó exclusivamente por amplificación genómica (PCR) en seis casos (3,2%), sólo por antigenemia (Ag) en cuatro (2,2%), y por una combinación de Ag y PCR en siete casos.

**Gráfico 13. Tipos de plasmodios diagnosticados.**

Recibieron tratamiento un total de 182 casos (98,3%). En un 84,4% (156) se prescribió tratamiento con combinaciones de quinina o derivados (hidroxicloroquina, mefloquina y sulfato de quinina). En 12,4% (23) con atovacuona-proguanil y en 1,6% (3) con artemisina. De los tratados con atovacuona-proguanil, un 47,8% (11) fueron tratados con derivados de la quinina al diagnóstico, modificándose posteriormente ésta debido a efectos secundarios o adversos a la quinina y derivados. 7 casos presentaron intolerancia digestiva y un caso prurito. En los restantes tres casos se objetivaron episodios de cinchonismo como efecto adverso del tratamiento intravenoso con quinina.

### 5.2.1. Paludismo y gestación.

Hubo nueve casos de paludismo en gestantes (14,28%). La realización del test de gestación, se llevó a cabo en 26 mujeres (43,3%) de las 60 que se encontraban en edad reproductiva (entre 16 y 50 años). Todos los casos de paludismo en gestantes eran VFR-inmigrantes, multíparas y producidos por *Plasmodium falciparum*. El síntoma más común fue la fiebre, presente en 7 casos (77,8%). De forma características casi todos los casos en embarazadas presentaron anemia 88,9% (8),

con cifras medias de hemoglobina de 10,1 g/dL (SD 1,72) en comparación con 11,45 g/dL (SD: 1,88) en los casos de mujeres no gestantes en edad reproductiva ( $p = 0,06$ ).

6 casos (66,7%) recibieron tratamiento con quinina y clindamicina, 2 (22,2%) con artesunato y el restante con quinina y doxiciclina debido a un aborto previo. Ningún caso había realizada la quimioprofilaxis de forma correcta. Excepto uno de los casos que precisó cesárea (por sufrimiento fetal), el resto fueron partos normales. Tres de los siete recién nacidos de la serie presentaron bajo peso al nacimiento. Existió un aborto. Uno de los casos fue perdida en el seguimiento por lo que se desconoce la evolución final (si el recién nacido presentó complicaciones).

**Tabla 6. Casos de paludismo en gestantes.**

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>
Edad	30	31	32	31
Origen	R.D. Congo Inmigrante	Nigeria VFR	Nigeria VFR	Guinea Ecuatorial VFR
Trimestre de gestación	2°	1°	3°	2°
Parasitación	<1%	5%	<1%	<1%
Evolución	Perdida	Curación	Curación	Curación
Recién nacido y peso	-	Sano 3,11 kg.	Sano 2,88 kg	Sano 2,95 kg
Complicaciones	-	No	Infección VIH (A2)	Infección VIH (A2)

	<b>Caso 5</b>	<b>Caso 6</b>	<b>Caso 7</b>	<b>Caso 8</b>	<b>Caso 9</b>
Edad	35	36	33	32	26
Origen	Nigeria VFR	Guinea Ecuatorial VFR	Nigeria VFR	Guinea Ecuatorial VFR	Guinea Ecuatorial VFR
Trimestre de gestación	1°	3°	3°	2°	3°
Parasitación	1,40%	<1%	1%	<1%	<1%
Evolución	Curación	Curación Cesárea	Curación	Recidiva Curación	Curación
Recién nacido y peso		Sufrimiento fetal 3,46 kg	Sano 2,76 kg	Sano 3,93 kg	Sano 3,18 kg
Complicaciones	Aborto	No. Sin evidencia de trofozoitos en estudio placentario	Anemia Hb: 6 g/dL (transfusión)	No	No

### 5.2.2. *Paludismo e infección VIH*

Se realizó el test de diagnóstico de infección por VIH en 89 casos (48,1%), confirmándose el diagnóstico en 8 (8,9%), siendo tres falsos positivos (3,3%).

Todos los casos eran VFR-inmigrantes y producidos por *Plasmodium falciparum*. Ninguno había realizado la quimioprofilaxis correctamente. Cuatro fueron diagnosticados de infección por VIH durante el episodio de paludismo, con una mediana de cifra de CD4 de 221/mm<sup>3</sup> (IQR: 51-325). En los otros cuatro la infección ya era conocida, presentando una mediana de cifra de CD4 en el momento del diagnóstico de paludismo de 394/mm<sup>3</sup> (IQR: 239-405). Existía diferencia entre ambos grupos aunque no era estadísticamente significativa (p = 0,29).

En los casos con diagnóstico reciente de infección por VIH, la cifra media de hemoglobina fue de 9,43 g/dL (SD: 3,1) con una mediana de cifra de plaquetas de 92.500 (IQR: 74.500-170.500), ambos inferiores a los valores observados en los casos con infección por VIH previamente conocida (Hb: 10,8 g/dL (SD 1,7) y 172.500 (IQR: 110.000 - 227.500) respectivamente). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p = 0,46 en el caso de la cifra de hemoglobina) (p=0,15 en el caso de la cifra de plaquetas).



**Tabla 7. Casos de paludismo con infección VIH.**

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>
Edad/Sexo	41/Hombre	36/Mujer	23/Mujer	32/Mujer Gestante
Origen	Guinea Conakry	Guinea Ecuatorial	Nigeria	Nigeria
Diagnóstico de infección por VIH	Diagnóstico	Diagnóstico	VIH conocido	VIH conocido
Parasitación	8%	<1%	15%	<1%
Estadio VIH	VIH A3	VIH A2	VIH C3	VIH A2
Evolución	Malaria cerebral Ingreso en UCI Curación	Diagnóstico de paludismo e infección VIH durante estudio de anemia.	Curación	Curación Recién nacido sano.

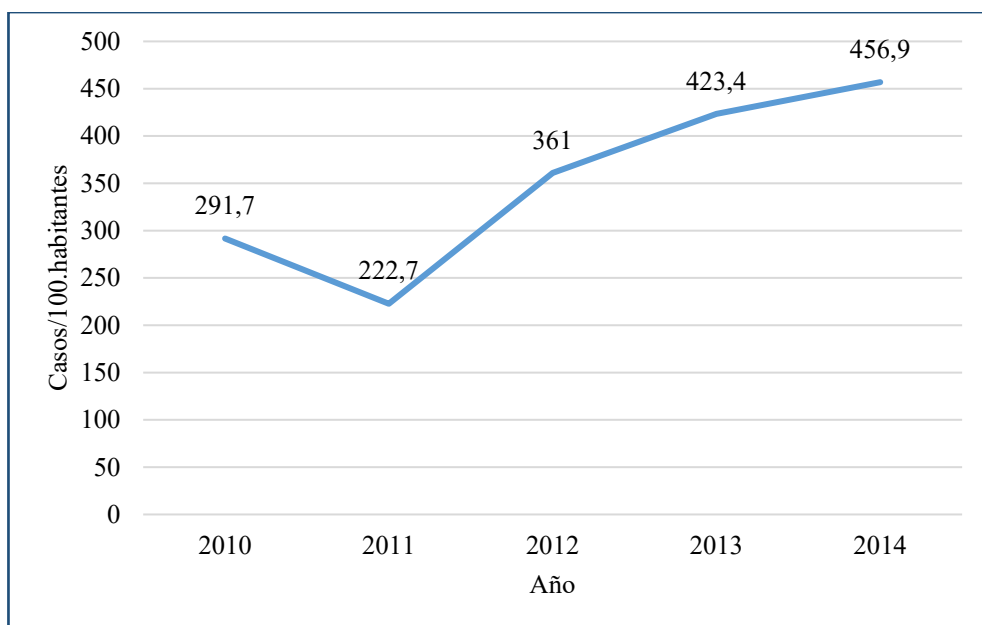
	<b>Caso 5</b>	<b>Caso 6</b>	<b>Caso 7</b>	<b>Caso 8</b>
Edad/Sexo	31/Mujer Gestante	33/Mujer	33/Mujer	31/Mujer
Origen	Guinea Ecuatorial	Guinea Ecuatorial	Guinea Ecuatorial	Nigeria
Diagnóstico de infección por VIH	VIH conocido	Diagnóstico	Diagnóstico	VIH conocido
Parasitación	<1%	<1%	2%	<1%
Estadio VIH	VIH A2	VIH A3	VIH A2	Desconocido
Evolución	Reinicio TARGA Recién nacido sano	Curación	Hb<8 g/dl Precisa transfusión Curación	Traslado a centro de referencia Perdido

### 5.3 SERIE DE CASOS DE PALUDISMO EN INMIGRANTES SUBSAHARIANOS

Desde la apertura del Hospital Universitario de Fuenlabrada, en junio de 2004 hasta el 31 de marzo de 2015, fueron diagnosticados un total de 179 casos de paludismo en inmigrantes subsaharianos. Todos eran casos importados.

La tasa de incidencia de paludismo importado en inmigrantes subsaharianos en el área en el año 2014 fue de 456,9 casos/100.000 habitantes (la más elevada hasta la fecha). En 2014 se produjo el mayor número de casos, 20 (sólo se han tenido en cuenta los casos en VFR-inmigrantes puesto que son los que consta que residen en el municipio). Desde el año 2010 la tasa de incidencia de paludismo importado entre los inmigrantes subsaharianos registrados en el área de Fuenlabrada ha sufrido variaciones como se observa en el gráfico siguiente.

**Gráfico 14. Tasa de incidencia de paludismo en inmigrantes subsaharianos en el área de Fuenlabrada 2010-2014.**



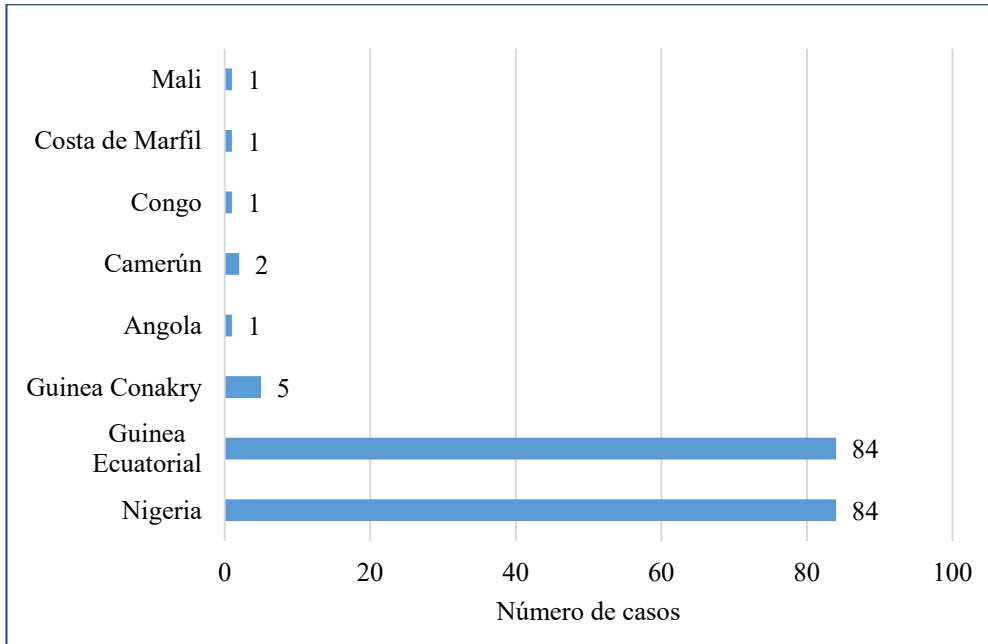
El mes con mayor número de diagnósticos fue septiembre, con un total de 23 casos (12,8%)

**Tabla 8. Casos según mes de diagnóstico.**

Mes del diagnóstico	Número de casos	Porcentaje %
Enero	17	9,5
Febrero	10	5,6
Marzo	5	2,8
Abril	7	3,9
Mayo	17	9,5
Junio	17	9,5
Julio	20	11,2
Agosto	17	9,5
Septiembre	23	12,8
Octubre	17	9,5
Noviembre	12	6,7
Diciembre	17	9,5
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>

Con respecto a las nacionalidades, un 46,9% (84) procedía de Guinea Ecuatorial, otro 46,9% (84) de Nigeria, un 2,8% (5) de Guinea Conakry, un 1,1% (2) de Camerún, los otros cuatro casos restantes procedían cada uno de Angola, Congo, Costa de Marfil y Mali.

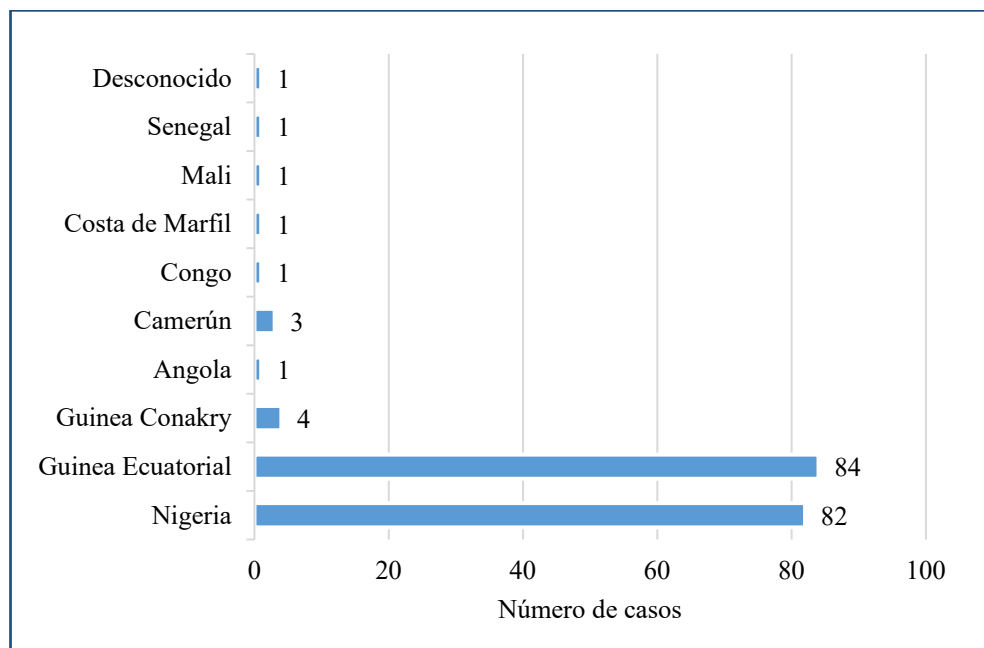
**Gráfico 15. Nacionalidades de los casos.**



En relación con el país de África subsahariana donde los casos habían contraído la infección, un 46,9% (84) tuvo lugar en Guinea Ecuatorial, un 45,8% (82) en Nigeria, un 2,2%(4) en Guinea Conakry, un 1,7% (3) en Camerún, el resto de los casos se habían infectado en Angola, Congo, Costa de Marfil, Mali y Senegal. En uno de los casos el origen era desconocido ya que aseguraba no haber regresado a su país en los últimos años (caso críptico).

El 85,5% (153) de los casos correspondía a VFR-inmigrantes, frente a un 14,5% (26) que eran inmigrantes.

La mediana de estancia en zona endémica de todos los casos fue de 60 días (IQR: 30-365). Si solamente se toma la cifra en los casos en VFR (porque los inmigrantes su estancia ha sido toda su vida) es 30 días (IQR: 21-88,50). La mediana de tiempo en España antes del diagnóstico fue de 9 días (IQR: 5-15).

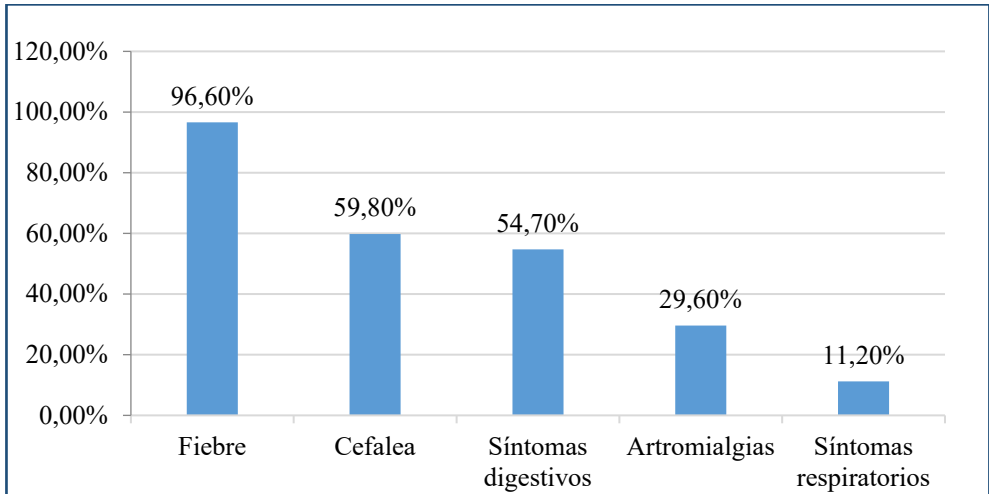
**Gráfico 16. País donde adquieren la infección los casos.**

En 10 casos (5,6%) no se recogió el dato sobre la toma de quimioprofilaxis. Sobre el total de casos en que esta cuestión fue planteada, sólo 23 (13,6%) la habían realizado y únicamente 5 casos (2,9 %) de forma correcta.

La mediana de duración de los síntomas fue de 4 días (IQR: 3-7). El síntoma más frecuente fue la fiebre en el 96,6% (173) de los casos, seguida de cefalea en el 59,8%(107) y de síntomas digestivos en un 54,7% (98). Un 29,6%(53) presentaron artromialgias generalizadas y un 11,2% (20) sintomatología respiratoria.

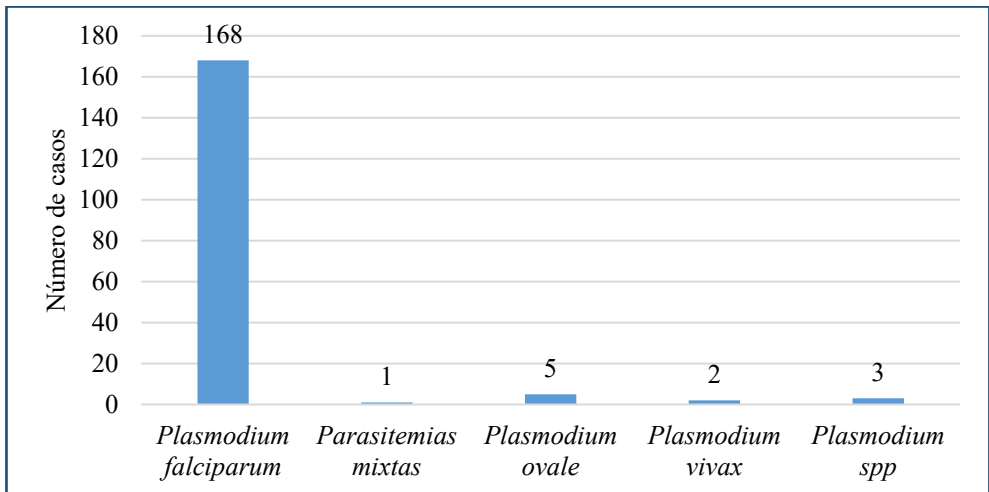
Un total de 162 casos (90,5%) requirió ingreso hospitalario, con una mediana de estancia hospitalaria de 3 días (IQR: 2-5).

**Gráfico 17. Sintomatología presente en los casos.**



Con respecto al tipo de *Plasmodium* que produjo la enfermedad, el 93,8% (168) de los casos fue debido a *P. falciparum*, un 2,8% (5) por *P. ovale* y un 1,15% (2) por *P. vivax*. En un caso se observó una parasitación mixta (*P. falciparum* y *P. ovale*). En un 1,7% (3) de los casos no se logró identificar la especie.

**Gráfico 18. Tipos de plasmodios diagnosticados.**



Un 92,2% (165) de los casos presentó curación clínica (desaparición de fiebre principalmente). El 7,8% (14) restante fue perdido, cuatro casos fueron dados de alta desde el servicio de Urgencias, sin acudir posteriormente a consulta. Otros cuatro precisaron trasladado a otros centros (2 casos pediátricos que requirieron ingreso en UCI pediátrica en Hospital Universitario 12 de Octubre, un caso con infección VIH trasladado a su centro de referencia y el restante al centro de referencia para diálisis por fracaso renal). Cinco casos solicitaron el alta voluntaria en el servicio de Urgencias tras ser informados de la necesidad de ingreso hospitalario (dos se fueron sin el tratamiento correspondiente). Y un caso fue perdido al no acudir a consulta a recoger el tratamiento específico tras recibirse el diagnóstico definitivo de paludismo por *P. ovale*, por técnicas de amplificación genómica, tras el ingreso. No se produjo ningún fallecimiento en la serie. Recibieron tratamiento un total de 175 casos (97,8%).

**Tabla 9. Tratamiento recibido.**

Tratamiento	Número de casos	Porcentaje %
Quinina	2	1,1
Quinina+doxiciclina	116	64,8
Cloroquina	2	1,1
Quinina+ clindamicina	14	7,8
Proguanil+atovacuona	37	20,7
No tratado	4	2,2
Artesunato	4	2,2
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>



A las 48 horas del inicio del tratamiento, en un 70,9% (127) de los casos se realizó una gota gruesa de control, siendo negativa en un 94,5% (120) de éstos.

**Tabla 10. Técnicas diagnósticas utilizadas.**

Técnica de diagnóstico	Número de casos	Porcentaje %
Extensión sangre periférica-gota gruesa	56	31,3
PCR	12	6,7
Clínica	1	0,6
Antígeno y PCR	10	5,6
Antígeno	4	2,2
Antígeno y extensión- gota gruesa	96	53,6
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>

Destacar el caso con el diagnóstico clínico. Éste había sido diagnosticado una semana antes en otro centro (se desconoce la técnica), pero realizó un mal cumplimiento del tratamiento e ingresó en el hospital por fiebre, asumiéndose el diagnóstico de paludismo.

La alteración analítica más frecuente fue la elevación de los niveles plasmáticos de PCR en un 95,2% de los 146 casos en que se realizó su determinación, con una mediana de 9,4 g/dL (IQR: 3,9-13,3). En 118 casos se determinó el valor de LDH, encontrándose elevada en un 58,5 %, con una mediana de 267 UI/L (IQR: 219-336).

**Tabla 11. Principales características analíticas.**

<b>Alteración analítica</b>	<b>Valor</b>
Cifra de plaquetas	107.000 plaquetas/ $\mu$ L (IQR: 74.000-139.000)
Cifra de hemoglobina	12,8 g/dL (DS:2,05)
Proteína C Reactiva	9,4 g/dL (IQR: 3,9-13,3)
Cifra de bilirrubina total	1,28 mg/dL (IQR:0,76-1,8)
Cifra de GGT	46 UI/L (IQR: 28-99,7)
Cifra de ferritina	388,1 ng/mL (IQR: 146,3-701,7)
% Parasitación	0,9% (IQR:0,9-2)

La alteración hematológica más común fue la trombocitopenia en el 76% (136) de los casos, con una mediana de 107.000 plaquetas/ $\mu$ L (IQR: 74.000-139.000). Un 39,7 % (71) presentaron anemia, con unas cifras medias de 12,8 g/dL (SD: 2,05). Respecto a las alteraciones en la serie blanca, un 17,9% (32) presentaron leucopenia. La mediana de la cifra de leucocitos fue de 5.200/ $\mu$ L (IQR: 4.200-6.200). Otros hallazgos en relación con la serie roja fueron una media de valor de ADE de 14,8% (DS: 2,4) y un VCM de 84,2 fL (DS: 8).

En aproximadamente un 93% de los casos (168), se determinó el valor de bilirrubina total, GPT y GGT. La mediana de la cifra de bilirrubina fue de 1,28 mg/dL (IQR: 0,76-1,8), la de GPT 30 UI/L (IQR: 20-47) y de GGT 46 UI/L (IQR: 28-99,7). Se constató que en un 73,5% (50) de los 68 casos en que se determinó la cifra de ferritina, ésta se encontraba elevada. En un 8,8% (6) las cifras eran superiores a 1000 ng/mL. La mediana de ferritina fue de 388,1 ng/mL (IQR: 146,3-701,7). Además, en la serie se observa una mediana del nivel de triglicéridos de 198 mg/dL (IQR: 124-287).

La mediana de la cifra de parasitación de la serie fue de 0,9% (IQR: 0,9-2), aunque ésta solo se determinó en un 91% (163) de los casos.

### **5.3.1. *Malaria con ingreso en UCI***

Siguiendo alguno de los criterios de la OMS [64] para malaria grave (tanto clínicos, como analíticos o en relación con parasitación), en la serie se encontraron 30 casos (16,7%) que cumplían al menos un criterio:

- Un caso adulto con una cifra de hemoglobina inferior a 7 g/dL (6,7 g/dL)
- 11 casos con cifras de bilirrubina superiores a 3 mg/dL (rango 3-7,75 mg/dL).
- 8 casos con cifras de parasitación superiores al 10% (dos casos pediátricos).
- Un caso con distress respiratorio.
- Un caso con malaria cerebral.
- Un caso con rotura espontánea de bazo con hemoperitoneo.
- Un caso con crisis drepanocítica con infarto renal y clínica neurológica.
- 5 casos con fracaso renal agudo.
- Un caso con hipoglucemia severa.

De éstos, ingresaron en la Unidad de Cuidados intensivos únicamente un 20% (6). Correspondiendo al 3,4% del total de la serie. Destacar que los dos casos con la máxima parasitación de la serie (20%), no ingresaron en la UCI.

Los casos de malaria grave que precisaron ingreso en la UCI se muestran en la tabla 13. Dos casos eran pediátricos, por lo que precisaron traslado a la UCI pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid. El rango de edad se encontraba entre 25 y 63 años. Ninguno de los casos había realizado profilaxis correctamente (uno de los casos la inició pero sin completarla correctamente). Todos presentaban fiebre y trombopenia, con una mediana de 99.000/ $\mu$ L

plaquetas (IQR 84.250-124.250). La media de la cifra de hemoglobina fue de 11,9 g/dL (DS 1,4). Ningún caso presentó leucocitosis al diagnóstico. La mediana del porcentaje de parasitación fue de 0.9% (IQR 0,3-6,2).

**Tabla 12. Casos de malaria que precisaron ingreso en UCI.**

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>
Edad/sexo	41/Varón	63/Varón	35/Varón	39/Mujer
Origen	Guinea Conakry VFR inmigrante	Guinea Ecuatorial Inmigrante	Nigeria VFR inmigrante	Guinea Ecuatorial VFR inmigrante
Clínica	Malaria cerebral. Fracaso renal agudo. Síndrome de distress respiratorio. Anemia y trombopenia.	Fracaso renal agudo. Síndrome de distress respiratorio. Anemia y trombopenia.	Rotura espontánea de bazo. Hemoperitoneo.	Amaurosis bilateral con obstrucción de arteria central de la retina. Crisis drepanocítica. Infarto renal.
Apache II	17	15	8	-
Tratamiento	Quinina y doxiciclina	Quinina y doxiciclina	Quinina y doxiciclina (cambio posterior a atovacuona-proguanil).	Quinina y doxiciclina (cambio posterior a artemisininas).
Parasitación	8%	<1%	3%	<1%
Evolución	Diagnóstico de VIH. (CD4:10). Inicio de TARGA. Curación.	Parada cardiorrespiratoria recuperada. Shock séptico. Curación.	Curación	Curación

**5.3.2. Paludismo e infección VIH**

Se realizó el test serológico de infección VIH en un 65,3% de los casos (117). Un 8,5% (10) de éstos, presentaba coinfección VIH-paludismo. 4,3 % (5) fueron nuevos diagnósticos, el resto (5) eran casos donde la infección, ya era conocida. Un 3,4 % (4) de los casos en que se realizó el test resultó ser un falso positivo. En todos los casos la especie responsable fue *Plasmodium falciparum*

**Tabla 13. Casos de paludismo e infección VIH.**

	<b>VIH conocido</b> (N=5)	<b>VIH nuevo diagnóstico</b> (N=5)	<b>P</b>
Edad	30,4 (DS:4,45)	42,8 (DS:10,15)	0,083
% Mujeres	80% 2 gestantes	80%	-
% VFR	100%	80%	0,290
Origen	60% Nigeria 40%Guinea Ecuatorial	80% Guinea Ecuatorial Caso restante, varón Guinea Conakri	0,190
Tiempo de estancia en zona endémica (días)	52,5 (IQR 21,8-60)	111 (IQR 21-585)	-
Tiempo de clínica hasta el diagnóstico (días)	8,5 (IQR:4,5-10)	9 (IQR:2,5-82,5)	0,057
Hemoglobina	10,16 g/dL (DS:2,19)	9,96 g/dL (DS:3)	0,970
Plaquetas	126000 plaquetas (IQR:113000-227000)	85000 plaquetas (IQR:75500- 147000)	0,057
% Parasitación	0,9% (IQR:0,3-8)	0,9% (IQR:0,9-5)	0,490
Carga viral	4837 copias (IQR:22-40800)	87800 copias (IQR:42890- 105132)	0,047
Cifra de CD4	395 (IQR:240-406)	270 (IQR:107-430)	0,990

#### **5.4 SERIE DE CASOS DE LEISHMANIASIS VISCERAL EN INMIGRANTES SUBSAHARIANOS**

Desde junio de 2004 hasta el 31 de marzo de 2015 se diagnosticaron un total de 131 casos de Leishmaniasis (sin incluir formas cutáneas). El 26% tenía algún tipo de inmunosupresión (principalmente infección VIH (9,2%) o toma de fármacos inmunosupresores (10,7%)). 103 (78,6%) eran formas viscerales propiamente dichas y 28 (21,4%) ganglionares.

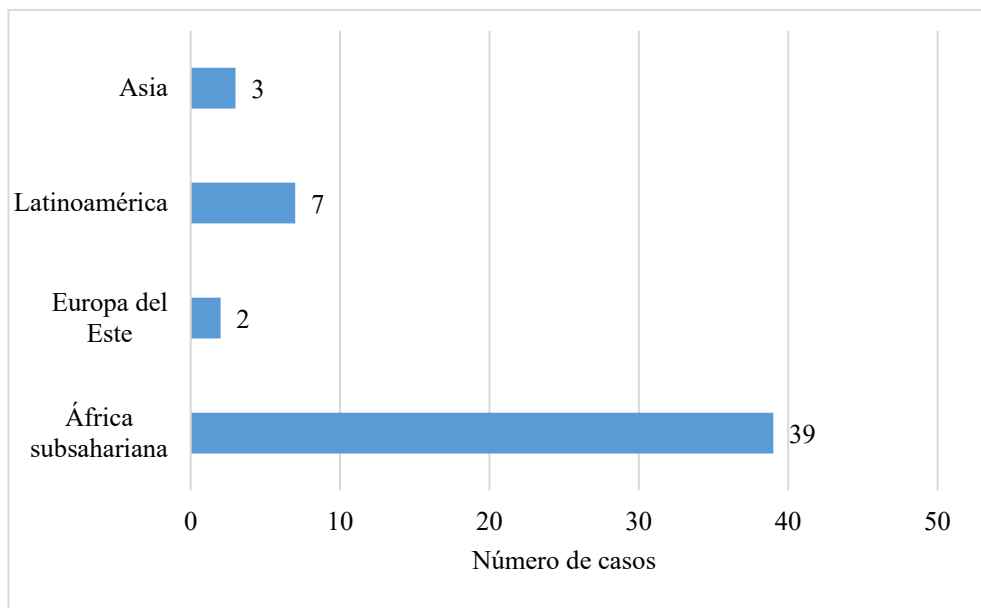
De los 103 casos de Leishmaniasis visceral, 50,5% (52) eran nacidos en España y 49,5% (51) inmigrantes. De éstos últimos, un 15,7% (8) presentaba algún tipo de inmunosupresión (6 infección VIH, 1 cirrosis hepática y 1 con una neoplasia activa). 4 casos con infección VIH eran de origen subsahariano.

La proporción de inmunodeprimidos entre toda la población extranjera con leishmaniasis visceral, fue superior a la de la población nacional (OR 5,38 95% CI 2,1-13,6) ( $p < 0,001$ ).

Un 33,7% (185/549) de los casos con infección VIH en seguimiento hasta esa fecha, en la consulta de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario de Fuenlabrada, son extranjeros. La tasa de leishmaniasis visceral en inmigrantes-VIH positivo (6/185) fue dos veces superior (IC 95% 0,636 a 6,289) a la tasa de leishmaniasis en españoles con infección VIH (6/364), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,23$ ).

El 37,9% (39) de los casos con leishmaniasis visceral eran originarios del África subsahariana. El resto: 2 de Europa del este, 7 latinoamericanos (ninguno de Brasil) y 3 asiáticos (2 chinos, 1 filipino).

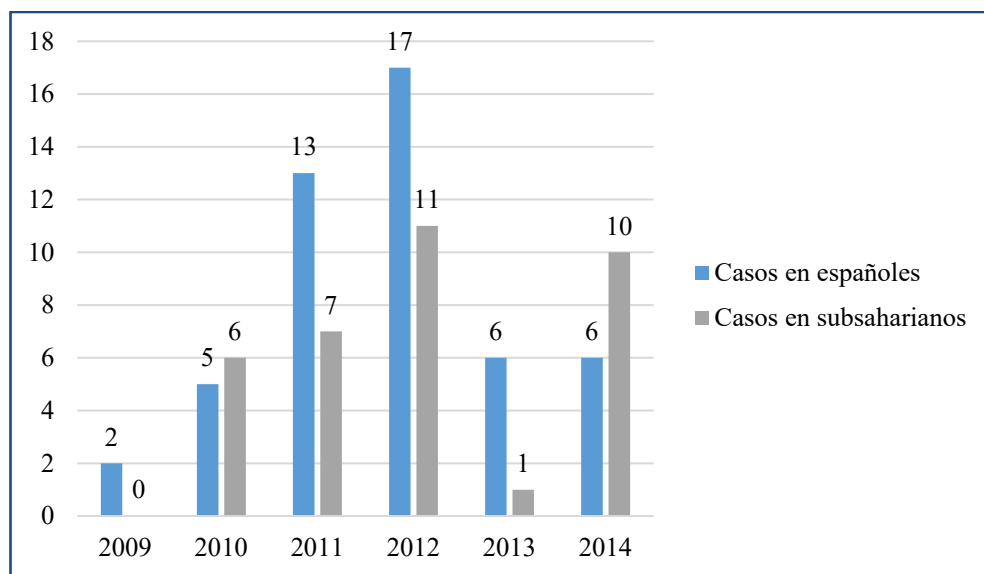
**Gráfico 19. Casos de leishmaniasis visceral en inmigrantes en el área de Fuenlabrada.**



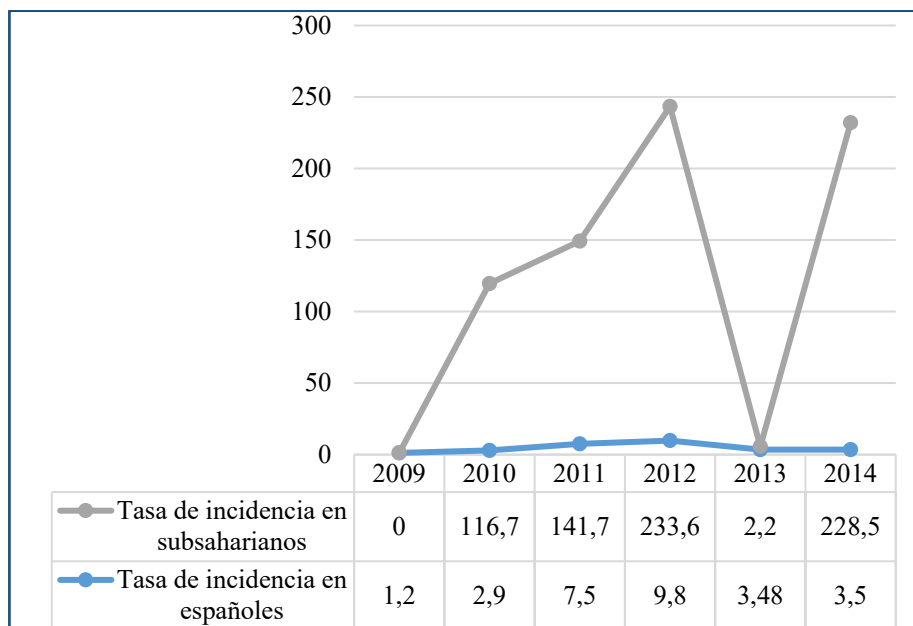
La tasa de incidencia (TI) anual de leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos y en población española en el área de Fuenlabrada ha sufrido variaciones desde el inicio del brote.

En 2012 tuvo lugar la tasa de incidencia de enfermedad más elevada entre inmigrantes subsaharianos y nacionales (gráfico 20) OR 23,76; 95% CI 11,2-50,75 superior en inmigrantes subsaharianos ( $p < 0,001$ ). La tasa de incidencia de leishmaniasis visceral en toda la población extranjera presentaba una OR 6,25 95% CI 4,2-9,3 ( $p < 0,001$ ) superior a la de la población nacional.

**Gráfico 20. Casos de leishmaniasis visceral según el grupo de población durante el brote de Leishmania en el área de Fuenlabrada (2009-2014).**



**Gráfico 21. Tasa de incidencia de leishmaniasis visceral según el grupo de población durante el brote de Leishmania en el área de Fuenlabrada (2009-2014).**



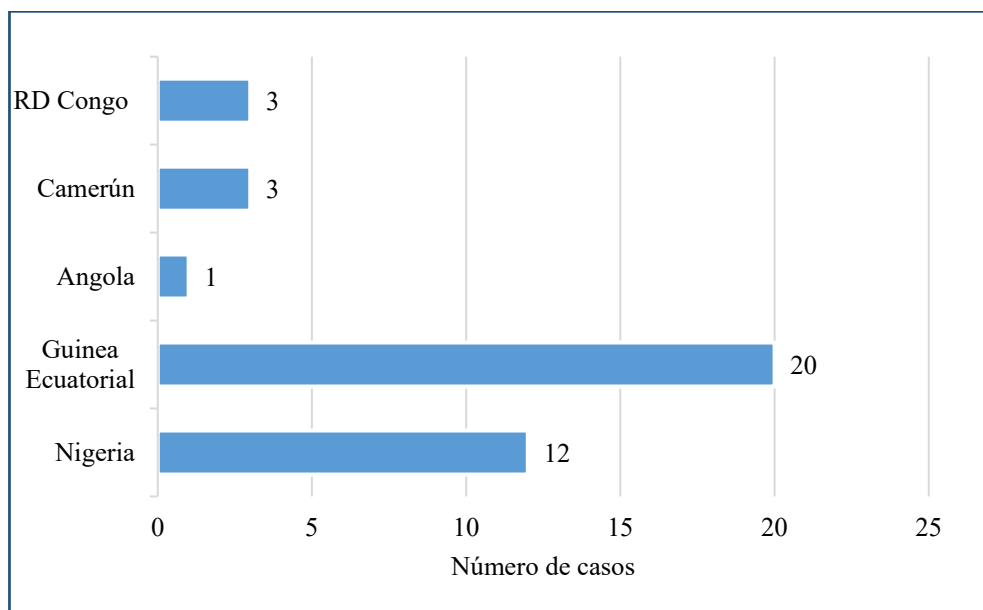


A pesar de que la apertura del Hospital se produjo en junio de 2004 no fue hasta febrero de 2008 cuando se diagnosticó el primer caso de leishmaniasis visceral en un caso procedente de África subsahariana. Desde entonces se ha observado una media de diagnóstico de 4,9 casos/año, teniendo lugar el mayor número (11) en 2012 (seguido de 2014, con 10 casos).

El 66,7% de los casos eran varones. La edad media de la serie fue 35,6 años (DS: 10,4), con un rango de 16 a 66 años.

Respecto a las nacionalidades 51,3% (20) casos eran originarios de Guinea Ecuatorial, 30,8% (12) de Nigeria, 7,7% (3) de Camerún, 7,7% (3) de la RD del Congo y 2,6% (1) de Angola.

**Gráfico 22. Nacionalidades de los casos de leishmaniasis visceral.**



La mediana de estancia en España desde el último viaje realizado a su país de origen fue de 6 años (2.190 días) (IQR: 1,1-10,3).

La mediana de duración de los síntomas fue de 15 días (IQR: 12-28). Todos los casos presentaron fiebre. Otros síntomas frecuentes fueron malestar general 53,8% (21), artromialgias generalizadas en 30,8% (12) y clínica digestiva (náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea) en 28,2% (11).

Presentaban esplenomegalia radiológica el 91,9% (34) de los casos en que se realizó una ecografía abdominal (37).

Un total de 94,9% (37) de los casos ingresaron, con una mediana de días de ingreso de 10 (IQR: 7-14) (media: 10,4 días (DS: 4,6)). Uno de los casos fue una mujer diagnosticada de leishmaniasis visceral durante el estudio de fiebre persistente tras un aborto séptico.

Todos los casos presentaban algún tipo de citopenia. El 87,2% (34) presentaban penias de al menos dos series. El 66,7% (26) presentaba pancitopenia. La alteración hematológica más frecuente fue la anemia en el 82,1% (32) de los casos con una media de 11 g/dL (DS: 1,6). El volumen corpuscular medio presentaba una media de 78,1 fL (DS: 5,6). Un 79,5% de los casos (31) presentaba trombopenia, con una mediana de 120.000 plaquetas (IQR: 94.000-132.000). El 84,6% (33) tenía leucopenia (cifras inferiores a 4.000 leucocitos/ml) con una mediana de 2.800 leucocitos/ml (IQR: 2.300-3.500). Ningún paciente presentó leucocitosis.

Respecto a las alteraciones analíticas, destacar una importante elevación de ferritina en el 97,2% (35) de los casos en los que se realizó su determinación con una mediana de 2.323 ng/mL (IQR: 780-6.841), un 72,2% de éstos presentaban cifras por encima de 1.000 ng/mL.

**Tabla 14. Principales alteraciones analíticas.**

<b>Alteración analítica</b>	<b>Valor</b>
Plaquetas	120.000/ $\mu$ L (IQR: 94.000 -132.000)
Hemoglobina	11 g/dL (DS 1.6)
Leucocitos	2.800 $\mu$ L (IQR: 2.300 - 3.500)
Proteína C Reactiva	13 mg/dL (IQR: 8,4 - 17,6)
LDH	426,5 UI/mL (IQR: 316 - 749)
Ferritina	2.323 ng/mL (IQR: 780 - 6.841)
Triglicéridos	184 mg/dL (IQR: 145 - 221)

**Tabla 15. Técnicas diagnósticas utilizadas.**

<b>Técnica</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje %</b>
Serología	17	43,6
Técnicas de recombinación	11	28,2
Aspirado médula ósea	10	25,6
Visualización directa	1	2,6

Un 41,2% (14) con PCR positiva en médula ósea, presentaron una serología negativa utilizando técnicas cualitativas (rk39), porcentaje que desciende a un 5,9% (2) utilizando técnicas cuantitativas (IFI). En un 38,5% (15) se observó en fresco el parásito en médula ósea.

En 3 casos en subsaharianos, se observó eritrofagocitosis intensa, cumplían al menos 5 criterios de linfocitosis hemofagocítica. Todos inmunocompetentes.

Recibieron tratamiento un 94,8% (37), un 94,6% (35) con Anfotericina B liposomal (Ambisome®) y 5,4% (2) con Anfotericina B complejo lipídico (Abelcet®). 2 casos nunca llegaron a recibir tratamiento. Ambos presentaban fiebre prolongada y pancitopenia. El diagnóstico se realizó por PCR en una biopsia hepática en uno y en otro en médula ósea. Ambos fueron perdidos en el seguimiento.

Tras finalizar tratamiento presentaban curación clínica todos los casos (encontrándose con tratamiento profiláctico los 4 casos con infección VIH). Tras seguimiento se observó recidiva, en los seis meses siguientes al inicio del tratamiento, en un 13,5% (5), de los cuales 2 eran casos con infección VIH.

Un 83,8% (31) de los casos tratados acudieron a revisión ambulatoria tras finalizar tratamiento. No existió ningún fallecimiento.

## 5.5 MODELO PREDICTIVO DE INFECCIONES POR PROTOZOOS

### 5.5.1. Detección de variables discriminantes en el análisis bivalente (categóricas)

En el análisis bivalente de la variable dependiente “Tipo de protozoo” se han analizado conjuntamente las distribuciones de los casos para las variables independientes categóricas incluidas en la base de datos.

**Tabla 16. Procesamiento de casos en los cruces para las variables independientes.**

	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje %	N	Porcentaje %	N	Porcentaje %
Presencia de cefalea	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Presencia de clínica digestiva	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Presencia de leucocitosis	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Presencia de leucopenia	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Presencia de anemia	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Presencia de trombopenia	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Sexo del caso	210	100,0	0	0,0	210	100,0
Elevación de Ferritina	99	47,1	111	52,9	210	100,0

En la tabla anterior se observa como el procesamiento de los casos es correcto para la totalidad, excepto para la variable elevación de ferritina que presenta 111 casos perdidos por la ausencia de registro de valores. Esta variable por tanto queda

descartada para el análisis, aunque debería valorarse su capacidad discriminante ante la posibilidad del registro de nuevos datos.

En este caso concreto todas las variables categóricas incluidas en el estudio son binomiales lo que ofrece un reconocimiento fácil de las que poseen mayor poder discriminante en matrices sencillas de 2x2.

**Tabla 17. Distribuciones en los dos grupos de la variable dependiente para cada una de las variables independientes incluidas en el estudio.**

Presencia de cefalea			Presencia de clínica digestiva		
	SÍ	NO		SÍ	NO
Plasmodium	62,2% (107)	37,8% (65)	Plasmodium	56,4% (97)	43,6% (75)
Leishmania	26,3% (10)	73,7% (28)	Leishmania	28,9% (11)	71,1% (27)
Chi-cuadrado de Pearson 16,301 Significación 0,000			Chi-cuadrado de Pearson 9,387 Significación 0,002		

Presencia de leucocitosis			Presencia de leucopenia		
	SÍ	NO		SÍ	NO
Plasmodium	0,6% (1)	99,4% (171)	Plasmodium	17,4% (30)	82,6% (142)
Leishmania	0% (0)	100% (38)	Leishmania	84,2% (32)	15,8% (6)
Chi-cuadrado de Pearson 0,222 Significación 0,638			Chi-cuadrado de Pearson 66,684 Significación 0,000		

<b>Ausencia de síntomas respiratorios</b>			<b>Sexo del caso</b>		
	SÍ	NO		Hombre	Mujer
Plasmodium	88,4% (152)	11,6% (20)	Plasmodium	53,5% (92)	46,5% (80)
Leishmania	81,6% (31)	18,4% (7)	Leishmania	65,8% (25)	34,2% (13)
Chi-cuadrado de Pearson 1,282 Significación 0,258			Chi-cuadrado de Pearson 1,909 Significación 0,167		

<b>Presencia de anemia</b>			<b>Presencia de trombopenia</b>		
	SÍ	NO		SÍ	NO
Plasmodium	39,0% (10)	61,0% (162)	Plasmodium	76,7% (132)	23,3% (40)
Leishmania	84,2% (2)	15,8% (36)	Leishmania	78,9% (30)	21,1% (8)
Chi-cuadrado de Pearson 25,583 Significación 0,000			Chi-cuadrado de Pearson 0,086 Significación 0,770		

Atendiendo a las distribuciones anteriores y a los valores de significación de las pruebas Chi-cuadrado, se concluye que tan sólo 4 variables ofrecen diferencias intergrupales valorables para su inclusión en un análisis de regresión logística.

Estas variables son:

- Presencia de cefalea (más frecuente en el paludismo).
- Presencia de clínica digestiva (más frecuente en el paludismo).
- Presencia de leucopenia (más frecuente en leishmaniasis visceral).
- Presencia de anemia (más frecuente en leishmaniasis visceral).

Claramente la presencia de leucopenia es la variable con mayor poder discriminante entre los grupos de la variable dependiente. La presencia de anemia y de cefalea arroja buenos resultados de independencia intergrupar con valores de Chi-cuadrado significativos por debajo de 0,001. La presencia de clínica digestiva ofrece valores de clasificación sensiblemente peores constatables en un nivel de significación de Chi-cuadrado que se resiente siendo mayor de 0,001 y menor de 0,002.

### ***5.5.2. Detección de variables discriminantes en análisis bivariante (métricas)***

El siguiente paso es analizar el valor discriminante de las variables continuas o métricas. No se compara la distribución del número de casos (por la ausencia de categorías cerradas) sino el valor de la media y la desviación estándar para las variables propuestas en los grupos de la variable dependiente (Tipo de protozoo).

Las pruebas bilaterales de igualdad para las medias confirman el poder discriminante de la cifra de leucocitos, que relaciona con los valores anteriores de la “presencia de leucopenia” y la cifra de hemoglobina relacionada con la “presencia de anemia”. El “valor de volumen corpuscular medio” ofrece también medias significativamente distintas, susceptible de incluirse en el análisis de regresión logística. Del mismo modo que ocurre para las cifras de leucocitos y hemoglobina, los “días desde el regreso de la zona endémica” y “los días de clínica hasta el diagnóstico” ofrecen diferencias significativas y notables de sus medias lo que las presenta igualmente como variables con alto valor discriminante entre las categorías de la variable dependiente.



**Tabla 18. Comparativa de medias y desviación estándar para los grupos de la variable dependiente de los valores de las variables métricas incluidas en el estudio.**

	Plasmodium		Leishmania	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Cifra de leucocitos (/microL)	5396	1713	2958	774
Cifra de Hemoglobina (g/dL)	12,8	2,1	10,9	1,6
Cifra de plaquetas	111890	59426	122421	33367
Valor de Volumen corpuscular medio	84,2	8,0	78,4	5,2
Valor de Ancho de distribución eritrocitaria (%)	14,8	2,4	15,7	2,2
Días en España desde el regreso de África subsahariana	35	141	3013	3337
Días de duración de los síntomas	6	12	28	44

Por tanto, se seleccionan dos variables que replican información ya tratada y otras tres nuevas que se cree que pueden añadir buena información a los análisis de regresión logística:

- Cifra de leucocitos (/microL).
- Cifra de Hemoglobina (g/dL).
- Valor de Volumen corpuscular medio.
- Días en España desde el regreso de África subsahariana.
- Días de duración de los síntomas.

En cualquier caso los valores de leucocitos y hemoglobina como medida continua serán las variables incluidas en los análisis de regresión logística, como medidas

abiertas descartando en este punto la utilización de su medida discreta en “presencia de leucopenia” y “presencia de anemia”.

### **5.5.3. *Presentación del modelo de regresión logística.***

Finalmente, tras varias pruebas de comportamiento de modelos de regresión logística, se propone la selección de 5 variables, las cuales ofrecen estabilidad y altos grados de confianza en las pruebas de contraste. El resto han sido desechadas al no ofrecer mejoras de clasificación al modelo. En principio no existe un criterio fijo de evaluación del número de variables estadísticamente correcto, pero ha de tenerse en cuenta que una elevada disparidad y concurrencia de fenómenos explicativos generan modelos más inestables.

La selección final de variables fue la siguiente:

- Presencia de cefalea referida.
- Cifra de leucocitos (/microL).
- Cifra de hemoglobina (g/dL).
- Días en España desde el regreso de África subsahariana.
- Días de duración de los síntomas.

En la siguiente tabla, se observa el aporte de cada una de las variables al modelo en consonancia con las conclusiones extraídas del análisis univariante. Las puntuaciones de RAO indican lo que cada variable aporta individualmente a la regresión logística y el nivel de significación, como contraste estadístico justifica su inclusión en el análisis. Como se confirmaba anteriormente, los días en España desde el regreso de África subsahariana y el nivel de leucocitos son los mejores valores para discriminar entre ambas infecciones. Los niveles de hemoglobina y la incubación son buenas predictoras en un segundo nivel. La presencia de cefalea es la última variable en cuanto a su contribución en el modelo y puede decirse que

aporta un ajuste más refinado para la clasificación de casos conflictivos, con un nivel de significación muy correcto, lo que apoya enormemente su inclusión.

**Tabla 19. Aportes de las variables predictivas al modelo.**

	Puntuaciones de RAO	gl	Significación
Presencia de cefalea	16,254	1	0,000
Cifra de leucocitos (/microL)	54,265	1	0,000
Variables Cifra de Hemoglobina (g/dL)	25,593	1	0,000
Días en España desde el regreso de África subsahariana	83,252	1	0,000
Días de duración de los síntomas	26,878	1	0,000
<b>Estadísticos globales</b>	<b>116,175</b>	<b>5</b>	<b>0,000</b>

En la tabla siguiente, se puede observar el resultado de las pruebas ómnibus sobre los coeficientes del modelo. El valor de chi-cuadrado es siempre el mismo en la tabla al estimarse el modelo introduciendo todas las variables independientes a la vez. El valor de la significación es igual a cero ( $<0,01$ ) lo que indicaría que los coeficientes calculados ajustan bien las probabilidades, por lo que el modelo es pertinente. Los coeficientes son los valores que permiten los cálculos de las probabilidades y fundamentan el valor y expresión teórica del modelo (construyéndose con éstos la calculadora de probabilidad).

**Tabla 20. Pruebas ómnibus de los coeficientes**

	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>gl</b>	<b>Significación</b>
Paso	154,618	5	0,000
Bloque	154,618	5	0,000
Modelo	154,618	5	0,000

Por último, gracias a la validación de los controles estadísticos analizados se puede valorar de forma más sencilla y visual el ajuste real del modelo de predicción en esta tabla.

**Tabla 21. Matriz de clasificaciones del modelo de Regresión Logística.**

<b>Observado</b>		<b>Pronosticado</b>		
		Tipo de protozoo		Porcentaje correcto %
		Plasmodium	Leishmania	
Tipo de protozoo	Plasmodium	168	3	98,2
	Leishmania	5	32	86,5
<b>Porcentaje global</b>				<b>96,2</b>

El porcentaje de pronósticos correctos obtenidos por el análisis de regresión logística propuesto es de 96,2%. Más concretamente se constata un mejor ajuste del 98,2% de casos correctamente clasificados en los casos de paludismo, mientras que el porcentaje de clasificaciones correctas en los casos de Leishmaniasis visceral desciende al 86,5%.

El ajuste del modelo para la infección por paludismo puede considerarse perfecto. En los casos de leishmaniasis visceral, teniendo en cuenta el número de casos

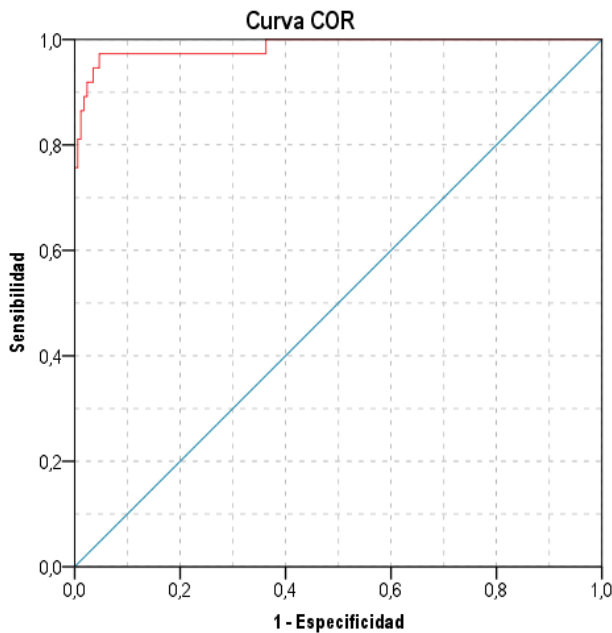
existente, un 86,5% de casos correctamente clasificados es muy satisfactorio. Por tanto, se puede hablar de un modelo de discriminación entre grupos altamente fiable, muy por encima de los valores con los que se suele trabajar en estadística habitualmente.

A este respecto la prueba de *Hosmer y Lemeshow* es confirmatoria de la validez de las predicciones. Este estadístico evalúa la calibración del modelo. El valor de  $p=1$  arrojaría una calibración perfecta, por lo que el valor de 0,947 habla de una muy buena calibración.

**Tabla 22. Prueba de Hosmer y Lemeshow.**

Chi-cuadrado	gl	p
2,794	8	0,947

**Figura 17. Curva ROC del modelo.**



Por último, la curva ROC evalúa la discriminación del modelo, siendo una extensión de la anterior matriz de clasificación. En este caso esta prueba de bondad de ajuste habla de la capacidad de discriminación en el análisis para todos los pares de casos en los que ocurre una u otra patología.

Una curva como la observada previamente indica una óptima capacidad de discriminación entre ambas infecciones en este modelo.

**Tabla 23. Área bajo la curva ROC.**

Área	Error estándar	Significación asintótica	95 % de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,986	0,010	0,000	0,966	1,000

En conclusión, el modelo de predicción clínica propuesto, permite discriminar de manera altamente efectiva entre casos de paludismo y leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos que acuden por fiebre a Urgencias en el área de Fuenlabrada.

Es importante destacar que este análisis se circunscribe a la prevalencia de una de las dos infecciones ya que no existen casos en los que no concorra una de las dos.

#### 5.5.4. *Calculadora de probabilidad*

El desarrollo de la calculadora de probabilidad resulta de la aplicación de la siguiente expresión del análisis de regresión:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,943 + 1,339 \cdot (\text{cefalea}) + (-0,001 \cdot (\text{leucocitos}) + (-0,097 \cdot (\text{Hb})) + 0,003 \cdot (\text{regreso}) + 0,021 \cdot (\text{sintomas}))}}$$

Presentando las variables el siguiente valor:

- Cefalea=1 si el caso refiere la presencia de cefalea durante la anamnesis.
- Cefalea=2 si el caso no refiere la presencia de cefalea.
- Leucocitos: cifra de leucocitos en hemograma realizado en Urgencias.
- Hb: Cifra de hemoglobina en el hemograma realizado en Urgencias.
- Regreso: Días de estancia en España desde el regreso de África subsahariana.
- Síntomas: Días de duración de los síntomas.

Todas aquellas probabilidades ( $P$ ) más cercanas a 0 serían atribuibles al paludismo y las cercanas a 1 a leishmaniasis visceral. Consecuentemente todas las probabilidades calculadas cercanas a regiones centrales como 0,5 corresponden a casos difícilmente clasificables.

La calculadora que se presenta ofrece probabilidades de presentar leishmaniasis visceral o no (que se traduce en presentar paludismo, ya que no existe población que no presente ninguna de ambas infecciones). Así, un caso con un valor logístico de 0,9 tiene una probabilidad del 90% de presentar leishmaniasis visceral y un 10% de paludismo. Todos los casos por encima de 0,5 son pronosticados como potenciales casos de leishmaniasis visceral, por debajo de 0,5 se pronostican como paludismo.

Un hipotético caso de 0,5 tiene la misma probabilidad de tener uno u otro evento.

La calculadora de probabilidad se encuentra en formato Excel.

### 5.5.5. Ejemplos de aplicación del modelo de predicción clínica

#### Caso 1. Caso atendido en Urgencias en septiembre de 2016.

Varón de 39 años, natural de Nigeria, reside en España desde hace 18 años, sólo ha regresado a su país una vez hace unos 5 años. Acude a Urgencias por fiebre de aproximadamente un mes de evolución, asociando mialgias sin artralgias y odinofagia. Niega cefalea. A su llegada a Urgencias se objetiva temperatura corporal de 38,4°C. Se realiza hemograma que muestra 2800 leucocitos, Hb: 9,9 g/dL y 125000 plaquetas.

**Figura 18. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 1.**

PROBABILIDAD CASO		0,99329749	0	PLASMODIUM
B	Valores variables		0,1	
1,339	Presencia de cefalea *	2,000	0,2	
-0,001	Cifra de leucocitos (/microL)	2800,000	0,3	
-0,097	Cifra de Hemoglobina (g/dl)	9,9	0,4	
0,003	Días en España desde el regreso	1825	0,5	
0,021	Días de duración de la clínica	30	0,6	
0,943	Constante		0,7	
*NO=2; SÍ=1. Estos son los valores que han de incluirse en estas variables en función de si presenta o no el evento			0,8	
			0,9	
			1	LEISHMANIA

El modelo interpreta con un 99% de probabilidad que el caso es una leishmaniasis visceral.

El caso fue diagnosticado finalmente de Leishmaniasis visceral.



Caso 2. Caso atendido en Urgencias en septiembre de 2017.

Mujer de 59 años, natural de Guinea Ecuatorial, reside en España desde 2003. Acude a Urgencias por fiebre de unos 4 días de evolución, asociando náuseas sin vómitos. Niega otros síntomas. Regresó de su país hace una semana donde permaneció un mes. Quimioprofilaxis incompleta.

A su llegada a Urgencias se objetiva temperatura corporal de 38,5°C

Se realiza hemograma que muestra 3970 leucocitos, Hb: 13,3 g/dL y 151000 plaquetas.

**Figura 19. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 2.**

PROBABILIDAD CASO		0,04399354	0	PLASMODIUM
B	<b>Valores variables</b>		0,1	
1,339	Presencia de cefalea *	2,000	0,2	
-0,001	Cifra de leucocitos (/microL)	3970,000	0,3	
-0,097	Cifra de Hemoglobina (g/dl)	13,3	0,4	
0,003	Días en España desde el regreso	7	0,5	
0,021	Días de duración de la clínica	4	0,6	
0,943	Constante		0,7	
*NO=2; Sí=1. Estos son los valores que han de incluirse en estas variables en función de si presenta o no el evento			0,8	
			0,9	
			1	LEISHMANIA

El modelo interpreta con una probabilidad de casi un 96% que se trata de paludismo.

El caso fue diagnosticado durante su ingreso de paludismo por gota gruesa y antigenemia positiva.

Caso 3.

Varón de 49 años, natural de Nigeria. Acaba de regresar de su país hace 6 días, donde permaneció durante una semana. Refiere haber realizado quimioprofilaxis antipalúdica pero de forma incompleta. Acude por fiebre de una semana de evolución (iniciada antes del viaje) asociando artromialgias. Niega otra clínica asociada.

En el hemograma realizado en Urgencias destaca Hb: 13 g/dL, 3000 leucocitos. 52.000 plaquetas.

**Figura 20. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 3.**

PROBABILIDAD CASO		<b>0,16238561</b>	<b>0</b>	PLASMODIUM
B	<b>Valores variables</b>		<b>0,1</b>	
1,339	Presencia de cefalea *	2,000	<b>0,2</b>	
-0,001	Cifra de leucocitos (/microL)	3000,000	<b>0,3</b>	
-0,097	Cifra de Hemoglobina (g/dl)	13	<b>0,4</b>	
0,003	Días en España desde el regreso	6	<b>0,5</b>	
0,021	Días de duración de la clínica	7	<b>0,6</b>	
0,943	Constante		<b>0,7</b>	
*NO=2; SÍ=1. Estos son los valores que han de incluirse en estas variables en función de si presenta o no el evento			<b>0,8</b>	
			<b>0,9</b>	
			<b>1</b>	LEISHMANIA

La calculadora interpreta con una probabilidad del 84% que el caso es un paludismo.

Realmente el caso presentaba ambas infecciones a la vez.

Tras la construcción de este primer modelo, se han eliminado las variables de tiempo (duración de los síntomas y tiempo de estancia en España desde última visita a África), construyéndose un segundo modelo de predicción clínica tomando 4 variables que ofrecen diferencias intergrupales valorables para su inclusión en un siguiente análisis de regresión logística, las cuales serían:

- Presencia de cefalea referida.
- Presencia de clínica digestiva referida.
- Cifra de leucocitos (/microL).
- Cifra de Hemoglobina (g/dL)

En la siguiente tabla, se aprecia el aporte de cada una de las variables al modelo. De nuevo, la cifra de leucocitos y de hemoglobina son los valores que mejor discriminan entre ambos grupos. La presencia de clínica digestiva ofrece un menor aporte, pero a pesar de su baja puntuación, se justificaría su inclusión gracias a su nivel de significación menor a 0,01 permitiendo la clasificación correcta de 2 casos más.

**Tabla 24. Aportes de las variables predictivas al modelo.**

		<b>Puntuaciones de RAO</b>	<b>gl</b>	<b>Significación</b>
Variables	Presencia de cefalea	14,593	1	0,000
	Presencia de clínica digestiva	9,387	1	0,002
	Cifra de leucocitos (/microL)	54,786	1	0,000
	Cifra de Hemoglobina (g/dL)	24,288	1	0,000
<b>Estadísticos globales</b>		<b>67,556</b>	<b>4</b>	<b>0,000</b>

En la tabla a continuación se observa otra vez el resultado de las pruebas ómnibus sobre los coeficientes del modelo, junto con un valor de la significación igual a cero ( $<0,01$ ) con lo que los coeficientes calculados ajustan bien las probabilidades, siendo el modelo pertinente.

**Tabla 25. Pruebas ómnibus de los coeficientes.**

	Chi-cuadrado	gl	Significación
Paso	103,485	4	0,000
Bloque	103,485	4	0,000
Modelo	103,485	4	0,000

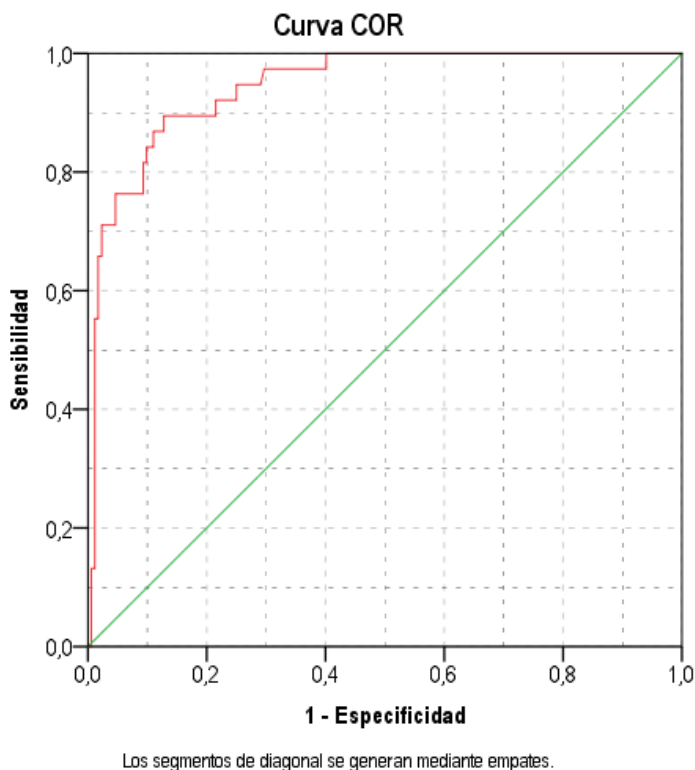
**Tabla 26. Matriz de clasificaciones del modelo de Regresión Logística.**

Observado		Pronosticado		
		Paludismo	Leishmaniasis visceral	Porcentaje correcto %
Infección	Paludismo	168	4	97,7
	Leishmaniasis visceral	11	27	71,1
<b>Porcentaje global</b>				<b>92,9</b>

El porcentaje de pronósticos correctos obtenidos por el análisis de regresión logística propuesto en este segundo modelo es de 92,9%. Constatándose un ajuste del 97,7% de casos correctamente clasificados en el grupo de paludismo, siendo mejor que el global. Por el contrario no es tan bueno en el grupo de leishmaniasis visceral, con un 71,1%. Aun así, el nivel de ajuste global es muy alto. En la prueba

*Hosmer y Lemeshow*, el valor de  $p=1$  arrojaría una calibración perfecta, por lo que el valor de 0,968 habla de una muy buena calibración.

**Figura 21. Curva ROC del modelo.**



La curva de la figura previa, indica una óptima capacidad de discriminación entre ambas enfermedades en este segundo modelo.

**Tabla 27. Área bajo la curva ROC.**

Área	Error estándar	Significación asintótica	95 % de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,945	0,017	0,000	0,910	0,979

### Calculadora de probabilidad

La calculadora de probabilidad resultante sigue el mismo funcionamiento que la previa.

Su desarrollo resulta de la aplicación de la siguiente expresión del análisis de regresión:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(6,916 + 1,177 \cdot (\text{cefalea}) + (-0,002 \cdot (\text{leucocitos})) + (-0,445 \cdot (\text{Hb})) + 0,750 \cdot (\text{digestiva}))}}$$

Presentando las variables el siguiente valor:

- Cefalea=1 si el caso refiere la presencia de cefalea durante la anamnesis
- Cefalea=2 si el caso no refiere la presencia de cefalea
- Leucocitos: cifra de leucocitos en hemograma realizado en Urgencias
- Hb: Cifra de hemoglobina en el hemograma realizado en Urgencias
- Digestiva=1 si el caso refiere la presencia de síntomas digestivos
- Digestiva=2 si el caso no refiere la presencia de síntomas digestivos.

Ejemplos de aplicación del modelo de predicción clínica

**Caso 1.**

**Caso atendido en Urgencias en septiembre de 2016**

Varón de 39 años, natural de Nigeria, reside en España desde hace 18 años, sólo ha regresado a su país una vez hace unos 5 años. Acude a Urgencias por fiebre de aproximadamente un mes de evolución, asociando mialgias sin artralgias y odinofagia. Niega otra sintomatología asociada. A su llegada a Urgencias se objetiva temperatura de 38,4°C.

Se realiza hemograma que muestra 2800 leucocitos, Hb: 9,9 g/dL y 125000 plaquetas.

**Figura 22. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 1.**

PROBABILIDAD CASO		0,86827129	0	PLASMODIUM
B	Valores variables		0,1	
1,177	Presencia de cefalea *	2,000	0,2	
0,750	Presencia de clínica digestiva*	2,000	0,3	
-0,002	Cifra de leucocitos (/microL)	2800	0,4	
-0,445	Cifra de Hemoglobina (g/dl)	9,9	0,5	
6,916	Constante		0,6	
*NO=2; SÍ=1. Estos son los valores que han de incluirse en estas variables en función de si presenta o no el evento			0,7	
			0,8	
			0,9	
			1	

Con casi un 87% de probabilidad el modelo interpreta que se trata de una leishmaniasis visceral. Siendo diagnosticado el caso de ésta durante el ingreso.

**Caso 2.****Caso atendido en Urgencias en septiembre de 2017**

Mujer de 59 años, natural de Guinea Ecuatorial, reside en España desde 2003. Acude a Urgencias por fiebre de unos 4 días de evolución, asociando náuseas sin vómitos. Niega otros síntomas. Regresó de su país hace una semana donde permaneció un mes. Quimioprofilaxis incompleta.

A su llegada a Urgencias se objetiva temperatura corporal de 38,5°C.

Se realiza hemograma que muestra 3970 leucocitos, Hb: 13,3 g/dL y 151000 plaquetas.

**Figura 23. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 2.**

PROBABILIDAD CASO		0,09551216	0	PLASMODIUM
B	Valores variables		0,1	
1,177	Presencia de cefalea *	2,000	0,2	
0,750	Presencia de clínica digestiva*	1,000	0,3	
-0,002	Cifra de leucocitos (/microL)	3970	0,4	
-0,445	Cifra de Hemoglobina (g/dl)	13,3	0,5	
6,916	Constante		0,6	
*NO=2; Sí=1. Estos son los valores que han de incluirse en estas variables en función de si presenta o no el evento			0,7	
			0,8	
			0,9	
			1	LEISHMANIA

Con casi un 90% de probabilidad el modelo interpreta que se trata de un caso de paludismo. Siendo diagnosticada la paciente posteriormente de éste durante el ingreso.



**Caso 3**

Varón de 49 años, natural de Nigeria. Acaba de regresar de su país hace 6 días, donde permaneció durante una semana. Refiere haber realizado quimioprofilaxis antipalúdica pero de forma incompleta. Acude por fiebre de una semana de evolución (iniciada antes del viaje) asociando artromialgias. Niega otra clínica asociada.

En el hemograma realizado en Urgencias destaca Hb: 13 g/dL, 3000 leucocitos. 52.000 plaquetas.

**Figura 24. Resultados de la calculadora de probabilidad para el caso 3.**

PROBABILIDAD CASO		0,54647409	0	PLASMODIUM
B	Valores variables		0,1	
1,177	Presencia de cefalea *	2,000	0,2	
0,750	Presencia de clínica digestiva*	2,000	0,3	
-0,002	Cifra de leucocitos (/microL)	3000	0,4	
-0,445	Cifra de Hemoglobina (g/dl)	13	0,5	
6,916	Constante		0,6	
*NO=2; SÍ=1. Estos son los valores que han de incluirse en estas variables en función de si presenta o no el evento			0,7	
			0,8	
			0,9	
			1	LEISHMANIA

La calculadora interpreta al caso como difícilmente clasificable dada probabilidad intermedia.

Realmente el caso presentaba ambas infecciones a la vez.



## **6. DISCUSIÓN**

### **6.1 INMIGRACIÓN Y SALUD EN EL ÁREA DE FUENLABRADA**

La población extranjera en el municipio de Fuenlabrada, no se corresponde con la de los extranjeros que consultan por patología en el Hospital, ya que entre los extranjeros residentes en el área de Fuenlabrada casi un 40% proceden de Marruecos y Rumanía [163], y el porcentaje de consulta de éstos no llega al 10% del total. Por el contrario, se constata un alto porcentaje (más del 60%) de consultas por parte de inmigrantes subsaharianos, los cuales suponen únicamente un 16% de la población extranjera registrada en el área. El diagnóstico más frecuente es el de paludismo, posiblemente por la frecuencia de viajes de esta población a sus lugares de origen. Estos datos son similares a los obtenidos por la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Universitario Ramón y Cajal, sobre enfermedades infecciosas importadas en VFRs, donde el mayor porcentaje también correspondía a inmigrantes subsaharianos [173], siendo igualmente, el paludismo el diagnóstico más frecuente.

La población de Europa del Este también viaja a sus países pero allí no suelen contraer patología por la que consulten posteriormente. Así mismo la población latinoamericana, debido muchas veces a la situación económica viaja con menos frecuencia a sus lugares de origen [174, 175].

Las patologías importadas suponen un alto porcentaje de estas consultas (se recuerda que son tanto a nivel de Consultas Externas como a través del Servicio

de Urgencias y con posterior ingreso hospitalario). Pero, se debe destacar el 32,5% de enfermedades de distribución cosmopolita (infección por VIH, tuberculosis y LUES), con un llamativo 14,1% (60) de nuevos diagnósticos de infección VIH en toda la población inmigrante analizada.

En España, aproximadamente un tercio de los nuevos diagnósticos de infección por VIH, tiene lugar en inmigrantes, constituyendo una población más vulnerable a las consecuencias negativas de la infección debido al contexto administrativo, económico, legal y sociocultural. Con frecuencia, el diagnóstico se realiza más tarde empeorando el pronóstico individual, facilitando así la epidemia en la población general. A pesar de las barreras que pudieran tener para acceder a los servicios sanitarios, la disponibilidad de tratamiento antirretroviral se ha producido en las mismas condiciones que la población nacional [176]. En 2014, se diagnosticaron de infección por VIH tardíamente un 54,1% de subsaharianos [176]. Por tanto, las políticas en salud pública deberían dirigirse tanto hacia al diagnóstico precoz como a prevenir la infección en este colectivo [176].

Efectuar el cribado universal de infección por VIH en la población subsahariana en España, podría justificarse tras observar los datos recogidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Universitario Ramón y Cajal entre 1996 y 2010. Se recogieron datos de unos 704 inmigrantes subsaharianos que se encontraban asintomáticos que habían acudido para realizar un examen de salud. Se diagnosticaron de infección por el VIH un 3,8%. Un cribado universal a esta población procedente de una zona de alto riesgo, supondría reducir la proporción de diagnósticos tardíos, con una mejora en la morbimortalidad relacionada con la infección por VIH [177].

Hay que tener en cuenta un aspecto clave en la población inmigrante como es el condicionante social y cultural en la comprensión y control de la infección. Es

necesario la prevención para evitar nuevos casos, promocionar el diagnóstico y proporcionar una atención sanitaria adecuada a los pacientes [176].

Fuenlabrada es un área donde la implantación de estrategias de diagnóstico precoz de patología tanto importada como de distribución cosmopolita podría ser eficaz como medida de salud pública.

## **6.2 SERIE DE CASOS DE PALUDISMO EN 10 AÑOS DE FUNCIONAMIENTO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA**

El hallazgo más destacable es la elevada tasa de incidencia de paludismo en el área de Fuenlabrada (11,9 casos/100.000 habitantes en 2013). Más alta que la existente en la Comunidad de Madrid y en España. Se ha observado que la mayoría de los casos de paludismo tienen lugar en inmigrantes procedentes de África Subsahariana, con un alto porcentaje de VFR. Éstos, normalmente solicitan atención médica en un breve periodo de tiempo tras el inicio de los síntomas y no suelen realizar una correcta quimioprofilaxis. Un porcentaje significativo de casos corresponde a casos con infección por VIH y gestantes, grupos de riesgo para padecer un episodio de malaria grave.

En el cálculo de la tasa de incidencia, se ha excluido a los casos de paludismo en inmigrantes con estancia inferior a un año en España. En ocasiones, éstos, siguen rutas migratorias hacia otros países europeos, pasando un corto periodo de tiempo en España en ocasiones visitando a amigos o parientes, antes de continuar viaje hacia otros países europeos. Es en ese momento cuando presentan síntomas de la infección (en la mayoría de las ocasiones fiebre) y acuden al hospital. Al analizar las historias clínicas de estos casos, se observa que presentan un único episodio

en la historia clínica electrónica que corresponde al ingreso hospitalario por paludismo, sin seguimiento posterior ni más consultas hospitalarias.

A pesar de esto, al tratarse de casos de paludismo son notificados igualmente, por lo que se incluyen en el cómputo global a la hora de realizar el cálculo de las tasas de incidencia en los informes EDO. De ahí la diferencia entre la cifra presentada en este estudio y la publicada en el informe de Morbilidad por Enfermedades de Declaración Obligatoria publicado en 2013 [33].

Por otra parte, puede que en el área de Fuenlabrada, exista un “exceso de diagnóstico” de la enfermedad ya que, la población subsahariana es muy numerosa y el paludismo un diagnóstico frecuente. De hecho, en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Fuenlabrada, es posible realizar el diagnóstico de paludismo con una alta probabilidad, ante un caso con sintomatología compatible que proceda de zona endémica, a través de la determinación de antígenos panmaláricos. En muchas ocasiones, no se tiene en cuenta cuando ha regresado el caso a España desde zona endémica (ya que éste y otros detalles referentes al viaje son ocultados, sobre todo por inmigrantes “indocumentados”). Este “sobrediagnóstico” puede no ocurrir en otras áreas debido a la ausencia de sospecha o de técnicas diagnósticas disponibles.

En la Comunidad de Madrid, la población procedente de África subsahariana se encuentra principalmente distribuida en la capital y en el anillo sur. En el municipio de Fuenlabrada aproximadamente un 55,5% de los inmigrantes subsaharianos proceden de Nigeria y un 27,7% de Guinea Ecuatorial. En el resto de la Comunidad de Madrid, un 29,8% procede de Nigeria y un 19,4% de Guinea Ecuatorial [146]. Así, la población del área de Fuenlabrada presenta una distribución especial, diferente a la de otras áreas sanitarias en España.

Similar situación se observa en Leganés [178], otro municipio en el anillo sur de la comunidad de Madrid, donde la tasa de incidencia aproximada de paludismo fue de aproximadamente un 8% en 2008 (15 casos, 184,209 habitantes), la cual, aunque es más baja que la registrada en el área de Fuenlabrada, es igualmente elevada, en comparación con la de la Comunidad o la del territorio nacional.

La mayoría de los casos en el área de Fuenlabrada, son producidos por *Plasmodium falciparum*, el cual es la especie más frecuente en Nigeria y Guinea Ecuatorial, nacionalidades mayoritarias en la serie. Este hecho también es observado en otras series de casos de paludismo importado en Europa [18, 20, 67, 179, 180] y España [22-24, 66, 178, 181, 182]. Sin embargo, en países como Reino Unido o Australia, *Plasmodium vivax* es la especie más prevalente. En estas zonas existe una importante población procedente de Asia (más concretamente sudeste asiático e India); de ahí este hallazgo [13].

Destacar el elevado porcentaje de VFR (casi un 86%), al igual que en varios estudios de malaria importada en España [13, 22-24, 66, 178, 181]. Dentro de este grupo, señalar a la población VFR-viajera, los cuales al no haber nacido en un área endémica no poseen la semi-inmunidad natural frente al paludismo [18, 24], presentando con más frecuencia episodios graves de paludismo. Esto se ha observado en la serie de casos realizada en el municipio de Móstoles [182], también en el anillo sur de la Comunidad de Madrid. Los casos en VFR-viajeros presentaban más complicaciones analíticas en comparación con el grupo de inmigrantes de edad pediátrica recién llegados.

En la serie, solamente, se presenta un caso en un turista español. La ausencia de casos en este grupo, también se ha visto en otras series de paludismo realizadas en el sur de la Comunidad de Madrid [178, 182]. Este hecho podría deberse a la situación económica, ya que esta área de la comunidad está compuesta

principalmente por clase media-trabajadora, que no suele realizar viajes a zonas tropicales.

Una de las medidas de tiempo estudiadas es la mediana de duración de síntomas. En esta serie fue de 4 días (IQR: 2,5-7). Esta “breve” duración de la clínica, se podría explicar por el posible reconocimiento de la enfermedad por parte de los casos [183]. En muchas ocasiones, han sufrido paludismo con anterioridad, por lo que ya reconocen los síntomas. Ante esto, una vez han regresado a España y tras la aparición de fiebre (lo más frecuente) solicitan asistencia médica. En algunas ocasiones, los casos ya han presentado fiebre mientras se encontraban en zona endémica, iniciando allí tratamiento antipalúdico (aunque muchas veces no de forma correcta, por desconocimiento o por no poder financiarlo de forma completa). Este dato es muy similar al publicado en otras series de casos importados, realizadas en el sur de la Comunidad de Madrid, donde la media de duración de síntomas fue de 4,5 días en la serie del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés [178] y de 4 días en la de casos pediátricos del Hospital Universitario de Móstoles [182]. Por el contrario en una serie realizada en la ciudad de Murcia (España), el tiempo fue mayor, con una media de 7 días (rango de 1 a 30) [181].

En la población ecuatoguineana la mediana fue de 3 días, más baja en comparación con los 5 días de la población nigeriana. Al analizar este dato la diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0,016$ )  $OR=2,15$  IC 95% 1,15-4,02. La cual, podría deberse a que los primeros conocen el idioma, no presentando la barrera lingüística que sí tienen poseen los otros que hablan en inglés.

Existe un alto porcentaje de ingresos (95,1%), debido a la práctica común de hospitalizar a todo caso de paludismo para comprobar la evolución con el



tratamiento, vigilar alteraciones analíticas (por ejemplo, la existencia de anemia severa que requiera transfusión de hemáties) y realizar seguimiento con gota gruesa de control diaria. Por el contrario en una serie de casos importados en Barcelona [24], sólo ingresan un 14% de éstos ya que al disponer de una unidad de medicina tropical muchos casos son tratados de forma ambulatoria.

Un hallazgo característico y bien conocido en otras series de paludismo importado, es el infrecuente uso de quimioprofilaxis. Solamente un 4% de los casos la realizó de forma correcta, un dato similar al 3-15% observado en otras series [13, 24, 181, 184]. La principal razón que podría explicar este escaso porcentaje, es el desconocimiento de la necesidad de realizar profilaxis frente al paludismo [185, 186] o confundirla con la vacunación de fiebre amarilla. En ocasiones debido a la barrera idiomática y cultural, los inmigrantes no solicitan consejo antes del viaje ni en el Hospital, ni en sus Centros de Atención Primaria ni incluso en las ONGs. En otras, los inmigrantes indocumentados no tienen acceso a centros de vacunación internacional para conseguir quimioprofilaxis. Y en ocasiones, es la situación socioeconómica la que no les permite conseguir ésta [185, 186]. Un porcentaje destacable de casos podría evitarse con una correcta profilaxis antipalúdica [186]. Al examinar los casos en VFR-viajeros, se observa que el porcentaje de quimioprofilaxis en éstos aumenta hasta el 16,7%, frente al 2,8% de los VFR-inmigrantes ( $p=0,27$ ), no existiendo diferencias estadísticamente significativas. En la serie realizada en la ciudad de Murcia, únicamente habían realizado profilaxis (aunque ninguno completó la pauta de duración correcta) casos menores de 8 años [181]. Una de las razones que podría explicar esto sería que, al acudir los hijos de inmigrantes a los centros de Atención Primaria, para realizar las revisiones periódicas de la edad pediátrica, los facultativos ante un hijo de inmigrante preguntasen sobre los viajes a realizar por la familia, proporcionando así algún tipo de consejo, tales como la toma de

quimioprofilaxis, medidas de higiene o recomendaciones dietéticas sobre el consumo de productos en el área. Estas medidas pueden ser aplicadas en la población infantil por sus progenitores, pero no por ellos, ya que éstos presentan una baja percepción del riesgo de adquirir enfermedades en el país, ya que han nacido allí.

Contrariamente a esta hipótesis, en un estudio realizado en España a partir de la muestra de menores de la Encuesta de Salud Catalana del año 2006, se observó que los hijos de padres inmigrantes tienen una menor probabilidad de visitar al especialista, con una mayor frecuentación de los servicios de urgencias y de ingresos hospitalarios. Esto último se utilizaría como puerta de entrada al sistema y así generar posteriores revisiones, mientras que en el caso de las consultas al especialista, las barreras o dificultades de acceso podrían ser más elevadas por la propia condición de inmigrantes de los padres [187]. En otro estudio a nivel europeo los datos mostraron que era menos probable que los niños, hijos de inmigrantes nacidos donde residen sus progenitores (VFR-viajeros) recibieran consejo previaje en comparación con los adultos [188].

En el Hospital Universitario de Fuenlabrada, después de la experiencia de un amplio número de casos, en muchas ocasiones se opta por añadir el consejo previaje por escrito en el alta hospitalaria (tras un ingreso por paludismo). Proporcionando la dirección del centro de Vacunación Internacional o incluso las recetas de la quimioprofilaxis para el siguiente viaje a realizar y las indicaciones sobre su posología. Esto puede ser una forma de incrementar su utilización y que ésta sea correcta.

### **6.2.1. *Paludismo y gestación***

Como se ha dicho con anterioridad, el paludismo está asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad materna, fetal y perinatal. Existiendo un mayor

riesgo de anemia grave, muerte materna, aborto, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal [189].

Las características de los casos en gestantes, son similares a una serie previa [189], mujeres jóvenes y multíparas. Todos los casos era debidos a *P. falciparum* y en VFR-inmigrantes, excepto un caso inmigrante (perdido).

En los casos en gestantes con infección VIH y en el caso con anemia severa, se objetivaron pesos inferiores a 3 kg en los recién nacidos. Esta asociación entre anemia severa y complicaciones perinatales (bajo peso al nacer) ya fue observada en otra serie [190], al igual que la presencia de anemia más severa y recién nacidos con bajo peso al nacer [191] en gestantes con coinfección VIH-paludismo.

Dos de los casos en gestantes a pesar de encontrarse asintomáticas, presentaban anemia moderada y parasitemia <1%; similar a lo hallado en un estudio en gestantes con paludismo en Mozambique, donde se observó que la anemia era el único signo asociado a parasitemias submicroscópicas [191]. Destacar ambos casos, por la posible existencia de “parasitemia placentaria”, ésta se asocia con inflamación de la placenta, fibrosis y posterior disfunción placentaria, aumentado la mortalidad materna y fetal [192]. Además, se observa que la gran mayoría de gestantes que presentan malaria placentaria, no presentan sintomatología obvia de paludismo durante la gestación [193]. Los dos casos no presentaron ni complicaciones durante el parto, ni bajo peso al nacer ninguno de los dos recién nacidos. Aun así, no se realizó estudio histológico de la placenta para descartar la presencia de plasmodios.

No existen casos de paludismo en primíparas, por lo que no se puede observar si realmente existe mayor riesgo en éstas, de presentar retraso de crecimiento uterino o bajo peso al nacer. Por otro lado, no parece que exista relación entre el trimestre

de gestación durante el cual se presenta la infección y el bajo peso al nacer u otras complicaciones maternas [74].

Destacar que ninguno de estos casos había realizado quimioprofilaxis antes del viaje, al igual que en otra serie de malaria importada en gestantes [76], donde el porcentaje sin quimioprofilaxis ascendía al 86,7%. Esto puede explicarse a través de diferentes hipótesis: algunas gestantes desconocen el embarazo, o piensan que exista un posible riesgo sobre el feto, decidiendo no tomarla.

No existen muchas series previas sobre malaria importada en gestantes; pero dado el alto riesgo de complicaciones materno-fetales y la gran frecuencia de anemia en estos casos; podría recomendarse la realización de test de embarazo en todo caso de paludismo en mujeres en edad gestacional así como descartar el paludismo (utilizando incluso técnicas de amplificación genómica si las técnicas microscópicas son negativas), en toda mujer gestante, procedente de zona endémica, aunque se encuentre asintomática y sobre todo si presenta anemia.

### ***6.2.2. Paludismo e infección por VIH***

Malaria y VIH/SIDA son, entre las infecciones que afectan a la población humana, las que más vidas se cobran. El U.S CDC considera al paludismo una infección oportunista en pacientes con infección por VIH en áreas donde exista superposición geográfica [80]. La infección por VIH incrementa la frecuencia y la gravedad de los episodios clínicos de malaria en zonas endémicas, mientras que el paludismo está asociado con incrementos de la carga viral en sangre [82].

Hay que tener en cuenta que pueden existir síntomas superponibles entre el paludismo, la infección aguda por VIH y otras infecciones oportunistas relacionadas con la infección por VIH, siendo el síntoma cardinal en todas ellas la fiebre [194].

Siguiendo las recomendaciones del CDC, la detección de la infección por VIH se debería realizar de forma rutinaria en todos los pacientes de entre 13-64 años. Y también a menos que la prevalencia de la infección por VIH sin diagnosticar haya sido documentada en <0,1% en el área [195].

En relación con el importante número de casos de infección por VIH (8,9%) en la serie; aunque esta cifra es elevada, podría serlo más si se hubiera realizado el test diagnóstico en todos los casos, dada la elevada prevalencia de infección por VIH en el área subsahariana y la gran población procedente de esta zona que reside en el municipio de Fuenlabrada. Por ello, sería obligatorio realizar el screening de VIH en todos los casos, como una medida de salud pública.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos en el test diagnóstico de VIH en pacientes con paludismo (en la serie 3 casos) [85].

Es importante destacar que ninguno de los casos había completado correctamente la quimioprofilaxis. En una serie francesa sobre malaria importada, que describe 190 casos de paludismo importado en pacientes VIH, el 10,5% la había realizado correctamente [196]. En una serie realizada en el Hospital Carlos III de Madrid [197] de 32 casos con coinfección VIH-paludismo, solamente dos habían realizado quimioprofilaxis de forma correcta. Como en la serie analizada, todos eran casos semi-inmunes.

Se ha observado que, en el caso de paludismo importado, existe más riesgo de malaria severa, casi exclusivamente en aquellos casos con infección VIH y  $CD4 < 350/mm^3$  [196]. La mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico en la serie fue de  $306/mm^3$ ; similar a la de la serie francesa, con una mediana de CD4 al diagnóstico de  $299/mm^3$ .

### **6.3 SERIE DE CASOS DE PALUDISMO EN INMIGRANTES SUBSAHARIANOS**

La tasa de incidencia de paludismo entre los inmigrantes subsaharianos que residen en el área es muy elevada (456,9 casos/100.000 habitantes en el año 2014). No se han encontrado series previas donde se calcule la tasa de incidencia de paludismo importado en la población subsahariana residente en un determinado municipio en España, con lo cual no se puede comparar este dato.

Uno de los hallazgos a destacar es la diferencia existente entre las tasas de incidencia anuales. En el año 2014 además de la mayor tasa de incidencia, se diagnosticó el mayor número de casos de paludismo en el área (26 casos), siendo diagnosticados 166 casos en la Comunidad de Madrid en esa fecha [34]. Dicho año ocurrió la conocida como “crisis del Ébola”. El mayor brote epidémico de este virus ocurrido hasta la fecha, tuvo lugar en Guinea Conakry, Sierra Leona y Liberia, extendiéndose a otros países como Senegal, Mali y Nigeria (concretamente a la capital, Lagos, de donde procede gran parte de la población nigeriana residente en el municipio de Fuenlabrada). En esos países la transmisión de paludismo ocurre todo el año, existiendo un aumento significativo del número de casos y fallecimientos en la época de lluvia (mayo-octubre). Durante ese año se diagnosticaron 10 casos de paludismo procedentes de Nigeria, observándose también durante el verano (julio-agosto-septiembre) el mayor número de diagnósticos con 14 casos.

No existe ninguna teoría confirmada pero probablemente, dado que la presentación clínica de ambas infecciones es similar (fiebre, cefalea, malestar general, astenia) [198], muchos inmigrantes del África occidental tras el viaje a zona endémica consultaran en Urgencias ante la aparición de fiebre, malestar general o clínica gastrointestinal. O bien, y dada la alarma social existente en

nuestro país, ante un individuo procedente de África Occidental, que acude a Urgencias con fiebre, independientemente de si ha viajado recientemente o no, se realizasen diversas pruebas diagnósticas para descartar paludismo como primera posibilidad. 15 casos procedían de Guinea Ecuatorial, país que no presentó casos de Ébola.

Existe una variación estacional, con un mayor número de casos tras el periodo de vacaciones; diagnosticados entre junio y septiembre, siendo septiembre el mes con el mayor número de diagnósticos (23), misma característica que en otra serie de la Comunidad de Madrid [178]. La mayoría de VFR (tanto inmigrantes como viajeros) regresan a sus países de origen durante los meses de verano en el hemisferio norte, lo que coincide con la temporada de lluvias en África subsahariana, y con la máxima incidencia de paludismo [18, 199]. Por otro lado si los inmigrantes llegan a España con síntomas tras la época de lluvias, probablemente la posibilidad de paludismo sea mayor y ante la presencia de síntomas soliciten asistencia sanitaria.

Como en otras series y en los registros de enfermedades de declaración obligatoria [30, 31], la gran mayoría de los casos son varones, con un porcentaje muy similar a otras series de paludismo importado en la Comunidad de Madrid .

Por el contrario en una serie de casos importados en el municipio de Alcalá de Henares existía la misma proporción de casos en ambos sexos [200], y en otra en el municipio de Leganés existían más casos en mujeres [178]. La edad media fue similar a la de éstas (menos de 35 años).

Respecto a la nacionalidad de los casos, más de la mitad eran originarios de lo que se conoce como África Occidental (“West Africa”). Más del 50% procedía de Nigeria, Guinea Conakry, Mali y Costa de Marfil; al igual que lo observado en los registros de *TropNetEurop* (European Network on Imported Infectious

Disease Surveillance) donde hasta un 68,2% de los casos de paludismo era originario de esta zona [179].

El otro gran porcentaje, un 46,9%, procedía de Guinea Ecuatorial (antigua colonia española), país localizado en el África central. Esta distribución es similar a la encontrada en una serie de casos realizada en la ciudad francesa de Burdeos, donde el gran porcentaje de casos importados proceden de África Occidental y Central [60].

La justificación a estos hallazgos se hace al analizar las rutas migratorias desde África hacia Europa. Los inmigrantes subsaharianos desde África Occidental siguen rutas migratorias hacia las islas Canarias [201] o hacia Marruecos, cruzando el estrecho de Gibraltar, llegando a España. La ruta del Mediterráneo Oriental (desde Libia hacia Italia), es seguida principalmente por inmigrantes procedentes del este de África (Eritrea, Somalia, Etiopía...) [202, 203] lo que justificaría la ausencia de casos procedentes de estos países, en la serie.

Por otro lado estas rutas justificarían el alto porcentaje de *P. falciparum* en la serie (especie predominante en la zona occidental de África) y los pocos casos de *P. vivax* (especie predominante en el cuerno de África). Por ejemplo, en Suecia durante 2014 se observó un llamativo aumento de casos de paludismo importado por *P. vivax*, tratándose de casos en inmigrantes procedentes de Eritrea [204].

El otro gran porcentaje de casos procede de Guinea Ecuatorial. Ésta obtuvo la independencia de España en 1968, pero aún existe relación con la excolonia. El tránsito entre inmigrantes ocurre de forma bidireccional. Muchos VFR-inmigrantes vuelven a visitar a sus familias y muchos ecuatoguineanos vienen de vacaciones a España. De hecho, en la serie, existen 10 casos de paludismo en menores de 15 años ecuatoguineanos, que se encontraban de viaje en Fuenlabrada visitando a sus familiares.



En relación a esto, también existen diferencias en la forma de viajar a España. Los ecuatoguineanos presentan mayores posibilidades de viajar en condiciones legales y estables económicamente [24]. Suelen trasladarse en avión (existe conexión directa de la aerolínea Iberia entre Madrid y Malabo, la capital), atraídos por familiares que ya residen en el área [162], mientras que los procedentes del West África lo hacen con más frecuencia de forma irregular, siguiendo esas rutas migratorias a lo largo del continente [144, 201].

Se debe mencionar la existencia de un caso de origen desconocido, pudiendo considerarse como caso críptico, ya que aseguraba no haber viajado a su país de origen tras haber sufrido un episodio previo de paludismo (acudió a revisión donde la gota gruesa de control fue negativa). El diagnóstico se realizó por amplificación genómica. No queda muy claro si realmente, el caso viajó con anterioridad, ya que lo negó en varias ocasiones a diferentes facultativos. Si existiera un nuevo caso de estas características debería estudiarse la existencia de casos en su entorno (dada la situación de España de “anofelismo sin paludismo”) y comprobar mediante genotipado, si es posible, si la especie encontrada en los casos es idéntica, como se realizó en el caso autóctono por *P. vivax* ocurrido en la Comunidad de Navarra en 2014 [30]. Es muy poco probable que se trate de un falso positivo en las técnicas de diagnóstico, ya que el diagnóstico es por amplificación genómica y presentaba fiebre junto con trombopenia, no justificable esto por otra patología tratándose de un inmigrante originario de un área endémica [205].

Como en la mayoría de estudios series previas, la especie predominante es el *P. falciparum*. Destacar la presencia de cinco casos con infección por *P. ovale*. Estos presentaban una mediana de tiempo desde la salida de zona endémica de 120 días (IQR 11,5-1.095), al igual que en otra serie de casos de paludismo por *P. ovale*

en Madrid, donde el tiempo que transcurre desde la salida de zona endémica hasta la aparición de síntomas fue superior a 2 meses en un 75% de los casos [206].

La mediana de estancia en zona endémica fue de unos 2 meses, superior a otra serie de la Comunidad de Madrid que fue de 28 días [66]. Probablemente al incluir en el cálculo a inmigrantes (recién llegados de zona endémica cuyo tiempo de estancia ha sido toda su vida) este valor sea más elevado. Al tomar la estancia de casos clasificados como VFR esta cifra se aproxima más a lo observado en la serie citada, con una mediana de 30 días.

La mediana de duración de los síntomas, es inferior a la vista en otras series [24, 181], siendo muy similar a la encontrada en la serie de paludismo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias en Alcalá de Henares, también en la Comunidad de Madrid, donde fue de 3 días [200], y en la serie de la ciudad de Burdeos [60].

Respecto a la clínica, el síntoma principal fue la fiebre, seguida de cefalea como en el registro europeo [179]. La sintomatología digestiva, se encontró en un porcentaje superior al de otras series de casos importados [66, 178, 179, 181]. Destacar los síntomas respiratorios (tos, disnea), ya que no se suelen asociar inicialmente con paludismo. En una revisión se constató que la clínica de tos seca puede estar presente en un 20-50 % de pacientes con malaria. Realmente en esta serie donde el gran porcentaje son casos de paludismo no complicado, se sugiere que la taquipnea podría relacionarse con la anemia presente o la fiebre elevada, aunque en un estudio se ha demostrado obstrucción de pequeña vía respiratoria y disminución de la capacidad de difusión en paludismo no complicado [207]. La existencia de sintomatología digestiva o respiratoria que puede hacer pensar en otras enfermedades importadas (fiebre tifoidea) o incluso frente a infecciones por virus respiratorios (gripe), debe alertar sobre la variabilidad clínica del paludismo

importado en inmigrantes [188] y tener sospecha de enfermedad ante el antecedente de viaje a zona endémica, aunque la fiebre (síntoma típico) esté ausente, ya que no existen hallazgos clínicos lo suficientemente sensibles y específicos para predecir la enfermedad [208]. En referencia a esto, se realizó un estudio (que incluyó tanto niños como adultos) en las montañas de Kenia en una zona endémica de muy baja incidencia, donde se observó que la presencia de fiebre tenía una sensibilidad del 78% y especificidad de sólo el 44% en el diagnóstico de paludismo en mayores de 5 años, concluyéndose que únicamente la existencia de fiebre ( $T > 37.5^{\circ} \text{C}$ ) no era adecuada para el screening de enfermedad en individuos adultos. Pero la combinación de fiebre y cefalea elevaba la sensibilidad hasta el 96,8% [209].

La alteración hematológica más común fue la plaquetopenia con un porcentaje mayor a lo observado en otras series de la Comunidad de Madrid [66, 178, 200]. Por el contrario la anemia, presente en más de un 50% de casos en las anteriores [178, 200], fue inferior, pero similar al porcentaje de la serie publicada en el Hospital Carlos III de Madrid [66] donde el porcentaje de casos con leucopenia también fue similar.

A pesar de que la anemia en el paludismo tiene en gran parte un origen hemolítico no se ha observado una elevación llamativa de la cifra de bilirrubina ni de la LDH, pudiendo justificarse esto en la serie ya que no existe un gran porcentaje (menos del 50%) de casos con anemia, o que ésta tenga otro origen, como por ejemplo carencial.

Los triglicéridos presentaron una mediana de 198 mg/dL. En estudios previos, se ha sugerido que la hipertrigliceridemia puede considerarse como un marcador de paludismo grave [210, 211], observándose que en casos severos los niveles son superiores a los casos no complicados [212]. Sólo en uno de los casos de

paludismo grave se determinó el nivel de triglicéridos siendo este inferior a 150 mg/dL.

Respecto al metabolismo del hierro en relación con el paludismo se ha observado que éste es esencial en la supervivencia del plasmodio. Existe la hipótesis de que la anemia ferropénica o sólo la presencia de ferropenia, confiere protección frente al paludismo, ya que al reducirse la tasa de eritrocitosis, aumenta la síntesis de hematíes deficientes en hierro lo que puede alterar el estadio eritrocitario, interfiriendo en la parasitación por *P. falciparum*. Por el contrario la estimulación de la eritropoyesis mediante los suplementos de hierro y el consiguiente reemplazo de hematíes microcíticos por otros más jóvenes con altos niveles de hierro puede incrementar el riesgo individual de infección por *P. falciparum* [213].

En la serie no se ha determinado la cifra de hierro, pero sí el nivel de ferritina el cual se muestra elevada, pudiendo interpretarse como un reactante de fase aguda en el contexto de infección. No siendo, por ello, un marcador fiable del estado del hierro en el organismo si existe infección activa. En una situación estable, sin inflamación o infección, un nivel bajo de ferritina sérica sí es indicador de déficit [213].

Existen pocas publicaciones sobre la cifra de ferritina en la población subsahariana. Se ha encontrado un artículo del año 1983 en Nigeria que muestra que los valores en población sana son más bajos que en otras partes del mundo. La media de la cifra de ferritina fue de 72,4 ng/mL en varones y de 34,3 ng/mL en mujeres en una muestra de 93 hombres y 27 mujeres [214]. Otro estudio realizado en Italia, en mujeres inmigrantes, se observó que las procedentes de África, presentaban más riesgo de anemia y de ferropenia que el resto. Con una cifra media de hemoglobina de 12 g/dL y de ferritina de 32 ng/mL [215].

Se puede concluir que la ferritina elevada en la serie actúa como un reactante de fase aguda más, existiendo posiblemente déficit de hierro en la población (sobre todo en mujeres). Sería interesante realizar un estudio del metabolismo férrico en las revisiones de los casos unos meses después de sufrir el episodio de paludismo, añadiendo suplementos si fuera preciso y pudiendo recomendar la suspensión de éstos si el inmigrante va a realizar un viaje a zona endémica dado que podría existir aumento individual del riesgo de enfermedad.

### ***6.3.1. Malaria con ingreso en UCI***

El porcentaje de casos de malaria grave oscila entre un 3,6% y un 23%, en diferentes series tanto españolas como europeas [22, 66, 178, 179, 181]. Existiendo una frecuencia media del 10% [216] en series de paludismo importado en España.

En una serie con 20 casos de paludismo grave realizada en el Hospital Clínic de Barcelona, ningún caso había realizado profilaxis, existiendo una tasa de fallecimiento del 25% [217]. Ninguno de estos casos era inmigrante, siendo considerados todos como no inmunes. Estos datos son similares a los de una serie en Portugal [218] en la que el 20,7% de los casos precisó ingreso en UCI con una tasa de fallecimiento del 15,2% (ningún inmigrante). En una serie austriaca dicha tasa fue del 4% [219].

En una revisión de la literatura existente sobre casos de paludismo importado en adultos que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos; la tasa de letalidad fue del 9% [68]. En la revisión previa, tras el análisis de 13 estudios (la mayoría europeos; con un total de 1.001 casos), se extrajeron algunas conclusiones [68].

Una de las más importantes es que, un alto porcentaje de parasitación (>5%) (criterio de la OMS de malaria grave en zonas endémicas [220]), se observó en menos de la mitad de los casos (un 44%).

En la serie que se presenta, en los casos con paludismo grave existe un bajo índice de parasitación al diagnóstico (mediana de 0,9%). Por el contrario, en una serie francesa de 400 casos graves, la mediana de parasitación observada fue de 7% [221] y en la serie del Hospital Clínic de 5,9% [217].

Destacar que el impacto de la parasitemia sobre el pronóstico en los casos severos de paludismo varía con múltiples factores; tales como el área geográfica, la etnia, la inmunidad y la exposición previa frente a antipalúdicos. Además, el índice de parasitación refleja “la carga” de parásitos circulantes, pero no el porcentaje de éstos secuestrados en la microvasculatura [68, 221]. Es llamativo el hecho de que hasta 19 casos del total (10,6%) con índice de parasitación por encima del 4% no ingresaran en la UCI, destacando dos con parasitemias del 20%. Por lo que parece que en casos semiinmunes el índice de parasitación solo, no es un factor de gravedad.

Realmente, no existe un punto de corte estandarizado de parasitemia que defina la malaria grave. En un estudio en Tailandia, realizado en una zona de baja transmisión y con un carácter estacional, se observó que un índice de parasitación de 0,5% era el punto óptimo para definir los casos de paludismo grave, presentado una alta sensibilidad (S 85,1%) con una especificidad del 62% y una precisión del 73,2%. Se sugiere que este índice pueda ser útil para el manejo de paludismo en zonas hipoendémicas o con baja transmisión [222]. En otro estudio tailandés de casos de paludismo por *P. falciparum* se encontró que el índice de parasitación era significativamente más bajo entre los casos que fallecían respecto a los que

sobrevivían, lo que sugiere que pueda existir una relación entre un bajo índice de parasitación y la posibilidad de fallecer [223].

Con todo lo descrito anteriormente, respecto al índice de parasitación, lo que parece es que se ha analizado un número muy pequeño de casos en comparación con series previas y sobre todo que dos presentaban parasitación inferior a un 1%.

El caso con mayor parasitación, de los que ingresaron en la UCI (excluyendo a los pediátricos) era un varón con un reciente diagnóstico de VIH, con una situación de inmunosupresión muy grave. Lo cual, se ha observado en niños con infección por VIH, donde existe una relación entre el grado de inmunosupresión y el índice de parasitación [84]. Esto sugiere que el fallo en la inmunidad adquirida que provoca la infección por el VIH lleva a un fracaso en la capacidad de controlar la parasitemia periférica, por tanto se incrementa el riesgo de sufrir episodios graves de paludismo con el consiguiente aumento de la mortalidad [224].

Destacar el único caso grave en una mujer en la serie, con una parasitación baja, la cual presentó una crisis drepanocítica, con amaurosis bilateral por obstrucción de la arteria central de la retina junto con un infarto renal. Parece que los individuos con anemia de células falciformes (heterocigotos para el alelo de la hemoglobina S) sufren episodios de paludismo con menos frecuencia y éstos son de menor intensidad [225]. Sujetos homocigotos, son más susceptibles a presentar episodios de paludismo grave [226]. Una revisión de la Cochrane muestra que la coexistencia de ambas entidades se ha asociado con un aumento de la mortalidad y la morbilidad; siendo el paludismo la causa más común como precipitante de crisis, en áreas endémicas, principalmente en niños [227, 228].

Además de las formas graves descritas previamente, un enfermo de paludismo puede tener una evolución fatal por razones diferentes a la propia infección, lo que se ha denominado malaria complicada. Las dos causas más frecuentes de

malaria complicada son la coinfección bacteriana y, en menor medida, la rotura de bazo [70]. En la serie tuvo lugar una rotura espontánea de bazo. Se ha descrito una incidencia de este hecho hasta en un 2% [229]. Suele ocurrir en el episodio agudo de infección debido a varios factores: pérdida de tejido conectivo con fibrosis y alteraciones de la inmunidad primaria, hiperplasia a gran velocidad del parénquima y la cápsula esplénicos, junto con la formación de pequeños infartos y hemorragias. Se trataba de un varón nigeriano VFR que había regresado hacía una semana de su país, presentando fiebre y clínica digestiva (vómitos y estreñimiento). La clínica digestiva (vómitos) se ha observado durante la fase aguda de formación del hematoma esplénico y posterior rotura [230].

### **6.3.2. *Malaria e infección por VIH***

No se han encontrado series de paludismo importado donde se comparen casos con reciente diagnóstico de VIH durante el episodio de paludismo, con casos con paludismo e infección VIH ya conocida.

Existen diferencias en ambos grupos, siendo la única significativa ( $p < 0,05$ ) en la carga viral, más elevada en los casos con infección VIH recientemente diagnosticada. Se ha encontrado una serie portuguesa de tres casos con malaria severa con diagnóstico reciente de VIH [194], los cuales presentaban elevadas cifras de la carga viral (rango entre 199.802 copias/mL y 855.000 copias/mL). Incrementos en la carga viral del VIH-1 durante un episodio de paludismo pueden estar mediados por diferentes mecanismos inmunológicos, como por ejemplo la activación de la transcripción viral [84].

Una diferencia importante, aunque no llega a ser significativa, es la mediana de duración de los síntomas, más baja en los casos con infección VIH ya conocida. Posiblemente se deba a que éstos ya tienen contacto con el sistema sanitario al



asistir a la consulta de VIH, solicitando asistencia sanitaria de forma más precoz ante la aparición de síntomas.

Revisando los casos diagnosticados de infección por VIH entre inmigrantes en la Unión Europea, entre 2007-2012 por el European Surveillance System (TESSy), la mediana de edad al diagnóstico era de 37 años (IQR:29-45) en hombres y de 34 (IQR: 28-42) en mujeres [231]. Siendo más elevada en inmigrantes varones procedentes del área subsahariana. Visto esto, el dato de la serie presentada se aproxima a lo observado previamente en Europa. Se puede pensar que esta cifra sea más elevada en la población subsahariana, donde algunos de los diagnósticos se conocen como de “presentación tardía”, pudiendo ya haber sido diagnosticados en su país de origen, pero no recibiendo tratamiento ni informando de ésta situación al recibir asistencia sanitaria en España.

Los casos de reciente diagnóstico presentan cifras de hemoglobina y plaquetas más bajas, junto con mayor inmunodepresión (mediana de CD4 270/mm<sup>3</sup>), teniendo la inmunosupresión más severa el caso grave con infección VIH; con 10 CD4/mm<sup>3</sup> (la cifra más baja de toda la serie).

Respecto a la trombopenia, en pacientes con infección crónica por VIH, presentan penias de alguna serie desde el comienzo de ésta y su incidencia se correlaciona directamente con el grado de inmunosupresión. La trombopenia en particular puede observarse también como presentación inicial en la infección por VIH [232]. De ahí que, individuos con paludismo e infección VIH presenten mayor grado de trombopenia al sumarse el efecto de ambas infecciones.

Que no existan diferencias estadísticamente significativas, en la mayoría de los datos analizados, se justificaría ante el escaso número de casos con infección por VIH.

#### **6.4 SERIE DE CASOS DE LEISHMANIASIS VISCERAL EN INMIGRANTES SUBSAHARIANOS**

Se observa que en el área de Fuenlabrada donde existe una importante población de inmigrantes subsaharianos, éstos presentan tasas de incidencia de leishmaniasis visceral superiores a las de los nacionales. La gran mayoría son inmunocompetentes, con varios años de residencia en España y procedentes de un área donde la existencia de casos de leishmaniasis visceral es muy ocasional.

Las publicaciones previas acerca del brote de leishmaniasis en el suroeste de la Comunidad de Madrid han destacado el elevado número de casos de leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos [120, 122, 165, 233].

Entre las razones que pueden explicar este hecho, destacan tanto factores intrínsecos al individuo, como externos. Los intrínsecos pueden alterar su susceptibilidad a la enfermedad, tal es el caso de la infección por VIH. Aunque, en el brote descrito solamente un 4% de todos los casos de leishmaniasis presentaba coinfección VIH-leishmaniasis [120]. Como externos, factores ambientales que podrían llevar a una mayor exposición de los inmigrantes subsaharianos al *Phlebotomus*, y otros como tener de animal doméstico un perro o estar en contacto con éstos (ya que en España es el reservorio de la infección más conocido). Menos de un 30% (un 26%) de los casos diagnosticados en el brote tenían contacto con perros. Durante el estudio del brote se investigó la posible presencia del vector en el ambiente de los casos (en el domicilio, barrio donde residían, lugar de trabajo y de vacaciones). En un pequeño porcentaje de casos se constató la presencia de mosquitos en zonas cercanas a los domicilios. Tampoco se identificó ningún área concreta por donde la mayoría de los casos hubiera paseado [120, 165]. Con todo esto, estudios epidemiológicos en la zona

durante el brote de enfermedad no identificaron ningún factor de exposición al *Phlebotomus* entre los casos.

Una razón probable es la escasa exposición previa de esta población a las cepas de *Leishmania infantum* lo que conlleva una ausencia de inmunidad al no proceder de una zona endémica de Leishmaniasis. Es difícil conocer la exposición de la población española a *Leishmania infantum*, ya que la enfermedad no es endémica en todo el país. Existen algunos estudios sobre portadores asintomáticos en zonas de España consideradas como endémicas, principalmente la cuenca del Mediterráneo.

En la provincia de Granada, en 1996, se llevó a cabo un estudio [234], en la región de las Alpujarras. Se realizó un test cutáneo de *Leishmania* en 1.286 personas, de las cuales 568 (44,16%) tuvieron un resultado positivo. Observándose una relación estrecha entre el porcentaje de test positivos y la edad.

Otro estudio fue llevado a cabo en la provincia de Alicante [235] entre 1997 y 1998. En el principal foco de leishmaniasis de la región, un 11,5% de niños y un 52,8% de adultos presentaron un test para *Leishmania* positivo. Resultando el principal factor para que el test fuera positivo haber estado uno de los padres o un hermano enfermo previamente de leishmaniasis (RR=14), junto con vivir en zonas rurales (RR=4).

En las Islas Baleares, donde la tasa de incidencia en 2013 fue de 1,43 casos/100.000 habitantes [236], en 2003, se realizó un estudio con 656 muestras de donantes de sangre, de las que un 2,4% eran positivas por ELISA y un 7,6% por Western Blot para *Leishmania* [237].

En zonas consideradas no endémicas como Castilla y León, donde se declararon 5 casos de leishmaniasis a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre 2005-2010 [236], un estudio realizado en 2004 mostró una seroprevalencia

(anticuerpos IgG contra *L. infantum*) del 4,9% entre 4.825 muestras de sujetos sanos [115], observándose que ésta se incrementaba con la edad (3,9% en menores de 21 años a 7,2 % en mayores de 60 años). Esto indica que hay una mayor exposición en individuos de mayor edad ya que, la positividad en la serología para *Leishmania* disminuye con el tiempo, especialmente tras el primer año postexposición [115].

Ante esto, se sugiere que la población española que reside en zonas endémicas, presenta contacto con el parásito a lo largo de su vida, dada la elevada proporción de portadores asintomáticos observados en las publicaciones previas.

Esto debería tenerse en cuenta ante la potencial transmisión de enfermedad durante las transfusiones sanguíneas, pudiendo incluirse el screening de *Leishmania* tal como se realiza con el VIH, LUES o VHB y VHC.

El contacto de una población naïve con el parásito, en muchas ocasiones tiene consecuencias graves como se comprobó en un estudio realizado en Sudán, donde parecía que la enfermedad seguía un curso más agudo en individuos que no vivían en áreas endémicas con una mediana de duración de la clínica entre 6 y 12 semanas [129].

Se podría pensar que la exposición previa a otras especies de *Leishmania* en los países de origen de una parte de la población extranjera de Fuenlabrada podría conferir cierta “inmunidad” [238]. Esto podría explicar el no haberse encontrado casos, por ejemplo, en poblaciones inmigrantes procedentes de zonas endémicas como el este de África, Brasil, India o Nepal. O también existir esta “semiinmunidad” en la población española que al residir en un área endémica ha estado en contacto con el parásito siempre. En un estudio realizado en ratones, se observó que, la infección cutánea por *Leishmania major* proporciona protección heteróloga frente a la infección visceral por *Leishmania infantum*. Se trata de una

respuesta inmunológica potente, mediada por linfocitos T CD4+ tanto en la infección cutánea como en la visceral. Esta inmunidad heteróloga (inmunidad parcial con una especie diferente) fue superior a la inmunidad homóloga tras la infección previa por *Leishmania infantum*. Estas observaciones demuestran un mecanismo común de protección entre diferentes formas clínicas de leishmaniasis, aunque es un modelo realizado en animales y no en sujetos procedentes de áreas endémicas [239].

Esta mayor susceptibilidad de padecer leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos podría explicarse por diferencias genéticas, aunque sin llegar a excluir completamente otras razones [238], incluyendo factores inmunológicos o socioeconómicos que podrían jugar un papel en el pronóstico de enfermedad [240].

En India, se realizó un estudio de casos y controles entre individuos de zonas endémicas para leishmaniasis visceral, sin que hubiera diferencias étnicas. Se encontró un total de 4 polimorfismos de un solo nucleótido en individuos que vivían en zonas endémicas. El gen 5311A (alelo A del polimorfismo rs3024498) mostró asociación con leishmaniasis visceral. Este hallazgo podría predecir la regulación de la producción de IL-10 a través de zonas no codificantes de DNA [241]. También, existen regiones del haplotipo humano, en concreto la región del HLA II HLA-DRB1-HLA-DQA1 que contribuye a la susceptibilidad de leishmaniasis visceral en poblaciones de India y Brasil [242].

Desde el punto de vista inmunológico, varios estudios se han centrado en el papel de la Interleuquina 10 (IL-10), por su actividad antiinflamatoria. Se ha reconocido una sobreexpresión de mRNA de IL-10 en el suero de pacientes con leishmaniasis visceral, lo que se traduce en elevados niveles de ésta en los enfermos [126].

Aproximadamente el 50% de la producción de IL-10 es determinada por factores genéticos [128].

Otros factores asociados a mayor susceptibilidad para presentar leishmaniasis visceral, son la malnutrición (una alta prevalencia de ésta ha sido reportada en pacientes con leishmaniasis visceral), así como las parasitosis intestinales [243]. En la serie del presente estudio, se puede tomar la mediana de la cifra de triglicéridos para valorar la situación nutricional, pero ésta es normal, por lo que no parece que exista malnutrición (a falta de otros parámetros), ni diferencias significativas al ser comparada con la cifra de triglicéridos de 112,6 mg/dl (DS:81), obtenida en un estudio transversal sobre 11.540 individuos representativos de la población española con edad superior a 18 años [244]. Aunque muy probablemente este dato no sea real ya que se ha descrito, un aumento de la cifra de triglicéridos durante la leishmaniasis visceral.

Tras observar casos en esta serie en inmigrantes con algún vínculo familiar, se cree que podría existir algún tipo de transmisión antroponótica en el área. En un estudio en Túnez (donde la especie patógena también es *L. infantum*), en casi un 80% de las familias estudiadas con un miembro con leishmaniasis visceral, existía al menos un miembro, o incluso hasta cinco, con leishmaniasis visceral asintomática (WB positivo). No se encontraron diferencias en la seroprevalencia entre niños y adultos, lo que probablemente quiere decir que la exposición ocurre de forma precoz en la infancia [245].

En una publicación en India [246], factores como un pobre estado nutricional o la presencia de animales domésticos no estaban asociados con nuevos casos de leishmaniasis visceral.

Revisando series de casos de leishmaniasis visceral en la zona este de África, [99], parece que existen más casos en hombres que en mujeres. En el presente

estudio se observó lo mismo (un 66,7% de los pacientes son varones) y además todos los pacientes nigerianos con leishmaniasis visceral son varones. Esta diferencia podría deberse simplemente a que un 58% de los nigerianos empadronados en el municipio son varones.

Podría ocurrir que realmente la leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos en el municipio de Fuenlabrada, fuera una patología importada. La enfermedad puede presentar prolongados tiempos de latencia desde la infección hasta el desarrollo de síntomas y además, la población subsahariana es numerosa en el área (supone un 2,18 % de la población total). Se recuerda aquí que muchos de los inmigrantes africanos siguen rutas migratorias desde sus países de origen hacia España, con paradas prolongadas en muchas ocasiones en Marruecos antes de continuar la ruta. En este país, la leishmaniasis visceral también es endémica, siendo producida por *L. infantum*, que es la especie patógena aislada en las muestras de esta serie. Siendo el caso de que se infecten en Marruecos y sean diagnosticados en España que es donde desarrollan la sintomatología. En contra de esta hipótesis está el hecho de que existe una prolongada estancia en España, con una mediana de 6 años, lo que significa que aproximadamente el 50% de los pacientes llevaban unos 6 años o más, residiendo en España, antes de sufrir la enfermedad. Además, en los casos en los que se realizó amplificación genómica se confirmó el nuevo genotipo emergente de *Leishmania infantum* (genotipo L-920 o L-962m ITS LOMBARDI) [121].

En los datos analíticos destaca una importante elevación de las cifras de ferritina (un 72,2% de los pacientes presentaban cifras por encima de 1000 ng/ml). Llama también la atención la presencia de una mediana de cifra de triglicéridos de 184 mg/dl, cifra similar a los 193 mg/dl que se encuentra en otra serie de casos, donde se observa un incremento de las cifras de triglicéridos en pacientes con leishmaniasis visceral, con posterior vuelta a la normalidad tras la resolución de

la clínica, pudiendo influir la respuesta inflamatoria en la síntesis de triglicéridos [247]. Esto se ha observado entre los hallazgos de síndrome hemofagocítico [248], pudiendo la infección por *Leishmania* por sí misma imitar este síndrome, especialmente en presencia de visceromegalia y citopenias.

Cabe destacar el caso de la leishmaniasis visceral en una gestante, donde ante la persistencia de fiebre tras un aborto séptico fue diagnosticada de leishmaniasis visceral. Se trataba de una primípara, en el primer trimestre de gestación, procedente de Guinea Ecuatorial, residente en España durante los últimos 10 años. Solamente casos esporádicos de leishmaniasis visceral en gestantes han sido declarados en la literatura, aunque la infección puede comprometer tanto la vida de la madre como del feto en gestantes que no reciben tratamiento [249].

Como conclusión final, se puede pensar que, en la relación con la mayor incidencia de leishmaniasis visceral en inmigrantes subsaharianos, respecto a nacionales, probablemente exista un componente genético dependiente de la raza, sin poder descartar la existencia de semimmunidad (que pudiera existir en parte de la población española). Son necesarios estudios futuros, sobre todo a nivel genético para confirmarlo. En este sentido también sería interesante estudiar las diferencias en cuanto a exposición de la población subsahariana frente a la población nacional.

## **6.5 MODELO PREDICTIVO DE INFECCIONES POR PROTOZOOS**

El objetivo principal del presente trabajo es describir dos infecciones por protozoos, con elevadas tasas de mortalidad sin tratamiento, en la población inmigrante originaria de África subsahariana, estableciendo diferencias clínicas y analíticas (no microbiológicas) que permitan diferenciar entre una y otra antes de obtener el diagnóstico microbiológico de confirmación.



Se ha observado la importancia de ambas infecciones transmitidas por protozoos en la población subsahariana en el área de Fuenlabrada. Ambas afectan, principalmente a población joven, e inmunocompetente, con tasas de incidencia elevadas. Además al tratarse, de enfermedades de declaración obligatoria existe la necesidad de realizar el estudio de su patrón epidemiológico e identificar posibles factores de riesgo que las causen.

El primer modelo de predicción clínica creado siguiendo el objetivo final de esta tesis doctoral utiliza cinco variables. Tres de ellas, dos epidemiológicas y una clínica, pueden ser fácilmente recogidas durante la anamnesis que se realiza en el primer contacto del caso con el sistema sanitario. Éstas son; la estancia en España (en días) desde el último viaje a África, la duración de los síntomas y la presencia referida de cefalea.

Se ha observado como existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambas infecciones, en el tiempo de estancia en España tras el último viaje a África, siendo ésta mucho más elevada en el grupo de leishmaniasis visceral (OR 30,545 IC 95% 7-131) ( $p < 0.005$ ). Esto se debe a que la gran mayoría de los casos con leishmaniasis visceral son VFR-inmigrantes, establecidos en España desde hace varios años, sin viajes recientes a África.

Por otro lado, la duración los síntomas es más elevada en el caso de la leishmaniasis visceral (15 días frente a 4 días en el paludismo).

Las otras dos variables del modelo son analíticas; una es la cifra de leucocitos, la cual es la que mayor poder discriminante presenta y la otra, la cifra de hemoglobina. Cualquiera de las dos, fácilmente accesible durante la atención en Urgencias del caso, con un estudio del hemograma. Estas diferencias observadas en el hemograma entre una y otra infección se explican debido a su fisiopatología. El plasmodio infecta a eritrocitos con la consiguiente anemia hemolítica,

existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ( $p < 0,0005$ ). Mientras que la *Leishmania* hace lo propio en los macrófagos. La leucopenia en la leishmaniasis visceral presentaba un OR 25,2 (IC 95% 9,7-65,7) ( $p < 0,0005$ ), respecto al paludismo.

Posteriormente y con pensado en la posibilidad de utilizar el modelo en áreas donde las infecciones coexistan se ha creado otro eliminando las variables correspondientes a los tiempos (ya que se pueden considerar “intrínsecas” a la población inmigrante subsahariana del área), añadiendo otra variable clínica como es la presencia de clínica digestiva.

Además, como se ha observado durante la realización del presente trabajo, en ocasiones el inmigrante, por encontrarse en situación de “indocumentado”, niega el regreso de África subsahariana o no es capaz de precisar cuándo fue su último viaje, por lo que este segundo modelo podría ser utilizado.

Aunque se ha comprobado la capacidad de discriminación de ambos modelos, con casos no incluidos en la creación de éstos, tanto de leishmaniasis visceral como de paludismo; se debería realizarse un estudio prospectivo en el área con el análisis de las variables mencionadas. Con esta validación prospectiva se puede constatar que el modelo es capaz de discriminar correctamente entre ambas infecciones por protozoos, pudiendo ser aplicado en los servicios de Urgencias, Consultas hospitalarias o incluso en Atención Primaria en el área de Fuenlabrada y sobre todo en centros que atiendan a inmigrantes de origen subsahariano y que no dispongan de técnicas microbiológicas inmediatas para el diagnóstico de paludismo o leishmaniasis visceral. En este sentido precisaría su validación en otras zonas de España con diferentes prevalencias de malaria y leishmaniasis visceral e incluso en países donde ambas infecciones coexistan. Aunque, en zonas endémicas el comportamiento en cuanto a la sintomatología clínica puede que sea

diferente, debido principalmente a que la presencia de síntomas sea menor en adultos residentes en éstas, en comparación con aquellos que aun habiendo nacido en esas zonas, solo las visitan de forma temporal por residir en otras no endémicas (VFR).

Puede darse el caso, como ha ocurrido en la serie, de que un mismo sujeto padezca ambas infecciones a la vez (por haber viajado a zona endémica por su condición de VFR, y presentar leishmaniasis visceral por residir en el área del brote). Se observa que en este caso, el primer modelo interpreta que se trata de un paludismo principalmente por el antecedente del viaje a África reciente (regreso hace una semana) por la diferencia estadísticamente significativa en este dato entre ambas infecciones. Así se confirma que el tener en cuenta los días de clínica, cuando el tiempo es corto, apoya el diagnóstico de paludismo.

Al utilizar el segundo modelo (que no tiene en cuenta las variables de tiempo), el modelo interpreta como un caso difícilmente clasificable o indeterminado. Con lo cual, no se puede afirmar que falle ante un caso con ambas infecciones, sino que funciona al interpretar probabilidad intermedia (resultado: 0,53), pudiendo ser ambas como realmente ocurre. En cualquier caso esta afirmación está obtenida de un solo caso de coinfección, siendo necesario el estudio de más casos coinfectados para poder extraer conclusiones.

El paludismo está ampliamente distribuido en áreas tropicales y subtropicales, solapándose con zonas de leishmaniasis visceral con focos de *L. donovani* y *L. infantum*. Sujetos que viven en el este de África (Sudán del Sur, Etiopía, Uganda, Kenia, Somalia y Eritrea), presentan un elevado riesgo de coinfección entre paludismo y leishmaniasis visceral, al observarse hasta un 20,8% de coinfección en zonas de Uganda, un 10,7% en Sudán [250] y un 4,2% en Etiopía [251]. Mientras, que el riesgo es moderado-bajo para habitantes de ciertos distritos de

Brasil y en el subcontinente indio (tasas de coinfección de 1,2% y 5,9% en Bangladesh y en pacientes indios con fiebre y esplenomegalia, respectivamente) [252]. El riesgo de coinfección es particularmente elevado en niños, no presentan inmunidad aún, y en zonas existe una elevada prevalencia de infección, ya que adultos infectados actúan como reservorio. Sin embargo, no solamente es importante el riesgo de coinfección en estas áreas, las implicaciones clínicas que derivan de la coinfección, con el consiguiente incremento de la mortalidad constituyen un problema de salud pública. Un temprano reconocimiento de la coinfección con el posterior tratamiento frente al paludismo son necesarios [253].

Existe un trabajo, realizado en Uganda y Kenia, donde se buscaron diferencias clínicas y analíticas entre coinfectados por paludismo y leishmaniasis y enfermos de leishmaniasis sin paludismo [254]. Se observó una significativa asociación negativa entre el grado de anemia y la co-infección. En los sujetos que presentaban cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dL era menos probable que la coinfección fuera diagnosticada en comparación con el grupo sin anemia.

La anemia, sello distintivo de ambas infecciones, se encuentra negativamente correlacionada con la presencia de paludismo en pacientes con Leishmaniasis visceral. En este caso es imposible determinar si existe “protección” frente al paludismo en pacientes con leishmaniasis visceral o por el contrario el hallazgo es resultado de la interacción de ambas infecciones.

Aunque el objetivo final de la presente tesis es la creación de un modelo predictivo con diferencias clínico-analíticas diferenciadoras de ambas infecciones por protozoos, su auténtica aplicabilidad a la práctica asistencial real vendría definida por la aplicación inicial de un modelo que fuese capaz de distinguir infección por estos protozoos de otro tipo de infecciones causantes de fiebre en la población

subsahariana. Así el modelo predictivo creado complementaría a este que diferenciaría infectado/no infectado.

Se debe tener en cuenta que este modelo a crear, sería diferente según el área donde se realice ya que las causas de fiebre de origen infeccioso no son las mismas en todas las partes del mundo ni en todas las zonas de España.

El modelo predictivo de malaria o leishmaniasis visceral se realizó sobre los diagnósticos de una u otra patología. No obstante, parece necesaria una primera aproximación ante un caso de inmigrante subsahariano valorado por fiebre que permitiera distinguir ambas infecciones por protozoos de otras causas responsables de fiebre en este grupo poblacional.

A este respecto, y siguiendo con el estudio de fiebre en inmigrantes de origen subsahariano en el área, se debería realizar un estudio prospectivo en esta población para intentar establecer diferencias clínico-analíticas entre infectados por estos protozoos y otras causas de fiebre.

La técnica empleada para este propósito sería de nuevo el análisis de regresión logística binaria, cuyo objetivo sería discriminar entre, casos infectados y no infectados por *Plasmodium* o *Leishmania*. Para este futuro modelo, variables que no han podido ser utilizadas, pero en las que se ha observado un importante valor discriminatorio, como es el caso de la cifra de ferritina, podrían utilizarse. Este nuevo modelo se complementaría con el previo, a través del cual una vez detectados los casos infectados, se podría discernir el tipo de protozoo (*Plasmodium* vs *Leishmania*).

Para ello, se ha intentado hacer una primera aproximación creando una base de datos con 268 casos. Los 210 que presentaban ambas infecciones, y 58 de inmigrantes subsaharianos que precisaron ingreso hospitalario por fiebre o que fueron valorados por este motivo en la consulta de Medicina Interna-Infecciosas

y no presentaban ni malaria ni leishmaniasis visceral. Estos casos proceden de la base de datos de REDIVI, correspondiendo a casos atendidos en el Hospital Universitario de Fuenlabrada y que cumplen los criterios de consultar por fiebre y ser de originarios de África subsahariana. En este modelo, se ha procedido a realizar diversos análisis de discriminación confirmatorios. Tras esto, igual que en los modelos previos, la evaluación de los niveles de significación y las puntuaciones RAO de las variables independientes han sido los elementos de confirmación para la preselección de éstas. Para minimizar los problemas relacionados con la pérdida de casos y la existencia de una población pequeña se ha creado un modelo en que únicamente se incluyen aquellas variables que no se vean afectadas por casos perdidos con un mayor valor predictivo. Las cuales son:

- Presencia de cefalea (sí/no).
- Presencia de leucocitosis (sí/no).
- Presencia de trombopenia (sí/no).

En este modelo, el porcentaje de pronósticos correctos obtenidos en el análisis es de 83,9%. Con un ajuste de casos correctamente clasificados del 88,1% en el grupo de infectados y de 68,4% en el de no infectados. A pesar de que el ajuste no es malo, existe un desequilibrio notable de predicciones en los grupos. Lo deseable sería obtener un mejor resultado predictivo en el grupo de no infectados ya que el porcentaje de error genera incertidumbre por el número de casos mal pronosticados (en este caso 18).

Los casos procedentes de REDIVI, básicamente presentaban tuberculosis (pulmonar/formas diseminadas), infección por VIH, LUES... no incluyéndose otras causas tales como viriasis, hepatitis, infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales. Por otro lado las patologías incluidas pueden ser consideradas como patologías que revisten cierta gravedad, no incluyéndose aquellas por así

decirlo “más banales” que consultan en Atención Primaria y no acuden al Servicio de Urgencias, tal es el caso de infecciones respiratorias de vías altas, gastroenteritis agudas.

Por tanto la creación de este modelo previo probablemente tendrá que ser individualizado y adaptado a la zona en la que se realice ya que es posible que los motivos de consulta por fiebre en la población inmigrante subsahariana difieran en función de la zona en la que residan.

En cualquier caso, en el punto actual en el que se encuentra este modelo, podría ser aplicado para decidir, ante un inmigrante subsahariano en el área de Fuenlabrada que consulta por fiebre, si existe la sospecha de malaria o leishmaniasis visceral, cuál de éstas sería más probable.





## 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1.- Se trata de un estudio retrospectivo, en el que es posible que no todas las variables clínicas estén recogidas en la anamnesis de todos los casos. Este dato podría hacer perder fuerza a las variables clínicas recogidas como significativas y diferenciales entre paludismo y leishmaniasis visceral.

2.- Existen variables de alto poder discriminativo que al no estar recogidas en todos los casos debieron excluirse. Tal es el caso de la ferritina, con una elevada capacidad discriminatoria entre ambas infecciones o del colesterol total que hubiera sido interesante ya que se ha considerado a la hipocolesterolemia como un marcador significativamente asociado con paludismo (aunque las técnicas de diagnóstico microscópico fueran negativas), siendo la asociación mayor si además existe trombopenia en sujetos con fiebre procedentes de áreas endémicas [255]. En un estudio en Nigeria se comprobó que había una relación significativa entre el grado de parasitación y los niveles de colesterol, presentando niveles más bajos aquellos con mayor carga parasitaria [256].

3.- Respecto a la tasa de incidencia de paludismo importado obtenida, la población en riesgo no coincide con la población total de Fuenlabrada, (ya que no existe la posibilidad de contraer paludismo en el área). Aun así, se utiliza esta medida de frecuencia ya que es la empleada en los informes EDO.

4.- En ambos modelos predictivos propuestos, sería deseable un mejor ajuste de casos correctamente clasificados en el grupo de leishmaniasis visceral (en uno de los modelos el ajuste es del 71,1% y en otro del 86,5%). Esto es debido al pequeño

número de casos incluidos y a la escasez de buenas variables predictoras (ya sea por la ausencia de casos o por la de variables), lo que hace que se resienta el ajuste del modelo. A pesar de todo, destacar que el nivel de ajuste global es muy alto (por encima del 95% en ambos modelos). Una solución podría haber sido el incluir las leishmaniasis viscerales en nacidos en España pero la población total habría perdido homogeneidad en relación a la población palúdica (todos inmigrantes).

5.- Es un estudio poblacional local, y se desconoce su posible aplicación a otras zonas tanto endémicas como no endémicas tanto de paludismo como de leishmaniasis visceral. Por otro lado se trata de poblaciones extranjeras procedentes de regiones que posiblemente no difieran de otras poblaciones subsaharianas residentes en España, por lo que es muy probable que estas conclusiones fueran aplicables a otras zonas del país

6.- Resumidamente el modelo de regresión logística propuesto, permite discriminar de manera efectiva entre los afectados por paludismo o leishmaniasis visceral. A este respecto, sería de utilidad realizar un modelo previo que permitiera distinguir los grupos de inmigrantes que consultan por fiebre y ésta es debido a paludismo o leishmaniasis, de aquellos que presentan otras causas de fiebre.

7.- El modelo predictivo está realizado para distinguir entre paludismo y leishmaniasis visceral, pero no ambas patologías simultáneamente ya que en la serie sólo se ha encontrado un caso con coinfección. En este aspecto, convendría validar el modelo con más situaciones de este tipo para ver su comportamiento y si se mantiene un resultado indeterminado.

## 8. CONCLUSIONES FINALES

### 8.1 PALUDISMO IMPORTADO

- La tasa de incidencia de paludismo en el municipio de Fuenlabrada es de las más altas de España y de la Comunidad de Madrid. Por tanto éste, debe ser un diagnóstico diferencial ante cualquier inmigrante procedente de África subsahariana que consulte por fiebre, incluso aunque no exista estancia reciente en zona endémica (en la serie incluso hasta 2 años en el caso de un paludismo por *P.ovale* y un año en casos de *P. vivax* y *P. falciparum*).
- Sólo un 2,9% del total de casos con malaria realizó correctamente la quimioprofilaxis y sólo un 46,4% de los casos acudió a control en consulta tras finalización del tratamiento. En este sentido se debería implementar la información para la prevención de malaria en esta población.
- Destaca el breve periodo de tiempo (el 75% de los casos antes de 7 días) en que los casos solicitan atención médica tras el inicio de los síntomas.
- Ante una gestante procedente de zona endémica de paludismo, sería recomendable descartar éste de forma sistemática, aunque no presente síntomas y sobre todo si presenta anemia. Siendo recomendable la utilización de técnicas de amplificación genómica si las técnicas de microscopía óptica son negativas [77, 191].
- Un 8,5% de los casos son VIH positivos. Los nuevos diagnósticos de infección por VIH presentaban una carga viral significativamente mayor que las infecciones por VIH ya conocida, junto con una mediana de CD4

de 270 (inferior a 300). Por tanto, sería recomendable realizar el screening de VIH en todos los casos de paludismo importado, dada la elevada prevalencia de infección en zonas endémicas de paludismo.

- Un 3,4 % de los casos precisaron ingreso en la UCI. Correspondiendo a casos de malaria grave. Aun así, existe un elevado número de casos que cumple algún criterio de malaria severa, sin ingreso en UCI. Deberían revisarse los criterios analíticos de malaria severa y adaptarlos a casos semiinmunes.

## 8.2 LEISHMANIASIS VISCERAL

- Es significativo la elevada tasa de incidencia en la población inmigrante subsahariana en relación a la población nacida en España. Deberán realizarse más estudios sobre esta población para intentar aclarar si existen factores intrínsecos o externos a los casos que pueden alterar su susceptibilidad a la enfermedad.
- Todos los casos presentaban algún tipo de citopenia. Más del 80% penias de al menos dos series y más del 50% pancitopenia. Destacar también una importante elevación de la cifra de ferritina (casi un 75% cifras por encima de 1.000 ng/mL).
- Más del 50% de los casos hacía seis años o más que no viajaban a África, cifra significativamente superior a los casos de inmigrantes subsaharianos con paludismo, de los cuales un 75% había regresado del continente africano hacía dos semanas o menos ( $p < 0,0005$  OR 54,53 IC 95% 7,3-407,2).
- Un 10,2 % (4) casos eran inmunodeprimidos (infección VIH).
- Un 28,2 % de los casos presentaron serología negativa frente a Leishmania, realizándose el diagnóstico de Leishmaniasis con técnicas de amplificación genómica.

### **8.3 MODELO DE PREDICCIÓN DE INFECCIONES POR PROTOZOOS**

- Las variables que presentaron diferencia significativas entre ambas infecciones fueron el tiempo de estancia en España desde el último viaje a África, la duración de los síntomas, la presencia de cefalea y clínica digestiva, la presencia de anemia y leucopenia, el valor del VCM y del ADE, la cifra de bilirrubina y de GPT. También la cifra de LDH, PCR y ferritina aunque éstas no se determinaron en todos los casos, siendo discriminativas a favor de leishmaniasis visceral.
- Con las variables tiempo de clínica, tiempo de estancia en España desde el último viaje a África subsahariana, cifra de leucocitos, cifra de hemoglobina, y presencia de cefalea, se ha creado un modelo predictivo que permite distinguir con alta sensibilidad y especificidad si un inmigrante subsahariano con fiebre presenta paludismo o leishmaniasis visceral. El porcentaje de pronósticos correctos obtenidos es de 96,2%, siendo el nivel de ajuste global muy alto. El valor de AUC ROC de 0,986.
- La creación de un segundo modelo, sin variables de tiempo, con las variables cifra de leucocitos, cifra de hemoglobina, presencia de cefalea y clínica digestiva, clasifica de forma correcta el 97,7% de casos en el grupo de paludismo y un 71,1% en el de leishmaniasis visceral. Con un porcentaje de pronósticos correctos obtenidos por el análisis de regresión logística propuesto es de 92,9%. Presenta un valor de AUC ROC de 0,945. Con un nivel de ajuste global muy alto.
- Teniendo en cuenta que el modelo presenta un muy buen ajuste es probable que pudiera ser optimizado con otras variables objetivas como son la cifra de ferritina y de triglicéridos.

- El modelo de predicción clínica propuesto pretende ayudar en la toma de decisiones clínicas. Mediante variables clínicas y analíticas fáciles de conseguir permite emitir un diagnóstico de sospecha con una elevada probabilidad ante un inmigrante procedente de África subsahariana que consulte por fiebre, pensando que pueda padecer paludismo o leishmaniasis visceral dadas las tasas de incidencia de ambas enfermedades en esta población.
- El modelo se ha realizado en un área concreta, con condiciones concretas. Es probable que pueda ser de aplicación en otras zonas de España con casos de similar procedencia.
- Sería interesante la creación de un modelo de predicción que permitiera distinguir el grupo afectado de paludismo y/o leishmaniasis visceral de otras infecciones que puedan producir fiebre en la población inmigrante procedente de África subsahariana.

## **9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

### **9.1 PUBLICACIONES EN REVISTAS INTERNACIONALES:**

**“Imported Malaria including HIV and pregnant woman risk groups: overview of the case of a Spanish city 2004 - 2014”** María Fernández López; Jose Manuel Ruiz Giardin; Juan Victor San Martín López; Jeronimo Jaquetti; Isabel García Arata; Carolina Jimenez Navarro; Noemí Cabello Clotet. **Malaria Journal. (2015)**

### **9.2 COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES:**

**Visceral leishmaniasis in sub-saharan african immigrants in a city of Spain. We are not talking about an imported disease.** Maria Fernandez Lopez; Juan Victor Sanmartín; Alicia Castro; Belen Matia; Luis Horrillo; Alfredo Bermejo; Jesus Martinez; Jose Manuel Ruiz-Giardin. **6th World Congress on Leishmaniasis. Toledo, mayo 2017.**

### **9.3 COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES:**

**VIH y paludismo importado en el área de Fuenlabrada** M. Fernández; P. Cuenca; J. Ruiz-Giardin; A. Castro; J. San Martín; L. Horrillo; I. Navas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. **XXXV Congreso Nacional Sociedad Española de Medicina Interna. Sevilla, Noviembre 2015.**

**Fuenlabrada: foco de malaria importada en la Comunidad de Madrid.** M. Fernández, N. Cabello, J. M. Ruíz Giardín, A. Castro, B. Matía, R. Calderón, D. Rejas, A. Zapatero. XVI Congreso de la Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, Mayo de 2012.

**Malaria en gestantes en el área de Fuenlabrada.** M. Fernández, N. Cabello, J. M. Ruíz Giardín, A. Castro, R. Calderón, B. Matía, E. Madroñal, D. Rejas, R. Martín, I. Navas, L. Horrillo, C. Tojo, A. Zapatero. **XVI Congreso de la Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, Mayo de 2012.**

**Casos de malaria con necesidad de ingreso en UCI en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.** R. Calderón Hernáiz, M. Fernández López, N. Cabello Clotet, J.M. Ruiz Giardín, A. Castro Gordon, D. Rejas Velásquez, E. Madroñal Cerezo y A. Zapatero Gaviria. **XVI Congreso de la Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, Mayo de 2012.**



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cavalier-Smith, T., *Cell evolution and Earth history: stasis and revolution*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006. 361(1470): p. 969-1006.
2. Ciencia Veterinaria Vol. 8, N., Año 2006 ISSN: 1515-1883.
3. Perez-Molina, J.A., et al., *Treatment of diseases caused by parasites*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2010. 28(1): p. 44-59.
4. Zambrano Vila, S., et al., *How protozoan parasites evade the immune response*. Trends in Parasitology, 2002. 18 (1):p272-278.
5. Sher, D.S.A., *Evasion of innate immunity by parasitic protozoa* Nature Immunology, (2002). 3, 1041 - 1047.
6. WHO. World malaria report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
7. WHO. Malaria. [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report/global\\_malaria\\_mapper/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report/global_malaria_mapper/en/)
8. Dalrymple, U., B. Mappin, and P.W. Gething, *Malaria mapping: understanding the global endemicity of falciparum and vivax malaria*. BMC Med, 2015. 13: p. 140.
9. Fowkes, F.J., P. Boeuf, and J.G. Beeson, *Immunity to malaria in an era of declining malaria transmission*. Parasitology, 2016. 143(2): p. 139-53.
10. Chang, Z., *The discovery of Qinghaosu (artemisinin) as an effective anti-malaria drug: A unique China story*. Sci China Life Sci, 2015.
11. Cunha, Cheston B., *Brief history of the clinical diagnosis of malaria: from Hippocrates to Osler*. J Vector Borne Dis, 2008. 45: P194-199.
12. JH., S., *Alphonse Laveran and his work*. Br Med J., 1930. Jun 21;1(3624): p. 1145-1147.
13. Smith, A.D., et al., *Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006*. BMJ, 2008. 337: p. a120.

14. EDC Surveillance Report. *Annual epidemiological Report. Emerging and vector-borne diseases*. 2014
15. Seringe E, T.M., Fontanet A, Legros F, et al: *French National Reference Center for Imported Malaria Study Group: Severe imported Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003*. Emerg Infect Dis, 2011, 17:807-813.
16. Jelinek T, L.C., Siikamäki H, Myrvang B, Chiodini P, Gascon J, *European cluster of imported falciparum malaria from Gambia*. . Euro Surveill., 2008, 13: pii: 19077.
17. Askling, H.H., et al., *Management of imported malaria in Europe*. Malar J, 2012. 11: p. 328.
18. Monge-Maillo, B. and R. Lopez-Velez, *Migration and malaria in europe*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012. 4(1): p. e2012014.
19. Behrens, R.H., P.E. Neave, and C.O. Jones, *Imported malaria among people who travel to visit friends and relatives: is current UK policy effective or does it need a strategic change?* Malar J, 2015. 14: p. 149.
20. Romi R, B.D., D'Amato S, Cenci C, Peragallo M, D'Ancona F et al, *Incidence of malaria and risk factors in Italian travelers to malaria endemic countries*. Travel Med Infect Dis. , 2010 May; 8(3):144-54.
21. Legros Fabrice, Arnaud Amandine. *Paludisme d'importation en France métropolitaine: données épidémiologiques 2001-2004*, BEH n° 32/2006.
22. Garcia-Villarrubia, M., et al., *Epidemiology of imported malaria among children and young adults in Barcelona (1990-2008)*. Malar J, 2011. 10: p. 347.
23. Diaz-Menendez, M., et al., *Imported diseases by immigrants and travellers: results from the Cooperative Network for the study of Imported Diseases by Immigrants and Travellers +Redivi]*. Enferm Infec Microbiol Clin, 2012. 30(9): p. 528-34.
24. Millet, J.P., et al., *Imported malaria among African immigrants: is there still a relationship between developed countries and their ex-colonies?* Malar J, 2009. 8: p. 111.
25. Szmitko PE, K.M., Simor AE. , *Plasmodium falciparum malaria occurring 8 years after leaving an endemic area*. . Diagn Microbiol Infect Dis., 2009; 63: 105-107.
26. Cuadros, J., Calvente, MJ., et al. *Plasmodium ovale Malaria Acquired in Central Spain*. Emerging Infectious Diseases, 2002. 8 (12) p 1506-1508.

27. Santa-Olalla Peralta P, et al, *First autochthonous malaria case due to Plasmodium vivax since eradication, Spain.*, Euro Surveill. , October 2010. 15(41).
28. Schmidt-Chanasit J, H.M., Schöneberg I, Günther S, Stark K, Frank C. , *Dengue virus infection in a traveller returning from Croatia to Germany.* Euro Surveill. , 2010; 15(40).
29. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R: *Malaria en España: Aspectos entomológicos y perspectivas de futuro.* Rev Esp Salud Pública 2008; 82:467-479
30. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias. *Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo, 2015.* Madrid
31. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Análisis de Vigilancia Epidemiológica. *Situación del Paludismo en España, 2012.* 2013 Vol 21 nº8 p81-93.
32. Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid. Morbilidad por enfermedades de declaración obligatoria, Comunidad de Madrid, año 2014.
33. Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid. Morbilidad por enfermedades de declaración obligatoria, Comunidad de Madrid, año 2013.
34. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2014.
35. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria.* Madrid 1996. .
36. Berenguer, J.G., *Manual de parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario.*
37. Warrell DA. & Gilles HM (editors) *Essential Malariology, 4th edition.* London: Arnold, 2002.
38. Singh B, K.S.L., Matusop A, et al., *A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings.* Lancet, 2004. 363: 1017-24.
39. Rojo-Marcos, G. and J. Cuadros-Gonzalez, *Malaria and intestinal protozoa.* Enferm Infecc Microbiol Clin, 2016. 34(3): p. 191-204.
40. Su, X.Z., *Human malaria parasites: are we ready for a new species?* J Infect Dis, 2010. 201(10): p. 1453-4.
41. Oguike, M.C., et al., *Plasmodium ovale curtisi and Plasmodium ovale wallikeri circulate simultaneously in African communities.* Int J Parasitol, 2011. 41(6): p. 677-83.

42. Bellón-Munera, M.C., et al., *Malaria y babesiosis*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2014. 11(54): p. 3208-3221.
43. Sinka ME et al., *A global map of dominant malaria vectors*. Parasites & Vectors 2012, 5:69.
44. Montes de Oca Arjona M. et al., *Paludismo*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2006; 9(58): p. 3751-3759.
45. Menard, R., et al., *Plasmodium pre-erythrocytic stages: what's new?* Trends Parasitol, 2008. 24(12): p. 564-9.
46. Pérez-Arellano, J.L., et al., *Malaria*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2010. 10(54): p. 3642-3653.
47. Richard C. Brusca, G.J.B., *Los protistas*. Ed. McGraw-Hill. Interamericana, 2005. Invertebrados (2ª edición): p. 158-160.
48. Hisaeda, H., K. Yasutomo, and K. Himeno, *Malaria: immune evasion by parasites*. Int J Biochem Cell Biol, 2005. 37(4): p. 700-6.
49. Amorim, K.N., et al., *Dendritic Cells and Their Multiple Roles during Malaria Infection*. J Immunol Res, 2016. 2016: p. 2926436.
50. Pathak, V.A. and K. Ghosh, *Erythropoiesis in Malaria Infections and Factors Modifying the Erythropoietic Response*. Anemia, 2016. 2016: p. 9310905.
51. Contreras-Ochoa C, Ramsey JM, *Gametocitos de Plasmodium vivax y Plasmodium falciparum: etapas relegadas en el desarrollo de vacunas*. Salud pública de México vol 46 nº1 2004.
52. Grobusch MP, K.P., *Uncomplicated malaria*. Curr Topics Microbiol Immunol 2005, 295:83–104.
53. Suh KN., et al., *Malaria*. Canadian Medical Association Journal 25,2004;170(11)
54. Karanikas G, Z.-L.K., Eidherr H, et al. , *Platelet kinetics and scintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients*. . Thromb Haemost., 2004. 91: 553-7.
55. Casalino E, L.B.J., Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E., *Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic*. . Arch Intern Med 2002; 162: 1625-30.
56. Pradhan, V. and K. Ghosh, *Immunological disturbances associated with malarial infection*. J Parasit Dis, 2013. 37(1): p. 11-5.
57. Stanistic, D.I., et al., *Robert Koch redux: malaria immunology in Papua New Guinea*. Parasite Immunol, 2010. 32(8): p. 623-32.

58. Barry, A. and D. Hansen, *Naturally acquired immunity to malaria*. Parasitology, 2016. 143(2): p. 125-8.
59. Salvadó, E., et al., *Presentación clínica y complicaciones de malaria importada por Plasmodium falciparum en dos grupos de población: viajeros e inmigrantes*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2008. 26(5): p. 282-284.
60. Pistone, T., et al., *Epidemiology of imported malaria give support to the hypothesis of 'long-term' semi-immunity to malaria in sub-Saharan African migrants living in France*. Travel Med Infect Dis, 2014. 12(1): p. 48-53.
61. Marsh, K.a.K., *Immune effector mechanisms in malaria*. Parasite Immunology (2006). S. 28, 51-60.
62. Verra, F., Simpoire, J., et al., *Haemoglobin C and S role in acquired immunity against Plasmodium falciparum malaria*. PLoS ONE (2007). . 2, e978.
63. White, N.J., et al., *Malaria*. The Lancet, 2014. 383(9918): p. 723-735.
64. WHO. *Guidelines for the treatment of malaria. Third edition*. World Health Organization; 2015
65. Espinosa-Vega, E., et al., *Malaria in paradise: characterization of imported cases in Gran Canaria Island (1993-2006)*. J Travel Med, 2011. 18(3): p. 165-72.
66. Ramirez-Olivencia, G., et al., *Imported malaria in adults. Clinical, epidemiological and analytical features*. Rev Clin Esp, 2012. 212(1): p. 1-9.
67. Checkley AM, S.A., Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, et al. , *Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study*. BMJ., 2012. 344:e2116.
68. Marks, M., et al., *Imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: analysis of the literature*. Malar J, 2014. 13: p. 79.
69. Mishra, S.K., et al., *Prediction of outcome in adults with severe falciparum malaria: a new scoring system*. Malar J, 2007. 6: p. 24.
70. Munoz, J., et al. *Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2015. 33(6): p. e1-e13.
71. Marks, M., et al., *Managing malaria in the intensive care unit*. Br J Anaesth, 2014. 113(6): p. 910-21.

72. Naing, C., et al., *Is Plasmodium vivax malaria a severe malaria?: a systematic review and meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis, 2014. 8(8): p. e3071.
73. Moya-Alvarez V., et al., *Pregnancy-associated malaria and malaria in infants: an old problema with present consequences*. Malaria Journal 2014; 13:271
74. Huynh, B.T., et al., *Burden of malaria in early pregnancy: a neglected problem?* Clin Infect Dis, 2015. 60(4): p. 598-604.
75. de Mast, Q., et al., *Is asymptomatic malaria really asymptomatic? Hematological, vascular and inflammatory effects of asymptomatic malaria parasitemia*. J Infect, 2015. 71(5): p. 587-96.
76. Kaser, A.K., et al., *Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis*. Travel Med Infect Dis, 2015. 13(4): p. 300-10.
77. Rantala, A.M., et al., *Comparison of real-time PCR and microscopy for malaria parasite detection in Malawian pregnant women*. Malar J, 2010. 9: p. 269.
78. Global Malaria Programme. *Intermittent screening and treatment in pregnancy and the safety of ACTs in the first trimester*. WHO 2015.
79. Kakuru, A., et al., *Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Prevention of Malaria in Pregnancy*. N Engl J Med, 2016. 374(10): p. 928-39.
80. Kaplan J.E, B.C., Holmes KK, Brooks JT, *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC*. MMWR Recomm Rep, 2009. Apr 10; 58(RR-4):1-207.
81. Flateau C, L.L.G., Pialoux G. *Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review*. Lancet Infect Dis, (2011). 11:541-556.
82. Alemu, A., et al., *Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression*. Parasit Vectors, 2013. 6: p. 18.
83. JP., V.G., *Interactions between malaria and human immunodeficiency virus*. Clin Microbiol Infect, (2014). 20:278-285.
84. Berg, A., et al., *Increased severity and mortality in adults co-infected with malaria and HIV in Maputo, Mozambique: a prospective cross-sectional study*. PLoS One, 2014. 9(2): p. e88257.
85. Gasasira, A.F., et al., *False-positive results of enzyme immunoassays for human immunodeficiency virus in patients with uncomplicated malaria*. J Clin Microbiol, 2006. 44(8): p. 3021-4.

86. WHO. *Microscopy for the detection, identification and quantification of malaria parasites on stained thick and thin blood films in research settings.*
87. Wilson, M.L., *Malaria rapid diagnostic tests.* Clin Infect Dis, 2012. 54(11): p. 1637-41.
88. Perandin F, M.N., Calderaro A, et al., *Development of a realtime PCR assay for detection of Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, and Plasmodium ovale for routine clinical diagnosis.* J Clin Microbiol, 2004, 42:1214-1219.
89. Public Health England. *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2016.*
90. Hill D. R., et al., *The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America.* CID 2006:43 1499
91. CDC. *Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians).* CDC. 2011.
92. WHO; *Kala-Azar elimination programme: report of a WHO consultation of partners.* Geneva, 10-11 February 2015.
93. WHO; *Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis,* Geneva, 22–26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
94. Pigott, DM., et al., *Global distribution maps of the leishmaniasis.* Elife, 2014. 3.
95. Conteh L, E.T., Molyneux DH. , *Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases.* Lancet, (2010). 375: 239-247.
96. Pace, D., *Leishmaniasis.* J Infect, 2014. 69 Suppl 1: p. S10-8.
97. WHO. *Regional Strategic Framework for elimination of kala-azar from the South-East Asia Region (2011-2015).* 2012.
98. Alvar, J., et al., *Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence.* PLoS One, 2012. 7(5): p. e35671.
99. Gadisa, E., et al., *Eco-epidemiology of visceral leishmaniasis in Ethiopia.* Parasites & Vectors, 2015. 8(1).
100. Hotez, P.J. and A. Kamath, *Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden.* PLoS Negl Trop Dis, 2009. 3(8): p. e412.
101. Reithinger R, B.S., Kolaczinski JH *Visceral leishmaniasis in eastern Africa-current status.* Trans R Soc Trop Med Hyg, 2007. 101(12):1169-1170.

102. Aronson, N., et al., *Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*. Clin Infect Dis, 2016. 63(12): p. e202-e264.
103. Organización Panamericana de la Salud. OMS. *Leishmaniasis. Informe Epidemiológico de las Américas*. Informe Leishmaniasis N°4 2016
104. Martins-Melo, F.R., et al., *Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2014. 108(6): p. 338-47.
105. Mansueto, P., et al., *Leishmaniasis in travelers: a literature review*. Travel Med Infect Dis, 2014. 12(6 Pt A): p. 563-81.
106. Di Muccio, T., et al., *Epidemiology of Imported Leishmaniasis in Italy: Implications for a European Endemic Country*. PLoS One, 2015. 10(6): p. e0129418.
107. Gibson M.E., *The identification of Kala azar and the Discovery of Leishmania donovani*. Medical history, 1983, 27:203-213
108. W. B. Leishman, *On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India*. Br. med. J., , 1903,. 1: 1252-1254.
109. Ross., R., *Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan*. Br. med. J., 1903 (ii): p. 1261-1262.
110. J., T., *Historical note on the discovery of cutaneous leishmaniasis transmission by Phlebotomus*. Bull Soc Pathol Exot. , 1997. 90(3):177-8.
111. JP., D., *Stages in the identification of phlebotomine sandflies as vectors of leishmaniasis and other tropical diseases*. Parasitologia., 2005. 47(3-4):291-5.
112. Gradoni L. *Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges*. Euro Surveill. 2013;18(30):pii=20539
113. Monge-Maillo, B., et al., *Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region*. PLoS Negl Trop Dis, 2014. 8(8): p. e3021.
114. Fletcher, K., R. Issa, and D.N. Lockwood, *Visceral leishmaniasis and immunocompromise as a risk factor for the development of visceral leishmaniasis: a changing pattern at the hospital for tropical diseases, london*. PLoS One, 2015. 10(4): p. e0121418.



115. Garrote J., Gutiérrez M.P., López R., Dueñas A., Zarzosa P., Cañavate C., et al., *Seroepidemiologic study of Leishmania Infantum infection in Castilla-Leon, Spain*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 71 (4), 2004, pp. 403-406.
116. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias. *Evaluación del riesgo de transmisión del Leishmania infantum en España*. Octubre 2012
117. Suarez B., Fernández B., Santos S., Sierra MJ., Molina R., Astray J., et al., *Situación epidemiológica y de los factores de Riesgo de Transmisión de Leishmania Infantum en España*. Rev Esp Salud Pública 2012, 86:555-564.
118. Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid: Informe EDO. *Boletín Epidemiológico Semanal, N° 11.vol 15, 2009*
119. Dirección general de Salud Pública. Documentos técnicos de Salud Pública. *Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid*. Septiembre de 2015.
120. Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et al., *Reemergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012*. Euro Surveill 2013;18:20546.
121. Chicharro C, Llanes-Acevedo IP, García E, Nieto J, Moreno J, Cruz I. *Molecular typing of Leishmania infantum isolates from a leishmaniasis outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012*. Euro Surveill 2013;18:20545.
122. Dirección General de Atención Primaria. Servicio de Epidemiología. *Brote comunitario de leishmaniasis en la zona suroeste de la Comunidad de Madrid, 2009-2012*.
123. Ready, P.D., *Epidemiology of visceral leishmaniasis*. Clin Epidemiol, 2014. 6: p. 147-54.
124. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. *Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid*. Documentos técnicos de Salud Pública. 2014.
125. Ferreras González, A., et al., *Infecciones por protozoos hemoflagelados: leishmaniasis, enfermedad de Chagas y tripanosomiasis africana*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2014. 11(54): p. 3194-3207.
126. Nylen, S. and D. Sacks, *Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis*. Trends Immunol, 2007. 28(9): p. 378-84.
127. Lowe, P.R.e.a., *Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients*. Crit. Care Med., 2003. 31, 34-38.

128. Reuss, E., et al., *Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors--a twin study*. Genes Immun, 2002. 3(7): p. 407-13.
129. Zijlstra, E.E.a.e.-H., A.M., *Leishmaniasis in Sudan. Visceral leishmania*. sis. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 95 (Suppl. 1), S27–S58, 2001).
130. Mohapatra TM, S.D., Sen MR, Bharti K, Sundar S., *Comparative evaluation of rK9, rK26 and rK39 antigens in the serodiagnosis of Indian visceral leishmaniasis*. J Infect Dev Ctries, 2010. 4: 114-117.
131. Elmahallawy EK, S.M.A., Rodriguez-Granger J, et al., *Diagnosis of leishmaniasis*. J Infect Dev Ctries, 2014. 8: 961-972.
132. Sundar, S. and M. Rai, *Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis*. Clinical and Vaccine Immunology, 2002. 9(5): p. 951-958.
133. Campino, L., S. Cortes, R. Pires, and P. Abranches., *Detection of leishmania in immunocompromised patients using peripheral blood spot on filter paper and the polymerase chain reaction*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2000. 19:396-398.
134. Savoia, D., *Recent updates and perspectives on leishmaniasis*. J Infect Dev Ctries, 2015. 9(6): p. 588-96.
135. Permanent Observatory for Immigration. *Annual Report of Migration and International Protection Statistics. European Migration Network*. 2009.
136. Organization, W.H., *How health systems can address health inequities linked to migration and ethnicity*. WHO Regional office for Europe, Copenhagen (2010).
137. Morera J., Alonso A., Huerga H., *Manual de Atención al Inmigrante*. Ed Ergon 2009. ISBN: 978-84-8473-755-1
138. Consejería de Economía e Innovación Tecnológica de la Comunidad de Madrid. *Dinámicas y perfiles de la inmigración extranjera en la Comunidad de Madrid*. 2006
139. Antuñano I., Ochando C., Soler Á., *Inmigración, mercado de trabajo y Seguridad Social: evidencia empírica española e implicaciones de política económica*. Revista del Ministerio de Trabajo e Inmigración. 2007
140. INE. Avance de la Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2015. Estadística del Padrón Continuo-Año 2015.
141. Moreno R. *Estudio del fenómeno migratorio a escala local: Indicadores de Integración en el municipio de Alcorcón*. Espacio y Tiempo, Revista de Ciencias Humanas, N°23-2009, pp155-182.

142. Observatorio permanente de inmigración. Extranjeros residentes en España. 30 de junio de 2015
143. Mullor M. Inmigrantes subsaharianos: una aproximación a las claves de la exclusión. Cuadernos de la EPIC. Nº5 noviembre 2011.
144. Gómez Fayrén, J.Y.B.A., C., *Nueva inmigración africana en España: inmigrantes subsaharianos*. Mugak, 2011.
145. Carballo de la Riva M. Migraciones y Desarrollo: la incidencia de África subsahariana en la agenda política. Instituto Universitario de Desarrollo y Cooperación. Universidad Complutense de Madrid. 2009. ISBN: 978-84-691-9148-4
146. Observatorio de inmigración-centro de estudios y datos. Informe de población de origen extranjero empadronada en la Comunidad de Madrid. Enero 2015
147. Gonzalez-Rabago, Y., et al., *Participation and representation of the immigrant population in the Spanish National Health Survey 2011-2012*. Gac Sanit, 2014. 28(4): p. 281-6.
148. Malmusi D., Ortiz-Barreda G., *Desigualdades sociales en salud en poblaciones inmigradas en España. Revisión de la literatura*. Rev Esp Salud Pública 2014; 88:687-701.
149. de Maio G. *Immigration as pathogenic: a systematic review of the health of immigrants to Canada*. International Journal for Equity in Health 2010, 9:27
150. Hemminki, K., *Immigrant health, our health*. Eur J Public Health, 2014. 24 Suppl 1: p. 92-5.
151. Llop-Gironés A., Vargas I., et al., Acceso a los servicios de salud de la población inmigrante en España. Rev Esp Salud Pública 2014; 88:715-734.
152. Martín Laso M.A. El paciente inmigrante en atención primaria. ¿Estamos preparados?. Atención Primaria. Vol 28 Nº2 2001
153. Fuenlabrada. Observatorio municipal de Inmigración. Caleidoscopio. 006. 2009.
154. Roca C., et al., *Enfermedades importadas en inmigrantes africanos: estudio de 1.321 pacientes*. Med Clin (Barc) 2002;119(16):616-9
155. Gascón J. *Enfermedades infecciosas e inmigración*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(10):535-9
156. Bocanegra, C., et al., *Screening for imported diseases in an immigrant population: experience from a teaching hospital in Barcelona, Spain*. Am J Trop Med Hyg, 2014. 91(6): p. 1277-81.

157. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/protocolos.shtml>.
158. Servicio de Epidemiología. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº9 Vol 16 2010.
159. BOE Real Decreto 2210/1995. *Creación de la red nacional de vigilancia epidemiológica*.
160. Laupacis, A., N. Sekar, and I.G. Stiell, Clinical prediction rules. *A review and suggested modifications of methodological standards*. JAMA, 1997. 277(6): p. 488-94.
161. Toll, D.B., et al., *Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review*. J Clin Epidemiol, 2008. 61(11): p. 1085-94.
162. Fuenlabrada. Observatorio municipal de Inmigración. Caleidoscopio. Mayo-agosto 2009.
163. Observatorio de Inmigración-Centro de Estudios y datos. *Informe de población de origen extranjero empadronada en la Comunidad de Madrid*. Junio 2015.
164. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Memoria de Solicitud del Sello de Excelencia Europea 400+. Febrero, 2011.
165. Horrillo, L., et al., *Atypical presentation in adults in the largest community outbreak of leishmaniasis in Europe (Fuenlabrada, Spain)*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. 21(3): p. 269-273.
166. Henter, J.I., et al., *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 48(2): p. 124-31.
167. Evans, T.C. and D. Jehle, *The red blood cell distribution width*. J Emerg Med, 1991. 9 Suppl 1: p. 71-4.
168. WHO, *Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity, Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
169. Miller, M., et al., *Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2011. 123(20): p. 2292-333.
170. Tadesse, E., B. Workalemahu, and T. Shimelis, *Diagnostic performance evaluation of the sd bioline malaria antigen Ag pf/pan test (05fk60) in a malaria endemic area of southern Ethiopia*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2016. 58: p. 59.

171. Ayuntamiento de Fuenlabrada. *Anuario Población Fuenlabrada*. 2014.
172. WHO. *Guidelines for the treatment of malaria*. Geneva: World Health Organization; 2010.
173. Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Enfermedades infecciosas importadas por inmigrantes residentes en España que se desplazan temporalmente a sus países de origen (VFR)*. 2009
174. Vicente Torrado TL. *La inmigración latinoamericana en España*. Expert group meeting on international Migration and development in Latin america and the caribbean. 2006
175. Connor, P. and D. Massey, *La inserción en el mercado laboral de los inmigrantes latinos en España y en los Estados Unidos: Diferencias por país de origen y estatus legal*. Revista internacional de sociología / Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Sección de Sociología del Instituto "Sancho de Moncada", 2011. 69: p. 189-217.
176. Monge, S. and J.A. Perez-Molina, *HIV infection and immigration*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016.
177. Díaz-Menéndez, M., et al., *Prevalencia de infección por VIH en población inmigrante asintomática*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2011. 29(9): p. 712-713.
178. Rey, S., et al., *Imported malaria in an area in southern Madrid, 2005-2008*. *Malar J*, 2010. 9: p. 290.
179. Jelinek T, S.C., Behrens R, Grobusch MP, Coulaud JP, Bisoffi Z et al., *Imported Falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases*. *Clin Infect Dis*, 2002. 34:572-6.
180. Fonseca, A.G., et al., *The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012*. *J Travel Med*, 2014. 21(5): p. 354-6.
181. Iborra MA, García E, Carrilero B, Segovia M. *Diagnóstico y tratamiento de la malaria: análisis de la cohorte de pacientes ingresados en un hospital terciario (1998–2010)*. *Rev Esq Quim*. 2013; 26:6–11.
182. Arnáez, J., et al., *Imported Malaria in Children: A Comparative Study Between Recent Immigrants and Immigrant Travelers (VFRs)*. *Journal of Travel Medicine*, 2010. 17(4): p. 221-227.

183. Checkley, A.M., et al., *Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study*. Bmj, 2012. 344: p. e2116.
184. Landhani S, A.R., Riordan FA, Shingadia D *Imported malaria in children: a review of clinical studies*. Lancet Infect Dis, 2007. May;7(5):349-57.
185. Morgan, M. and J.I. Figueroa-Munoz, *Barriers to uptake and adherence with malaria prophylaxis by the African community in London, England: focus group study*. Ethn Health, 2005. 10(4): p. 355-72.
186. Neave, P.E., R.H. Behrens, and C.O. Jones, *"You're losing your Ghanaianess": understanding malaria decision-making among Africans visiting friends and relatives in the UK*. Malar J, 2014. 13: p. 287.
187. Rivera, B., B. Casal, and L. Currais, *[Health status and health services' utilization among immigrant children]*. Gac Sanit, 2009. 23 Suppl 1: p. 53-6.
188. Hagmann S, N.R., Schwartz E, Perret C, Castelli F, Barnett ED, Stauffer WM, *GeoSentinel Surveillance Network. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network*. Pediatrics, 2010. 125:1072-80.
189. Jimenez, B.C., et al., *Imported malaria in pregnancy in Madrid*. Malar J, 2012. 11: p. 112.
190. Ataíde R, H.W., Wilson DW, Beeson JG, Mwapasa V, Molyneux ME, et al. , *Using an improved phagocytosis assay to evaluate the effect of HIV on specific antibodies to pregnancy-associated malaria*. PLoS One., 2010. May 25;5(5):e10807.
191. Mayor A, S.-C.E., Bardají A, Sanz S, Puyol L, Cisteró P et al., *Sub-microscopic infections and long-term recrudescence of Plasmodium falciparum in Mozambican pregnant women*. Malar J., 2009. Jan 9;8:9.
192. Chen, I., et al., *"Asymptomatic" Malaria: A Chronic and Debilitating Infection That Should Be Treated*. PLoS Med, 2016. 13(1): p. e1001942.
193. Mayengue, P.I., et al., *Submicroscopic Plasmodium falciparum infections and multiplicity of infection in matched peripheral, placental and umbilical cord blood samples from Gabonese women*. Trop Med Int Health, 2004. 9(9): p. 949-58.
194. Pereira, N.R., A. Sarmiento, and L. Santos, *Simultaneous diagnosis of severe imported Plasmodium falciparum malaria and HIV: report of three cases*. Malar J, 2015. 14: p. 266.

195. Branson, B.M., Owen, S Michele.; Wesolowski, Laura G.; Bennett, Berry; Werner, Barbara G.; Wroblewski, Kelly E. et al. , *Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations*. Centers for Disease Control and Prevention (U.S); Association of Public Health Laboratories., 2014. 27.
196. Mouala, C., et al., *Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl*. AIDS, 2009. 23(15): p. 1997-2004.
197. Ramirez-Olivencia, G., et al., *[Imported malaria and HIV infection in Madrid. Clinical and epidemiological features]*. Rev Clin Esp, 2012. 212(1): p. 10-7.
198. WHO. *Guidance on temporary malaria control measures in Ebola-affected countries*. November 2014
199. Monge-Maillo, B., et al., *Travelers visiting friends and relatives (VFR) and imported infectious disease: travelers, immigrants or both? A comparative analysis*. Travel Med Infect Dis, 2014. 12(1): p. 88-94.
200. Rojo-Marcos G., Cuadros-González J., et al., *Paludismo importado en un hospital general de Madrid*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25(3):168-71
201. Girone S., Lollo G., *Las migraciones de tránsito: estrecho de Gibraltar vs Canal de Sicilia*. Investigaciones geográficas, nº54 pp 37-70 ISSN: 0213-4691.
202. Ahmed, M.O. and M.A. Daw, *Mapping the travel route of African refugees who traverse Libya to determine public health implications for Libya and the North-African region*. Travel Med Infect Dis, 2016. 14(2): p. 162-4.
203. Firenze A., et al., *Stato di salute degli immigrati approdati sulle coste italiane*. Epidemiol Prev 2014; 38(6) suppl 2: 78-82.
204. Sondén K, Castro E, Trönnberg L, Stenström C, Tegnell A, Färnert A. *High incidence of Plasmodium vivax malaria in newly arrived Eritrean refugees in Sweden since May 2014*. Euro Surveill. 2014; 19(35):pii=20890.
205. Okell LC, G.A., Lyons E, Drakeley CJ. , *Submicroscopic infection in Plasmodium falciparum-endemic populations: a systematic review and meta-analysis*. J Infect Dis, 2009, . 200:1509-1517.
206. Bottieau, E., et al., *Imported non-Plasmodium falciparum malaria: a five-year prospective study in a European referral center*. Am J Trop Med Hyg, 2006. 75(1): p. 133-8.
207. Taylor WRJ, H.J., Turner GDH, White NJ, Dondorp AM. , *Respiratory manifestations of malaria*. . Chest, 2012;. 142: 492-505.

208. Ansart S, P.L., Thellier M, Davis M, Bricaire F, Caumes E., *Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers of imported malaria seen as outpatients.* J Travel Med, 2010. 17:124-9.
209. Bisoffi Z., et al., *Accuracy of a rapid diagnostic test on the diagnosis of malaria infection and of malaria-attributable fever during low and high transmission season in Burkina Faso.* Malaria Journal 2010,9:192
210. Parola, P., et al., *Hypertriglyceridemia as an indicator of the severity of falciparum malaria in returned travelers: a clinical retrospective study.* Parasitology Research, 2004. 92(6): p. 464-466.
211. Hansmann Y, Staub-Schmidt T. and Christmann D. *Le paludisme d'importation à Strasbourg: une étude épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique.* Tropical Medicine and International Health.1997 Vol 2 N°10 941-952.
212. Visser, B.J., et al., *Serum lipids and lipoproteins in malaria--a systematic review and meta-analysis.* Malar J, 2013. 12: p. 442.
213. Clark, M.A., M.M. Goheen, and C. Cerami, *Influence of host iron status on Plasmodium falciparum infection.* Front Pharmacol, 2014. 5: p. 84.
214. Oluboyede O.A, et al. *Evaluation of serum ferritin levels and other hematological parameters in a nigerian population.* Journal of the national medical association, vol 75 n°9, 1983
215. Morrone, A., et al., *Iron deficiency anaemia prevalence in a population of immigrated women in Italy.* Eur J Public Health, 2012. 22(2): p. 256-62.
216. Vilajeliu A., et al., *Parasitosis importadas en la población inmigrante en España.* Rev Esp Salud Pública 2014; 88:783-802.
217. Gonzalez, A., et al., *Severe imported malaria in adults: retrospective study of 20 cases.* Am J Trop Med Hyg, 2009. 81(4): p. 595-9.
218. Santos, L.C., et al., *Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases.* Malar J, 2012. 11: p. 96.
219. Losert, H., et al., *Experiences with severe P. falciparum malaria in the intensive care unit.* Intensive Care Med, 2000. 26(2): p. 195-201.
220. WHO. *Severe malaria.* Tropical Medicine and International Health. 2014 volume 19 suppl 1 pp 7-131
221. Bruneel, F., et al., *Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults.* PLoS One, 2010. 5(10): p. e13236.



222. Tangpukdee, N., et al., *Falciparum malaria parasitemia index for predicting severe malaria*. Int J Lab Hematol, 2012. 34(3): p. 320-7.
223. Newton PN., et al. *Prognostic indicators in adults hospitalized with falciparum malaria in Western Thailand*. Malaria J 2013, 12:229
224. Berg, A., et al., *Falciparum malaria and HIV-1 in hospitalized adults in Maputo, Mozambique: does HIV-infection obscure the malaria diagnosis?* Malar J, 2008. 7: p. 252.
225. Willen, S.M., C.D. Thornburg, and P.M. Lantos, *Travelers With Sickle Cell Disease*. Journal of Travel Medicine, 2014. 21(5): p. 332-339.
226. Luzzatto, L., *Sickle Cell Anaemia and Malaria*. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 2012. 4(1): p. e2012065.
227. Fleming, A.F., *The presentation, management and prevention of crisis in sickle cell disease in Africa*. Blood Rev, 1989. 3(1): p. 18-28.
228. Oniyangi O, O.A.A., *Malaria prophylaxis in sickle cell disease*. . Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4):CD003489.
229. Imbert, P., C. Rapp, and P.A. Buffet, *Pathological rupture of the spleen in malaria: analysis of 55 cases (1958-2008)*. Travel Med Infect Dis, 2009. 7(3): p. 147-59.
230. Jimenez, B.C., et al., *Spontaneous splenic rupture due to Plasmodium vivax in a traveler: case report and review*. J Travel Med, 2007. 14(3): p. 188-91.
231. Hernando Vi, Álvarez-del Arco D, et al., *HIV infection in migrant populations in the European Union and European Economic area in 2007-2012: an epidemic on the move*. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70:204–211
232. Saracino, A., et al., *Prevalence and clinical features of HIV and malaria co-infection in hospitalized adults in Beira, Mozambique*. Malar J, 2012. 11: p. 241.
233. Carrillo, E., J. Moreno, and I. Cruz, *What is responsible for a large and unusual outbreak of leishmaniasis in Madrid?* Trends Parasitol, 2013. 29(12): p. 579-80.
234. Acedo Sanchez, C., et al., *Leishmaniasis eco-epidemiology in the Alpujarra region (Granada Province, southern Spain)*. Int J Parasitol, 1996. 26(3): p. 303-10.
235. Moral, L., E.M. Rubio, and M. Moya, *A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacanti region (Spain): implications for the epidemiology of Leishmania infantum infection in southern Europe*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2002. 96(2): p. 129-32.

236. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2013. Madrid, 2015.
237. Riera, C., et al., *Detection of Leishmania infantum cryptic infection in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Eivissa, Balearic Islands, Spain) by different diagnostic methods*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2004. 98(2): p. 102-110.
238. Ibrahim ME, Lambson B, Yousif AO, Deifalla NS, Alnaiem DA, Ismail A, et al. *Kala-azar in a high transmission foci: an ethnic and geographical dimension*. Am J Trop Med Hyg 1999;61:941-4.
239. Romano A, D.N., Mendez J, Sacks DL, Peters NC., *Cutaneous Infection with Leishmania major Mediates Heterologous Protection against Visceral Infection with Leishmania infantum*. J Immunol., 2015. Oct 15;195(8):3816-27.
240. Hasker, E., et al., *Visceral leishmaniasis in rural bihar, India*. Emerg Infect Dis, 2012. 18(10): p. 1662-4.
241. Mishra, A., et al., *IL10 Variant g.5311A Is Associated with Visceral Leishmaniasis in Indian Population*. PLoS One, 2015. 10(5): p. e0124559.
242. Leish, G.E.N.C., et al., *Common variants in the HLA-DRB1-HLA-DQA1 HLA class II region are associated with susceptibility to visceral leishmaniasis*. Nat Genet, 2013. 45(2): p. 208-13.
243. Mengesha B, E.M., Takele Y, Mekonnen K, Tadesse T, Feleke A, et al., *Prevalence of malnutrition and associated risk factors among adult visceral leishmaniasis patients in Northwest Ethiopia: a cross sectional study*. BMC Res Notes., 2014; 7:75.
244. Gijón-Conde, T., et al., *Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española*. Revista Española de Cardiología, 2015. 68(8): p. 672-679.
245. Saghrouni, F., et al., *Asymptomatic carriage of Leishmania in family members of patients with visceral leishmaniasis in Central Tunisia*. Pathol Biol (Paris), 2012. 60(5): p. e55-8.
246. Picado, A., et al., *Risk factors for visceral leishmaniasis and asymptomatic Leishmania donovani infection in India and Nepal*. PLoS One, 2014. 9(1): p. e87641.
247. Liberopoulos, E.N., et al., *Visceral leishmaniasis is associated with marked changes in serum lipid profile*. Eur J Clin Invest, 2014. 44(8): p. 719-27.
248. Singh Z.N., Rakheja D., Yadav T.P., Shome D.K. *Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum*. Clin Lab Haem 2005, 27,312-315

249. Pagliano, P., et al., *Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature*. J Antimicrob Chemother, 2005. 55(2):
250. Mueller, Y., et al., *Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda*. Trop Med Int Health, 2009. 14(8): p. 910-7.
251. Ferede, G., et al., *Visceral Leishmaniasis-Malaria Coinfection and Their Associated Factors in Patients Attending Metema Hospital, Northwest Ethiopia: Suggestion for Integrated Vector Management*. Malar Res Treat, 2017. 2017: p. 6816913.
252. Nandy, A., et al., *Co-existent kala-azar and malaria in India*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1995. 89(5): p. 516.
253. Van den Bogaart, E., et al., *Concomitant malaria among visceral leishmaniasis in-patients from Gedarif and Sennar States, Sudan: a retrospective case-control study*. BMC Public Health, 2013. 13: p. 332-332.
254. Van den Bogaart, E., et al., *Prevalence, features and risk factors for malaria co-infections amongst visceral leishmaniasis patients from Amudat Hospital, Uganda*. PLoS Negl Trop Dis, 2012. 6(4): p. e1617.
255. Badiaga, S., et al., *Contribution of nonspecific laboratory test to the diagnosis of malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterolemia*. J Travel Med, 2002. 9(3): p. 117-21.
256. Chukwuocha, U.M. and K.N. Eke, *Malaria parasite status and cholesterol level of malaria patients in parts of the IMO River Basin of Nigeria*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2011. 4(12): p. 993-996.