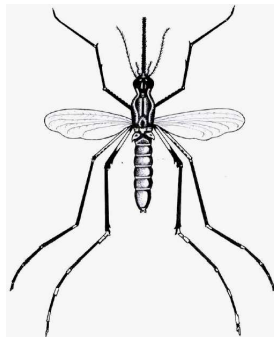


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**PALUDISMO IMPORTADO
EN UN CENTRO DE REFERENCIA PARA
ENFERMEDADES TROPICALES:
EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA
(HOSPITAL CARLOS III. 2002-2007)**

TESIS DOCTORAL



GERMÁN RAMÍREZ OLIVENCIA

MADRID 2009

Dr. José Ramón de Juanes Pardo. Profesor titular del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Dr. José María Peña Sánchez de Rivera. Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

A Susana, mi esposa

Qo 1,2: “ ¡Vanidad de vanidades! - dice Qohélet -, ¡vanidad de vanidades, todo vanidad!

Qo 12,12: “Componer muchos libros es nunca acabar, y estudiar demasiado daña la salud”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, D. Jesús Ramírez Alcázar y Dña. María del Carmen Olivencia Roldán, que me enseñaron a “aprovechar el tiempo” y me indicaron el verdadero camino de la Sabiduría. Gracias también por su aportación a esta Tesis doctoral (gráficos y recomendaciones bibliográficas).

Al Dr. Sabino Puente Puente, amigo y maestro, además de jefe de la Sección de Medicina Tropical del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Carlos III. Muchas gracias por despertar en mí el interés y el gusto por “lo tropical”.

Al Profesor De Juanes Pardo, por su asesoramiento en la elaboración de esta obra.

Al Profesor Peña Sánchez de Rivera, sin cuyo consejo y colaboración constante no habría sido posible la presentación de este trabajo.

A la Dra. Herrero Mendoza, por el estímulo continuo, su constante apoyo y sus acertados comentarios. Su disposición y generosidad ha facilitado la redacción de esta Tesis.

A D. Antonio Alberto Sanz Ledesma, por la revisión del estilo literario de este trabajo.

Al Dr. Rivas González, que efectuó parte de mi trabajo cotidiano para acelerar la elaboración de este estudio.

A la Dra. Subirats Núñez, del Servicio de Microbiología y a la Dra. Corcuera Pindado, del Servicio de Anatomía Patológica, quienes han facilitado las fotografías que figuran en esta obra.

A Dña. Sheila Reiz Castillo, y a D. Ismael Muñoz Pérez, por su colaboración en la búsqueda de las historias clínicas en el Archivo.

Al Dr. González-Lahoz, jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Carlos III, por haber mostrado su confianza en mi trabajo.

Al Dr. Molina Gómez, del Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz, de quien aprendí a ser médico.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN11
Malaria: historia13
Paludismo: epidemiología16
Malaria: el parásito20
Paludismo: la enfermedad29
Malaria: fisiopatología33
Malaria: inmunidad35
Paludismo: tratamiento y quimioprofilaxis39
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS43
PACIENTES Y MÉTODOS49
Tipo de estudio51
Ámbito de estudio51
Pacientes52
Definiciones52
Métodos56
Análisis estadístico64
RESULTADOS69
Descripción epidemiológica de los episodios71

Descripción de los hallazgos clínicos85
Comparación entre el grupo de episodios en semi-inmunes y en no inmunes99
Paludismos asintomáticos y malaria graves. Variables asociadas107
Malaria y VIH111
DISCUSIÓN123
CONCLUSIONES195
BIBLIOGRAFÍA199
ANEXOS227
Anexo 1: Publicaciones229
Anexo 2: Fotografías255
Anexo 3: Listado de abreviaturas261

INTRODUCCIÓN

El paludismo o malaria es una enfermedad infecciosa producida por un protozoo y transmitida por un artrópodo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que se producen cerca de 300-350 millones de casos al año en el mundo, la mayoría de ellos en el continente africano⁽¹⁾. Es una enfermedad conocida desde la antigüedad, pero que aún no se ha conseguido controlar y que afecta sobre todo a los países más que cuentan con menos recursos sanitarios.

Algunos países que están hoy libres de la enfermedad estuvieron afectados por ella en su historia reciente, como es el caso de España y en ellos, los casos de paludismo que se detectan son importados, es decir, se diagnostican en individuos que proceden de regiones endémicas de otras naciones. Por ello, conviene repasar, siquiera sea brevemente, la historia de la enfermedad y examinar el estado epidemiológico actual de la misma. Por su elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial, consideramos útil describir el agente infeccioso, el mecanismo de transmisión, la fisiopatología de la enfermedad y sus características clínicas, además de revisar el tratamiento y las medidas de profilaxis actualmente disponibles.

Malaria: historia^(2,3)

Existen referencias muy antiguas de la enfermedad en distintas culturas. En el año 2700 a.C. se realizan posiblemente las primeras descripciones del paludismo en *Nei Ching*, el Canon de la Medicina China. Otras

descripciones pueden hallarse en las culturas india y asiria, ligadas por lo general a consideraciones religiosas, y concebidas como posesiones espirituales o castigos divinos.

La primera descripción, siquiera sea rudimentariamente científica, de la malaria puede atribuirse a Hipócrates; que asocia la aparición de fiebre a determinadas estaciones del año y a ciertas localizaciones geográficas. En el tratado médico sánscrito *Susruta* se atribuye la enfermedad a la picadura de determinados mosquitos. Los romanos relacionan el padecimiento con las zonas húmedas y pantanosas. Así mismo, en el siglo II a.C. ya se emplea en China un remedio extraído de la planta Qinghao (*Artemisia annua*).

En el siglo XVII, los misioneros jesuitas españoles aprendieron de las tribus indígenas de Sudamérica las propiedades de la corteza del árbol Cinchona como tratamiento de la malaria y, un siglo después, en Italia, se bautizó la enfermedad como MALARIA (del Italiano *mal aria* o mal aire) y en Francia recibió el nombre de PALUDISME (del Latín *palus*, pantanos).

A partir de entonces se han producido diversos hitos en la historia de la enfermedad. Así, la actual quinina, fue aislada en 1820 por Pelletier y Caventou en Francia. La primera descripción del parásito en la sangre fue realizada por Charles Louis Alphonse Laveran el 6 de noviembre de 1880. Giovanni Batista Gras y Raimondo Fileti introdujeron los nombres de *P. vivax* y *P. malariae* para los agentes etiológicos de las fiebres tercianas y cuartanas en 1890; en 1897 William H. Welch, identificó el agente causal de las

fiebres tercianas malignas como *P. falciparum*. En 1922, John William Watson Stephens describió *P. ovale*. La demostración de que la enfermedad se transmitía a través de la picadura de mosquitos la realizó Ronald Ross en 1897.

Paludismo en España⁽⁴⁾

La malaria se encuentra ya probablemente en España en los enclaves del Neolítico, entre los años 8000 y 10000 a.C. como consecuencia de los primeros asentamientos humanos, la instauración de los primeros regadíos y las zonas de estancamiento de aguas, que condujeron a un aumento de la enfermedad.

En la Edad Media uno de los cultivos fundamentales es la plantación de arroz y ya en el siglo XI d.C. un Real Decreto sanciona las plantaciones que se encuentran demasiado cerca de las ciudades, porque se observa la asociación de éstas con el desarrollo de la fiebre intermitente. Los sucesivos movimientos migratorios extienden la enfermedad por toda la Península, con la excepción de algunas regiones como Asturias, Norte de Navarra y León. Durante la Reconquista, los soldados procedentes de estas regiones son rechazados porque con frecuencia sufren “chapoteadas”: fiebres intermitentes que los dejan inútiles para la guerra. (Esta situación sugiere ya diferencias en la inmunidad frente a la enfermedad en diversas poblaciones).

Durante varios siglos el paludismo diezma la población, y afecta a personajes ilustres como Felipe II, Felipe IV, Felipe V, Fernando VI, Carlos II, Santa Teresa de

Jesús y Hernán Cortés. A comienzos del siglo XX, la malaria es considerada por las autoridades españolas como el mayor problema sanitario, pues causa 4000 muertes al año. A lo largo del siglo, varios acontecimientos condujeron a la reducción de la incidencia de la enfermedad: la expansión en la Península de *Gambusia* (un pez devorador de larvas de mosquito), las mejoras en las medidas sanitarias y el éxodo rural; todo ello condujo a esta disminución hasta la Guerra Civil, momento en que hubo un recrudecimiento de la enfermedad. Finalmente, con la fumigación con DDT se consiguió erradicar la enfermedad.

Oficialmente España está libre de la enfermedad desde 1964^(5,6).

Paludismo: epidemiología

Situación en África⁽⁷⁾

Los países endémicos para malaria son los siguientes: Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cabo Verde, Camerún, República Centroafricana, Chad, Islas Comores, Congo, Costa de Marfil, Eritrea, Etiopía, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea Bissau, Guinea Ecuatorial, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauricio, Mauritania, Mozambique, Namibia, Níger, Nigeria, Ruanda, Sao Tomé y Príncipe, Senegal, Seychelles, Sierra Leona, Somalia, Sudáfrica, Sudán, Swazilandia, Tanzania,

Togo, Uganda, Yibuti, Zaire, Zambia, Zimbawe. (Existen mínimos focos en algunos países como Egipto y Marruecos).

Se estima que de los 300-350 millones de casos anuales de paludismo, África subsahariana es la región donde se producen el 60% de los mismos. La población que reside en zonas endémicas de alto riesgo es aproximadamente el 75%; tan sólo el 7% de la población vive en territorios libres de malaria. En el año 2005 el número de casos superó los 57 millones, con un total de 75.000 muertes.

El 90% de las muertes por paludismo en el mundo se producen en África Subsahariana, y la población infantil menor de 5 años es la más afectada. No obstante, la cuantificación del problema es un reto por diversos motivos; entre otros, la existencia de formas clínicas asintomáticas, la limitación en los recursos diagnósticos y la infranotificación. Los datos que maneja la OMS proceden de cuarenta y dos de los cuarenta y seis países endémicos en este continente.

La especie responsable del mayor número de casos es *P. falciparum*.

Situación en el Sudeste asiático⁽⁸⁾

La enfermedad es endémica en todos los países del SEARO (South East Asian Regional Office) excepto en Maldivas donde se erradicó en 1984 (Bangladesh, Bhutan, Corea del Norte, India, Indonesia, Birmania/Myanmar, Nepal, Ceilán /Sri Lanka, Tailandia y Timor Oriental). Hay, además, regiones endémicas en Afganistán, Camboya/Cambodia, China, Corea del Sur, Filipinas, Laos,

Malasia, Pakistán, Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón, Vanuatu y Vietnam.

Las cifras oficiales de casos y muertes por malaria son poco fiables, pues se estima que las reales pueden multiplicar aquellas por valores entre diez y veinticinco veces más. A nivel mundial, los países del SEARO son los responsables del 30% de todos los casos de paludismos, y del 5% de las muertes atribuibles a esta enfermedad. En India se produce la mayoría de los casos comunicados (78,2%) mientras que en Myanmar se produce el mayor número de fallecimientos debidos a la enfermedad (53,7% del total), probablemente por la estructura de la organización sanitaria.

La proporción de paludismos por *P. falciparum* se ha incrementado en los últimos años, mientras que *P. vivax* está afectando sobre todo a Corea del Norte. Aunque se ha producido un gran progreso, la enfermedad continúa siendo uno de los principales problemas de salud, pues se han producido focos epidémicos como consecuencia de las alteraciones de ecosistemas, provocadas por movimientos migratorios hacia y desde zonas endémicas.

El problema de la resistencia a múltiples fármacos es más grave en Asia que en otras partes del mundo y está localizado principalmente en las regiones fronterizas de Birmania/Myanmar con China, Laos y Tailandia, y de Camboya/Cambodia con Tailandia y Vietnam.

Situación en América⁽⁹⁾

En América, la malaria se distribuye en regiones del Caribe (Haití, República Dominicana), América Central (Belice, Méjico, Costa Rica, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá), y del Sur (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guayana francesa, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Venezuela). Los países responsables del mayor número de casos son Brasil (57%), Colombia (11%) y Perú (9%).

Se ha producido un descenso en el número de casos de malaria (1.288.648 en el año 1998, 917.828 en el año 2006), y de muertes atribuibles a ella (422 casos en 1988, 101 casos en 2006). Se han producido algunos brotes epidémicos, como el que afectó a Bahamas y Jamaica en el año 2006. El objetivo propuesto por la OMS es la disminución del 50% en el número de casos para el año 2010, y de un 75% para el 2015.

La especie responsable de la mayoría de casos es *P. vivax* (64-75%), seguido por *P. falciparum*.

Otras regiones. Oriente Medio y Europa

Se han descrito focos de paludismo en Arabia Saudí, Armenia, Azerbaiyán, Emiratos Arabes, Georgia, Iran, Iraq, Kirguistán, Oman, Siria, Tajikistan, Turkmenistán, Turquía, Uzbekistán y Yemen.

Malaria: el parásito

El agente etiológico de la malaria es un protozoo del género *Plasmodium*, familia Plasmodiidae, suborden Haemosporidiidae, orden Coccidia, del que existen 120 especies que pueden encontrarse en la sangre de mamíferos, aves y reptiles. La gran mayoría de ellos se transmiten por mosquitos, que en la enfermedad humana son anofelinos y se subdividen en 2 subgéneros, *Laverania* y *Plasmodium*. El primero de ellos incluye *P. falciparum*, mientras que *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* pertenecen al subgénero *Plasmodium* (ver tabla 1).

Género: <i>Plasmodium</i>	
Subgénero: <i>Plasmodium</i>	
Grupo: <i>vivax</i>	Especies: <i>P. vivax</i> , <i>P. cynomolgi</i> , <i>P. eylesi</i> , <i>P. gonderi</i> , <i>P. hylobati</i> , <i>P. jefferyi</i> , <i>P. pitheci</i> , <i>P. schwetzi</i> , <i>P. simium</i> , <i>P. sylvaticum</i> , <i>P. youngi</i>
Grupo: <i>ovale</i>	Especies: <i>P. ovale</i> , <i>P. fieldi</i> , <i>P. simiovale</i>
Grupo: <i>malariae</i>	Especies: <i>P. malariae</i> , <i>P. brazilianum</i> , <i>P. inui</i>
Grupo: no especificado	Especies: <i>P. coatneyi</i> , <i>P. fragile</i> , <i>P. knowlesi</i>
Subgénero: <i>Laverania</i>	Especies: <i>P. falciparum</i> , <i>P. reichenowi</i>
Subgénero: <i>Vinckeia</i>	Especies que infectan roedores, murciélagos y otros animales

Tabla 1. Especies de *Plasmodium*. Extraída de Essential Malariology⁽¹⁰⁾.

Ciclo vital del paludismo

El mosquito *Anopheles* es el vector de la malaria. Existen más de 400 especies de mosquito *Anopheles*, pero sólo 40 de ellos se consideran vectores importantes de la enfermedad. Algunos *Anopheles*, como *A. gambiae* son muy antropofílicos, por lo que son muy efectivos en la transmisión humana.

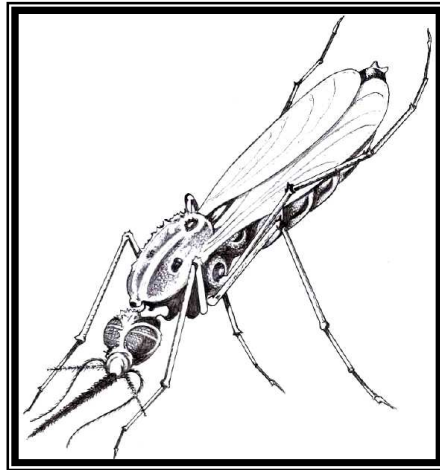


Gráfico 1. La hembra del mosquito *Anopheles* es el vector de la enfermedad. La morfología externa de los adultos y de las larvas proporciona las claves para el reconocimiento del género *Anopheles*.

Invasión del hígado

La inyección de esporozoítos durante la picadura de una mosquito *Anopheles* es baja (15-200 esporozoítos), pero suficiente para establecer la infección a nivel hepático. Durante la picadura del mosquito los esporozoítos son

liberados bajo la piel del huésped. Tardan aproximadamente diez minutos en llegar a un vaso sanguíneo, un minuto en penetrar en él y dos minutos en alcanzar el hígado. Una vez aquí, salen de la circulación y entran en el parénquima hepático⁽¹¹⁾.

La migración a través de la célula parece realizarse mediante el empleo por parte del parásito de lipasas, proteasas o proteínas formadoras de poros de membrana. Además, parece haberse demostrado que son diferentes grupos de proteínas las que intervienen en la migración a través de las células endoteliales y las que facilitan la parasitación de los glóbulos rojos. Cuando los esporozoítos llegan al parénquima hepático, continúan atravesando hepatocitos hasta que, al final del proceso, infectan una célula. El mecanismo de migración a través de éstas produce la lesión de las mismas y genera la respuesta inflamatoria, que favorece la infección en las células vecinas (se liberan factores como HGF/MET).

El esporozoíto tiene dos vías de exocitosis. La primera es similar a la de las células de mamíferos, con secreción de proteínas y lípidos del cuerpo celular. Dentro de las vesículas se localizan la proteína CS y TRAP. La segunda vía es regulada por diferentes estímulos, entre ellos la migración a través de las células; y es esta vía la que permite la formación de vesículas parasitóforas, responsables de la infección de la célula definitiva. HGF/MET no es necesario para la invasión, pero sí para el desarrollo del parásito dentro de la célula. Se produce una cascada de reacciones intracelulares en las que

intervienen GTPasas Rho, que modifican el citoesqueleto del hepatocito e impiden la apoptosis.

Movimientos del esporozoito

Existen tres tipos de movimientos en el esporozoito: motilidad extracelular por deslizamiento, motilidad a través de la célula y motilidad para la invasión.

Motilidad extracelular o “gliding”

La movilidad del esporozoito no se realiza mediante flagelos, cilios o emisión de pseudópodos, sino a través de unas organelas denominadas micronemas, que contienen adhesinas que se segregan por el poro apical y se redistribuyen por la superficie celular. Cuando las adhesinas se unen a un sustrato sólido, su traslocación produce tracción para la movilidad. En este mecanismo tiene importancia TRAP (*thrombospondin related adhesive protein*), que está acoplada a fibras de actomiosina, transmite a la superficie celular los movimientos del complejo motor, y causa el movimiento retrógrado de la membrana. Además, parece que tiene funciones de adhesión (tiene regiones extracelulares relacionadas con el factor von Willebrand A y la trombospondina)⁽¹²⁾. Este movimiento recibe el nombre anglosajón de “*gliding*”, que se traduce por deslizamiento.

Fase intrahepatocitaria.

Una vez dentro del hepatocito, el esporozoito puede seguir dos rutas:

- Desarrollo de hipnozoíto: forma durmiente responsable de las recurrencias. Tras la activación por estímulos desconocidos, se desarrolla mediante la ruta siguiente.
- Crecimiento y diferenciación a esquizogonia primaria, dentro de la vesícula parasitófora. Durante este período interactúa con el mecanismo celular del hepatocito disminuyendo el procesamiento de polipéptidos, y, por tanto, la expresión de MHC de clase I, impidiendo el reconocimiento por el sistema inmune. Cuando madura y pasa a forma de esquizonte contiene 30.000-50.000 merozoítos.

La generación de miles de merozoítos produce una disrupción de la membrana vacuolar parasitófora, que se rompe. Los merozoítos pasan al citoplasma del hepatocito, y cuando se rompe, ambos componentes pasan al sinusoides hepático. La mayoría de los merozoítos son atrapados por las células de Kupffer, pero una pequeña proporción escapa al torrente circulatorio.

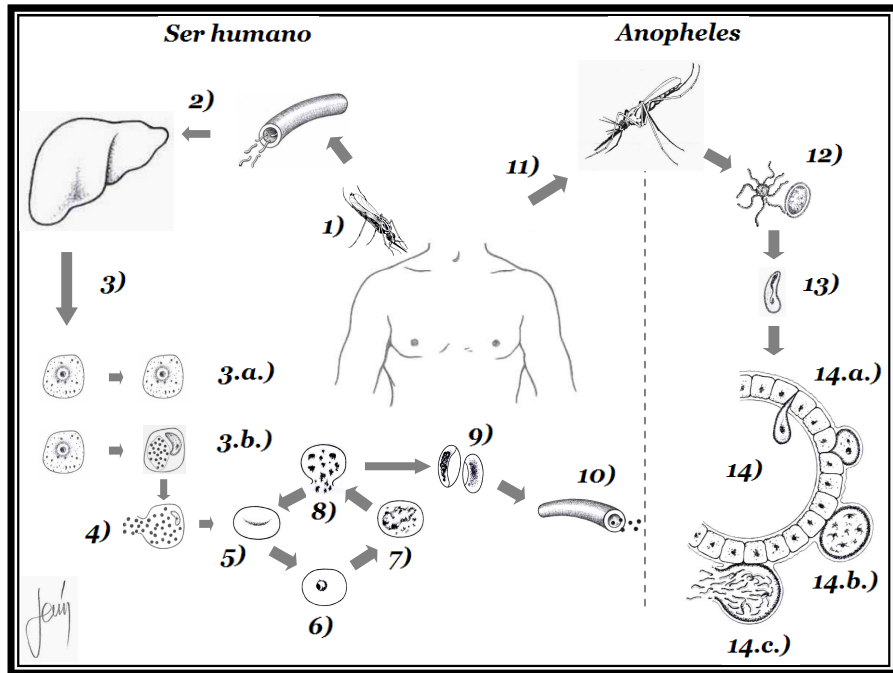


Gráfico 2. Ciclo vital del parásito. Existen dos ciclos, uno en el interior del huésped, y otro dentro del vector. 1. Picadura del mosquito, que inocula esporozoítos. 2. Llegada al hígado de los esporozoítos. 3. Entrada en los hepatocitos. 3.a. Formas durmientes o Hipnozoítos. 3.b. Esquizonte. 4. Se produce la ruptura celular, con salida de merozoítos. 5. Entrada en el glóbulo rojo. 6. Trofozoítos (forma en anillo). 7. Esquizonte (forma tardía). 8. Ruptura celular y salida de merozoítos. 9. Algunas formas se diferencian en gametocitos sexuales. 10. Formas circulantes en sangre. 11. Picadura del mosquito, que adquiere los gametocitos. 12. Exflagelación de los gametocitos masculinos. 13. Zigoto. 14. En el intestino del mosquito, el zigoto pasa a oocineto, que migra desde la luz intestinal hacia el interior. 14.a. y 14.b. Desarrollo de ooquistes. 15. Ruptura y salida de esporozoítos.

Invasión de los eritrocitos.

Los parásitos entran en el eritrocito en un proceso rápido y complejo, que dura aproximadamente 30 segundos. Los merozoítos circulantes en sangre entran en contacto con los hematíes y, en las fases iniciales, se orientan de forma que el extremo apical queda en contacto con la superficie celular. De esta forma los micronemas y otras estructuras como los gránulos densos quedan por encima de la membrana. Tras esta fase se produce la interacción del parásito y el huésped, se origina una deformación en la membrana del eritrocito, que se invagina, y atrapa al parásito en su interior. En la membrana invaginada no se encuentran proteínas eritrocitarias (como banda 3, glicoforina o proteínas del citoesqueleto); sin embargo se incorporan proteínas G. que actúan como moléculas señalizadoras vacuolares, facilitando la producción de AMPc y el intercambio de moléculas entre el citoplasma eritrocitario y el parásito⁽¹³⁾.

Tras la penetración en el eritrocito, el merozoíto pierde el citoesqueleto y el complejo apical, pasando a la fase de trofozoíto. Los trofozoítos tienen forma irregular, en anillo, y se nutren del citoplasma eritrocitario a través de una estructura denominada microporo o citostoma. Se produce gran cantidad de hierro residual de la digestión de la hemoglobina, que resulta tóxica para el parásito. La enzima hemo-polimerasa cataliza la formación de hemozoína a partir de los residuos de hematina parcialmente degradados, que permanece separada del citoplasma parasitario por la membrana de la vesícula parasitófora.

El ciclo del trofozoito continúa con varias replications y divisiones, pasando a fase de esquizonte, que contiene los merozoítos hijos. En los esquizontes maduros, los merozoítos se encuentran junto a los restos del citoplasma y los pigmentos de hemozoína. En el momento de la ruptura, todo este material pasa al torrente sanguíneo y desencadena una respuesta inflamatoria, en la que parece tener especial importancia la proteína glicosilfosfoinositol. La mayoría de los merozoítos vuelven a entrar en otros hematíes en forma asexual, pero algunos de ellos se desarrollan como gametocitos. Los que modulan la inducción de la gametocitogénesis son factores solubles que actúan de forma dosis dependiente, entre los que se incluyen anticuerpos frente a las formas asexuales y lisados del parásito.

Fase en el mosquito.

Esta fase comienza cuando la hembra del mosquito ingiere sangre de un individuo infectado con formas sexuales diferenciadas de *Plasmodium*, denominadas gametos macrogametocitos o gametocitos femeninos, y microgametocitos o gametocitos masculinos⁽¹⁴⁾.

En un proceso denominado exflagelación, se fija a cada gameto masculino un flagelo. Este proceso puede producirse por alteraciones del pH, de la temperatura o por la presencia de ácido xanturénico. Existen factores reguladores de la progresión del ciclo en el gametocito masculino, como la proteína quinasa dependiente de calcio plant-like (CDPK4) o la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Tras la ingesta de la sangre los

gametocitos emergen de los eritrocitos y se fusionan formando el cigoto. Se segrega la matriz peritrófica (PM), que es una estructura acelular que contiene quitina y que separa la sangre del epitelio intestinal del mosquito. Algunas proteínas almacenadas en gránulos secretores se liberan y se asocian a PM. El cigoto se desarrolla como oocineto (forma móvil) que debe cruzar la matriz peritrófica para invadir el intestino. El oocineto segrega quitinasas por el extremo apical y genera un camino mediante la digestión de la matriz. Los oocinetos poseen glucoproteínas con glucofosfoinosítido, (P25 y P28) que protegen al oocineto de la digestión de las proteasas en el intestino del mosquito.

El oocineto expresa una serie de genes productores de proteínas de adhesión sin las cuales no puede invadir el intestino (SOAP- secreted ookinete adhesive protein; TRAP; CS circumsporozoite; CTRP Circumsporozoite and thrombospondin-related adhesive protein related protein; WARP- von Willebrand Factor A domain related protein; MAOP- Membrane-attack ookinete protein).

Los oocinetos penetran en las células epiteliales intestinales sin formar vacuolas, activando una serie de mecanismos que conducen a la apoptosis. Esto se traduce en la pérdida de microvilli, protrusión de la célula hacia la luz intestinal, despegamiento de las células vecinas, condensación nuclear y picnosis. Finalmente la célula cae a la luz intestinal. Durante este proceso el oocineto ha alcanzado la membrana basolateral, por la que sale de la misma y se incorpora a la hemolinfa. En este momento los oocinetos se diferencian a ooquistes (no se conoce bien el mecanismo,

pero parece estar determinado por la interacción con el colágeno IV y la laminina de la membrana basal). Las formas de ooquiste experimentan una gran replicación, produciendo 8000-10000 esporozoítos en dos semanas. Estos esporozoítos alcanzan las glándulas salivares mediante un mecanismo quimiotáctico. Los esporozoítos atraviesan la membrana basal e invaden las células secretoras utilizando vacuolas de forma transitoria. Durante este proceso, los esporozoítos maduran y se hacen más infectivos. Más tarde, los esporozoítos salen de las vacuolas y quedan preparados en los ductos para ser inyectados por el mosquito.

Paludismo: la enfermedad⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La malaria se caracteriza fundamentalmente por fiebre. Clásicamente se han descrito dos patrones: las fiebres tercianas, en las que el acceso febril ocurre cada 48 horas, y las fiebres cuartanas, con periodicidad cada 72 horas. Estos patrones son consecuencia de los ciclos de ruptura sincronizada de los hematíes parasitados en función de la especie de *Plasmodium (malariae)*. Sin embargo, el patrón habitual de la fiebre es irregular. Pueden distinguirse tres fases:

- Período frío, de hasta una hora de duración, en el que aparecen mialgias, cefalea, malestar general y sensación de frío.
- Período caliente, en el que la temperatura puede alcanzar los 41°C, que dura entre dos y seis horas.

- Período lítico, con gran diaforesis, somnolencia y debilidad.

Otras síntomas o signos que se pueden encontrar durante un episodio de paludismo son artralgias, diarrea, calambres abdominales, hepatomegalia, esplenomegalia, taquicardia, etc. y dentro de los hallazgos de laboratorio se puede encontrar leucopenia o trombopenia.

Existen una serie de criterios clínicos que definen la gravedad de la enfermedad y que son diferentes para niños y adultos, dado que aparecen con diferente frecuencia en los dos grupos. En niños es poco frecuente la ictericia, el edema pulmonar o la insuficiencia renal, mientras que es frecuente la hipoglucemia, la tos al inicio del proceso, y las secuelas neurológicas. Por ello, la OMS definió los siguientes criterios

Criterio de paludismo grave en adultos⁽¹⁸⁾

Pacientes con parasitemia asexual por *P. falciparum* y la presencia, no justificada por otra causa, de alguna de las siguientes características clínicas o de laboratorio:

- Anemia grave (Hemoglobina < 5 g/dl)
- Hipoglucemia (Glucemia < 40 mg/dl)
- Acidosis
- Hiperlactacidemia
- Hiperparasitemia (en función del grado de inmunidad; ver *Pacientes y métodos*)

- Insuficiencia renal (Cr > 3 mg/dl), con diuresis menor de 400 ml/día a pesar de rehidratación correcta.
- Hemoglobinuria
- Ictericia
- Hemorragia
- Edema pulmonar (criterio radiológico)
- Colapso circulatorio.
- Convulsiones de repetición.
- Distrés respiratorio (respiración acidótica).
- Disminución del nivel de consciencia
- Postración (definido como incapacidad para mantener la sedestación)

Criterios de paludismo grave en niños⁽¹⁸⁾

Se definen tres grupos:

Grupo 1: requieren medicación parenteral y presentan cualquiera de los siguientes cuadros clínicos:

- Postración
- Distrés respiratorio.

Grupo 2: no presentan los síntomas anteriores, pueden tomar la medicación oral, pero presentan:

- Anemia con hemoglobina < 5 g/dl o hematocrito < 15%
- Dos o más convulsiones en menos de veinticuatro horas.

Grupo 3: no presentan ningún síntoma de los dos grupos anteriores pero requiere medicación parenteral, por vómitos persistentes.

Otros criterios de gravedad son el desarrollo de insuficiencia renal, la hiperpirexia, la hipoglucemia y la hiperparasitación (> 5% de parasitación de hematíes circulantes).

Los criterios para definir la existencia de malaria cerebral según la OMS son⁽¹⁸⁾:

- Disminución del nivel de consciencia con una puntuación en la escala de Glasgow menor de 10/14,
- Parasitemia de formas asexuales de *P. falciparum* en sangre periférica, y
- Exclusión de otras causas de coma (mediante anamnesis, serología, cultivos de fluidos y análisis del líquido cefalorraquídeo).
- En los casos mortales, mediante el hallazgo histológico de eritrocitarios secuestrados a nivel cerebral.

Los cuadros clínicos producidos por *Plasmodium no falciparum* no suelen ser tan agresivos.

Malaria: fisiopatología⁽¹⁰⁾

El ciclo de la enfermedad se divide en dos fases: la fase pre-eritrocítica, que comprende el período desde la inoculación de los esporozoítos por parte del mosquito hasta la entrada de los merozoítos en los hematíes, y la eritrocítica, a partir de la entrada de los merozoítos. Durante la fase pre-eritrocítica se producen mínimos cambios a nivel histológico, por lo que es un período asintomático. Las manifestaciones clínicas se producen durante la fase eritrocítica y por mecanismos diversos: liberación de citoquinas, rotura de los hematíes, o secuestro de los hematíes parasitados en diferentes órganos (riñón, cerebro, placenta). Se han propuesto diversas hipótesis para explicar el mecanismo de secuestro, que es el que produce consecuencias más graves.

Obstrucción mecánica

En primer lugar, la parasitación del eritrocito produce alteraciones en la membrana del mismo, lo que impide su deformabilidad y aumenta su rigidez^(19,20). De esta forma los hematíes quedarían detenidos en los vasos cuyo calibre fuera menor que el diámetro de los mismos.

Citoadherencia.

En segundo lugar, durante la parasitación del eritrocito se exportan proteínas a la membrana que actúan en

mecanismos de citoadherencia. Por ejemplo, se generan unas estructuras electrodensas denominadas *knobs*, de localización submembranosa, derivadas de proteínas del parásito HRP (siglas en inglés de proteína rica en histidina), que, se piensa, que actúan como localizadores de sitios específicos de unión, pese a que no actúan directamente en la citoadherencia. Otras proteínas derivadas también del parásito (PfEMP-1 “Proteína de membrana eritrocitaria 1 derivada de *P. falciparum*), se sitúan en la membrana sobre los *knobs*, y participan de forma directa en los mecanismos de adhesión.

Las proteínas expuestas en la superficie del eritrocito son ligandos de diferentes receptores del endotelio. Se han identificado diversos receptores endoteliales tales como la trombospondina, CD 36, ICAM-1 y VCAM. Otros receptores participan en el secuestro de los hematíes en órganos específicos, como la E-selectina, el condroitín sulfato, el ácido hialurónico, CD 31 y $\alpha\beta 3$ en la placenta.

La generación de rosetas (adhesión de hematíes parasitados y no parasitados) sería un modelo mixto de citoadherencia y obstrucción mecánica.

Mecanismos inmunológicos

La parasitación por *Plasmodium* pone en marcha mecanismos inmunológicos celulares y humorales. Pese a que algunos autores han considerado la posibilidad de desarrollar fenómenos de vasculitis, el mecanismo fundamentalmente implicado en las manifestaciones clínicas

son las citoquinas. Determinados antígenos solubles del *Plasmodium* producen la liberación de citoquinas como TNF α , IL-1, IL-6 e IL-8, mecanismo independiente de la activación de las células T, fundamentalmente linfocitos Th1. También en las zonas de secuestro de los hematíes se generan a nivel local sustancias como IL-1 y ácido láctico.

Malaria: Inmunidad⁽²¹⁾

La inmunidad se define como el conjunto de mecanismos encaminados al control de una enfermedad, y la erradicación del agente etiológico. Sin embargo, el concepto de inmunidad en la malaria es difícil de precisar, dado que el hallazgo de una inmunidad completa o esterilizadora (la que evita la aparición y desarrollo de formas del parásito en sangre) es muy raro. Algunos autores lo describen como parasitemia asexual sin fiebre⁽²²⁾. Otros autores distinguen entre inmunidad frente a malaria grave (aquella situación en la que existe parasitemia y manifestaciones de la enfermedad pero sin anemia grave, malaria cerebral o insuficiencia renal), e inmunidad frente a malaria no grave (situación en la que se controla la aparición de cualquier síntoma aunque no se hayan controlado los mecanismos de replicación del parásito)⁽²³⁾.

Independientemente de la definición aceptada, es posible distinguir la existencia de mecanismos innatos de resistencia a la malaria y otros adquiridos tras el contacto repetido con el agente etiológico.

Mecanismos innatos de resistencia

Situaciones independientes del paludismo, pero que confieren resistencia frente a la enfermedad. Son los polimorfismos de los hematíes (hemoglobinopatías, talasemias, enzimopatías, defectos estructurales y de membrana).

Hemoglobinopatías:

Determinadas hemoglobinopatías parecen conferir resistencia a la infección^(24,25). En la mayoría de los casos, se aumenta la susceptibilidad a la fagocitosis, reduciendo el riesgo de malaria clínica. La polimerización de la hemoglobina en situaciones de baja tensión de oxígeno en la anemia de células falciformes, reduce la invasión y replicación del parásito. En otros casos, como en la hemoglobinopatía C, existen defectos en la maduración del parásito, y alteración en la formación de *knobs*, lo que condiciona la citoadherencia y el mecanismo fisiopatológico de las formas severas de la malaria. El mecanismo por el que la hemoglobinopatía E tiene un efecto protector no está totalmente aclarado.

Las talasemias confieren resistencia a la enfermedad por mecanismos no bien conocidos. Se ha propuesto que en estas enfermedades la expresión en la superficie del eritrocito de antígenos parasitarios está aumentada, así como la unión de inmunoglobulinas G.

En el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), las situaciones de estrés oxidativo, como la

hemólisis, impiden el crecimiento de *Plasmodium*. Además, la fagocitosis de los eritrocitos infectados está aumentada. El déficit de piruvato quinasa sólo ha mostrado conferir resistencia a la infección en modelos murinos.

Mecanismos adquiridos de resistencia⁽¹⁰⁾

Consiste en el desarrollo de mecanismos de control tras el contacto con el *Plasmodium*. La generación de respuestas va a estar condicionada por las características del parásito y del huésped. Debido al peculiar ciclo de aquél, se generan diferentes respuestas inmunológicas en función de la etapa y forma evolutiva (sexual o asexual, pre-eritrocítica o eritrocítica); además, debido a la complejidad del parásito, cientos de moléculas actúan como epítomos en el desarrollo de la respuesta inmune. Por otra parte, se producen variaciones alélicas o antigénicas que impiden el reconocimiento por parte del sistema inmune. Además, los mecanismos inmunológicos efectores pueden ser humorales o celulares, y pueden venir determinados por situaciones tales como la edad o la infección por el VIH. En la tabla 2 se resumen algunos de ellos.

<i>Sistema efector</i>	<i>Diana</i>	<i>Mecanismo</i>
Anticuerpos	Esporozoíto	Impide la penetración en el hepatocito.
	Merozoíto	Bloquea la invasión del eritrocito y/o favorece su fagocitosis.
	Gametocito	Lisis por complemento, bloquea la fertilización e impide el desarrollo del cigoto.
	Fragmento GPI	Impide el desarrollo de la cascada inflamatoria.
	Eritrocitos infectados	Favorece la fagocitosis por parte de los macrófagos.
IFN γ – Linfocitos CD4	Eritrocitos infectados y merozoítos libres	Favorece la fagocitosis por parte de los macrófagos.
IFN γ – Linfocitos CD8	Hepatocitos infectados y parásito	Inhibe el desarrollo del parásito y produce la lisis de los hepatocitos.

Tabla 2. Mecanismos inmunológicos adquiridos frente al paludismo. Modificada de Struik⁽²³⁾.

El tiempo necesario hasta el desarrollo de esta inmunidad no está aclarado, sobre todo por las diferencias que existen a la hora de definirla. Se ha sugerido que los mecanismos inmunológicos que impiden las formas graves de enfermedad se desarrollan tras 2-5 años de residencia en

zona endémica, ya que durante ese tiempo ha habido un contacto suficiente con el parásito (estimado en dos o tres episodios de malaria)^(26,27). En principio, esto sería aplicable en regiones de transmisión estable de paludismo.

La duración de esta inmunidad es también motivo de controversia, y se han desarrollado modelos matemáticos que intentan evaluar esta duración. Según dichos modelos, los mecanismos de control de la enfermedad tendrían una vida media de cinco años, mientras que las respuestas responsables del aclaramiento de la parasitemia tendrían una duración de más de veinte años⁽²⁸⁾. Sin embargo, según otros autores, esta inmunidad se perdería rápidamente⁽¹⁰⁾.

Paludismo: tratamiento y quimioprofilaxis

Se han desarrollado diferentes medicamentos para el tratamiento y prevención de la malaria algunos de los cuales presentan actividad frente a todas las especies del parásito, mientras que otros fármacos actúan de forma selectiva. Esto está motivado por el mecanismo de acción de los mismos, pues pueden actuar a diferentes niveles del ciclo biológico o estar restringidos a un paso concreto del mismo. Así, se pueden definir los siguientes grupos de fármacos:

- Esporontocidas (ooquistocidas): Inhiben el desarrollo de los ooquistes en el mosquito. Atovaquona, pirimetamina y proguanil.

- Esquizonticidas tisulares: Actúan en la fase pre-eritrocítica hepática. Primaquina y tafenoquina. En el caso de *P. falciparum*, proguanil y tetraciclinas.
- Hipnozoitocidas: Destruyen las formas “durmientes” hepáticas (*P. vivax* y *P. ovale*). Primaquina y tafenoquina.
- Esquizonticidas hemáticos: Atacan las formas asexuadas hemáticas del parásito (trofozoítos y merozoítos). Amodiaquina, artemisininas, atovaquona, clindamicina, cloroquina, halofantrina, mefloquina, pironaridina, quinina, tafenoquina y tetraciclinas.
- Gametocitocidas: Destruye las formas sexuadas en la sangre. Primaquina, tafenoquina. Amodiaquina, cloroquina, mefloquina y quinina en el caso de los *Plasmodia* no *falciparum*.

La OMS⁽¹⁾ propone unas guías de actuación para evitar el riesgo de adquisición y desarrollo de la enfermedad durante la realización de un viaje a zonas palúdicas (tabla 3).

Tipo de QPA	Riesgo de malaria	Prevención
I	Riesgo muy limitado de transmisión	Uso de repelentes de mosquito y mosquiteras.
II	Riesgo de malaria por <i>P. vivax</i> o <i>P. falciparum</i> sensible a cloroquina	Uso de repelentes de mosquito y mosquiteras. Además, emplear quimioprofilaxis con cloroquina.
III	Riesgo de transmisión de <i>P. vivax</i> y <i>P. falciparum</i> , junto con resistencia a cloroquina emergente.	Uso de repelentes de mosquito y mosquiteras. Además, emplear quimioprofilaxis con cloroquina + proguanil.
IV	Alto riesgo de transmisión de <i>P. falciparum</i> , en combinación con resistencia a antimaláricos, o Riesgo moderado o bajo de malaria por <i>P. falciparum</i> , en combinación con altos niveles de resistencia a drogas.	Uso de repelentes de mosquito y mosquiteras. Además, emplear quimioprofilaxis con doxiciclina, mefloquina o atovaquona-proguanil.

Tabla 3. Recomendaciones para la quimioprofilaxis antipalúdica (QPA) en el viajero ⁽¹⁾

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Justificación

Las características epidemiológicas y clínicas de los casos de paludismo importado en España no se han estudiado en profundidad, pues las series existentes cuentan con un limitado número de casos. Casi en la totalidad de ellas, el diagnóstico se ha realizado a partir de episodios sintomáticos, mientras que las formas asintomáticas, descritas como poco frecuentes, son detectadas de manera casual. En general, el diagnóstico de malaria se sospecha ante la presencia de síntomas tales como la fiebre, y no se suelen solicitar pruebas diagnósticas de esta enfermedad a los individuos asintomáticos. Sin embargo, es probable que el número de casos de paludismo importado en España sea mayor, debido a las formas asintomáticas de la enfermedad. Además, como consecuencia de lo anterior, se desconocen los factores que pueden estar asociados a estas formas de presentación asintomáticas.

Determinados elementos, como la existencia de inmunidad parcial previa, o la presencia de enfermedades concomitantes pueden determinar la intensidad y la gravedad de las manifestaciones clínicas. Así, determinadas enfermedades infecciosas o inflamatorias pueden afectar a la respuesta inmune frente a la malaria, mientras que otras patologías pueden agravarse por el estrés que genera la parasitación palúdica.

Hipótesis general

La respuesta del organismo frente a la malaria depende de factores dependientes del parásito y del propio huésped. De igual manera que en las regiones palúdicas, la forma de presentación clínica del paludismo importado varía desde formas asintomáticas hasta formas graves.

Hipótesis específicas

- El paludismo asintomático es una forma de presentación frecuente de la malaria importada.
- Dentro del paludismo importado existen episodios que reúnen criterios de gravedad, aunque son poco frecuentes.
- La existencia de inmunidad parcial frente a la malaria modifica la forma de presentación clínica hacia perfiles menos graves.
- La existencia de otras enfermedades altera las formas de expresión de la enfermedad.

Objetivo principal

- Conocer las características epidemiológicas y clínicas del paludismo importado en un Centro de Referencia para Enfermedades Tropicales.

Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de aparición de síntomas y alteraciones analíticas en los enfermos de paludismo en el momento del diagnóstico.
- Definir la frecuencia de las formas asintomáticas y de los casos graves de malaria.
- Comprobar la existencia de diferencias clínicas entre los individuos con inmunidad parcial y aquellos no inmunes.
- Describir la comorbilidad durante los episodios de paludismo.
- Conocer la influencia de otras enfermedades sobre el espectro sintomático de la infección malárica, en especial la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realiza un estudio observacional de corte transversal retrospectivo.

Ámbito de estudio

La serie está constituida por los enfermos que acudieron al Hospital Carlos III entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2007, y fueron diagnosticados de malaria. El Hospital Carlos III es un Centro de Referencia para Enfermedades Tropicales y del Viajero perteneciente a la Comunidad de Madrid. Consta de tres Consultas Externas de Patología Tropical, tres de Consejo al Viajero y una Sección de Hospitalización específica con seis camas. Carece de área sanitaria específica del territorio INSALUD-IMSALUD, por lo que los pacientes que acuden a este hospital lo deciden por propia iniciativa, remitidos por su médico de Atención Primaria o vienen trasladados desde otros centros hospitalarios de Madrid.

La práctica clínica habitual incluye la realización de una prueba de microscopía directa (gota gruesa) en todos los individuos que proceden de zonas tropicales, para descartar la presencia de paludismo. En algunos casos se solicitan pruebas de inmunocromatografía (antígeno) o de biología molecular de forma complementaria, a juicio del clínico.

Pacientes

Criterios de inclusión

Hemos incluido en este estudio los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de paludismo reflejado en las historias clínicas de Consultas Externas o de Hospitalización.

Criterios de exclusión

Hemos excluido los pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios:

- Diagnóstico de malaria sin especificar la técnica diagnóstica
- Ausencia de datos en la historia clínica según la relación siguiente:
 - Analíticos (más de siete parámetros en hematología, bioquímica o serología*)
 - Epidemiológicos (más de cinco ítems*)
 - Clínicos (más de cinco ítems*)
 - Parasitológicos (Índice de parasitación*)

Definiciones

Hemos definido EPISODIO de PALUDISMO como aquel proceso en el que se evidencia la positividad de las

* El número de parámetros ausentes supone al menos el 25% del total en cada grupo.

pruebas directas para la detección de Plasmodium en sangre (microscopía, inmunocromatografía, PCR).

Definimos cuatro grupos de individuos:

- VIAJEROS (V): Personas nacidas en países no endémicos para malaria, residentes en zona no endémica para paludismo, y que realizan un viaje a una zona endémica con una estancia menor de dos años.
- NATIVOS (N): Personas nacidas en países endémicos para malaria y residentes en zona endémica para paludismo. El período de estancia en región no endémica previo al diagnóstico de paludismo es menor de dos años.
- RESIDENTES EN ZONA ENDÉMICA (RZE): Individuos nacidos en países no endémicos para malaria, pero que residen habitualmente en zona endémica para paludismo. El tiempo de estancia mínimo requerido en la zona endémica para malaria son dos años.
- NATIVOS-VIAJEROS (NV): Personas nacidas en países endémicos para malaria, que residen habitualmente en zona no endémica y realizan un viaje a zona endémica. El tiempo mínimo requerido de residencia en zona no endémica es de dos años. La duración del viaje a zona endémica es indiferente.

Así, hemos definido también dos colectivos:

- NO INMUNES (NI): Constituido por el grupo de VIAJEROS.
- SEMI-INMUNES(SI): Formado por aquellas personas que han podido desarrollar algún grado de inmunidad frente al agente de la malaria, y son los NATIVOS, RESIDENTES EN ZONA ENDÉMICA y NATIVOS-VIAJEROS.

Se entiende por ZONA ENDÉMICA DE PALUDISMO (ZEP) a todo país en el que está descrita la transmisión de *Plasmodium*, con independencia de la intensidad de transmisión (estable o inestable).

Se define PAÍS (CONTINENTE) DE CONTAGIO como aquél que se ha visitado en el caso de viajeros y de nativos-viajeros. Cuando se han visitado varios países (continentes), se toma el que aparece en primer lugar en la historia clínica. En el caso de RZE y NV se considera aquél en el residen habitualmente.

A continuación se especifican determinados parámetros clínicos y analíticos.

- ANEMIA: niveles de hemoglobina menores de 13 g/dl en el varón y menos de 12 g/dl en la mujer⁽²⁹⁾. Se considera anemia grave cuando los niveles de hemoglobina son menores de 5 g/dl⁽¹⁸⁾.
- LEUCOPENIA: recuento de leucocitos menor de 4.000 células/mm³⁽³⁰⁾.

- TROMBOPENIA: recuento de plaquetas menor de 150.000 células/mm³ (31).
- HIPOCOLESTEROLEMIA: Concentración sérica de colesterol menor de 100mg/dl(32).
- HIPOGLUCEMIA: concentración sérica menor de 80 mg/dl. Se considera hipoglucemia grave cuando las cifras de glucemia son menores de 40 mg/dl(18).
- INSUFICIENCIA RENAL: Hemos definido la insuficiencia renal como niveles de creatinina superiores a 1,2 mg/dl. Ésta puede ser aguda o crónica. Se considera grave cuando los niveles de Cr son superiores a 3 mg/dl(18).

Consideramos COMORBILIDAD cuando en un individuo existe cualquier otra enfermedad crónica o cuando es diagnosticado cualquier patología aguda durante el período comprendido entre el diagnóstico de paludismo y los siete días posteriores al inicio del tratamiento.

Se define la HIPERPARASITACIÓN como la presencia de un índice de parasitación mayor del 5% en individuos no inmunes o mayor del 20% en individuos semiinmunes(18).

El DISTRÉS RESPIRATORIO consiste en la combinación de los siguientes criterios(33):

- PO₂ < 70 mm Hg a pesar de una FIO₂ >0,4.
- Infiltrados alveolares bilaterales sin cardiomegalia u otros signos de fallo cardiogénico.

- Presión de enclavamiento pulmonar < 18 mm Hg .

Hemos considerado que un episodio es ASINTOMÁTICO cuando no presenta ningún síntoma (relacionado o no con la malaria).

El fallecimiento de un individuo se considera MUERTE NO ATRIBUIBLE AL PALUDISMO cuando se debe a otras enfermedades, aunque éstas puedan ser agravadas por la malaria. Es requisito indispensable la presencia de comorbilidad.

Se define PROFILAXIS ADECUADA como aquellas medidas que tienen como objetivo evitar la adquisición de la malaria y se ajustan completamente a las indicaciones propuestas por la OMS en el año en que se produce el diagnóstico de paludismo (incluyendo el tipo de fármaco, la dosis y el tiempo de administración). La PROFILAXIS INADECUADA es aquella medida que tiene como objetivo evitar la adquisición del paludismo, pero no satisface al menos una de las propuestas indicadas por la OMS⁽¹⁾.

Métodos

Procedimiento

En cada paciente se recogen datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y parasitológicos, todos ellos procedentes de las historias clínicas.

Datos epidemiológicos

Dentro de los datos epidemiológicos se registran edad, sexo, continente y país de nacimiento, continente y país de residencia, continente(s) y país(es) de contagio, y fecha de consulta. La edad se recoge en años. En los N y en RZE se toma la fecha de llegada a Europa (en los N la primera, y en los RZE la última). En los V, RZE y NV se recogen las fechas de partida y llegada del viaje, el motivo del mismo, y la realización de quimioprofilaxis antipalúdica (y, en su caso, la realización de forma correcta y el fármaco empleado). Se calcula la estancia en ZEP (o duración del viaje) en días (y eventualmente en años) mediante la diferencia entre las fechas de partida y llegada del viaje. En los N y NV, se calcula el tiempo en Europa (TEE) en días (y eventualmente en años) mediante la diferencia entre las fechas de la primera llegada a Europa y la fecha de consulta.

Datos clínicos

Los datos clínicos investigados aparecen en la tabla 4.

Asintomático	Embarazo
Astenia	Esplenomegalia
Cefalea	Exantema
Coma	Fiebre
Comorbilidad	Hepatomegalia
Diarrea	Mialgias/artralgias
Distrés respiratorio	Muerte
Dolor abdominal	Tos
Dolor ocular	Vómitos

Tabla 4. Datos clínicos por orden alfabético

El tiempo de duración de los síntomas (TDS) en días se define como la diferencia entre la fecha de consulta y la fecha de inicio de los síntomas (cuando estos existen). El tiempo de ingreso hospitalario (TIH) en días se recoge de las historias clínicas.

Datos analíticos

Los parámetros analíticos buscados son hemoglobina (Hb), leucocitos (L), linfocitos (Lf), linfocitos CD4 (recuento absoluto y porcentaje; CD4), monocitos (Mo), plaquetas (Plaq), urea (U), creatinina (Cr), glucosa (Gluc), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total (Bt), aspartato aminotransferasa (AST/GOT), alanino aminotransferasa (ALT/GPT) y colesterol (Col). Dichos parámetros analíticos se toman a partir de los determinados en el momento del

diagnóstico de malaria, o en su defecto, en las primeras 24 horas desde el diagnóstico. Se investigan los resultados de las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), sífilis y dengue.

Datos microbiológicos

Los datos obtenidos en referencia al microorganismo (parámetros parasitológicos) son: técnica de diagnóstico (tinción, reacción en cadena de la polimerasa, inmunocromatografía), especie aislada e índice de parasitación.

Técnicas

Parámetros hematológicos

La cuantificación de los parámetros hematológicos se realiza en un autoanalizador automático tipo PENTRA DX 120 (Horiba ABX). El recuento eritrocitario y plaquetar está basado en la técnica de impedancia eléctrica. En el diferencial leucocitario se emplean además técnicas citoquímicas (LEUCODIFF®) y de absorción lumínica. Las unidades (entre guiones) y los valores de referencia (entre paréntesis) proporcionados por el laboratorio del Hospital Carlos III, para la población adulta, de los parámetros hematológicos analizados son los siguientes: hemoglobina - g/dl- (13-18), leucocitos -células/mm³- (4.300-11.000), linfocitos -células/mm³- (0-4.500) , linfocitos CD4 (recuento

absoluto y porcentaje) -células/mm³; %- (valor de referencia en porcentaje 30-55%), monocitos -células/mm³- (200-1.000) , plaquetas -células/mm³- (150.000-400.000).

Parámetros bioquímicos

La cuantificación de los parámetros bioquímicos se efectúa mediante el procedimiento habitual del hospital, empleando un autoanalizador tipo Synchron LX 20 (Beckman Coulter). Las unidades (entre guiones) y los valores de referencia (entre paréntesis) proporcionados por el laboratorio del Hospital Carlos III, para la población adulta, de los parámetros bioquímicos analizados son los siguientes: U -mg/dl- (13-43), Cr -mg/dl- (0,9-1,2), Gluc -mg/dl- (70-100), LDH -UI/l- (100-190), AST -UI/l- (15-41), ALT -UI/l- (10-40), Bt -mg/dl- (0,3-1,2), Col -mg/dl- (50-200).

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 presencia de EIA y WB ambos positivos. La serología para hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) se realiza también mediante EIA de cuarta generación. Dichas serologías se realizan en un autoanalizador automático tipo Architect® (Abbott). La serología para dengue se efectúa mediante EIA indirecto (IgG) y EIA de captura (IgM) (PanBio). Se define infección

por VHC la positividad de la serología frente a VHC junto con la positividad de la PCR para VHC, de forma simultánea. Se considera infección pasada por VHA o dengue cuando la serología IgG correspondiente es positiva, al mismo tiempo que la IgM es negativa. De la misma forma, se habla de infección aguda por VHA o dengue, cuando la serología IgM correspondiente es positiva. La infección pasada por VHB se define como la presencia de AntiHBs y antiHBc positivos. Se considera infección por VHB la presencia de HBsAg: la presencia de anticuerpos tipo IgM antiHBc define la infección aguda, y la presencia de antiHBc tipo IgG o la persistencia de HBsAg más de 6 meses, la infección crónica. La presencia aislada de AntiHBs se consideró patrón anticore solitario; la ausencia de positividad para antígeno HbsAg y para anticuerpos (AntiHBs y AntiHBc) definió el estado de no contacto con VHB. Los resultados de las serologías a VIH, VHA, VHC y dengue se ofrecen como positivos o negativos, directamente por el laboratorio, así como la presencia de antígeno de superficie y del anticuerpo frente al core de la hepatitis B (HBsAg y antiHBc respectivamente). Los valores de anticuerpos frente al antígeno de superficie (antiHBs) se ofrecen en valor numérico en unidades internacionales (UI), por lo que se considera positivo todo resultado mayor de 10 UI.

La serología luética se efectúa mediante pruebas no treponémicas (RPR-VDRL) de aglutinación en partículas de carbón de BIODIAGNOSTIC® (IZASA). Cuando estas son positivas se realizan pruebas treponémicas mediante la determinación de FTA-Abs (Biomérieux) y TPIg. En la serología luética sólo se

ha considerado la positividad o negatividad de las pruebas no treponémicas. Se define enfermedad luética (sin especificar fase) mediante la positividad de pruebas treponémicas y no treponémicas.

Parámetros parasitológicos

Microscopía y tinciones

1. Técnica de la tinción de *Field*. El protocolo habitual empleado en el hospital Carlos III utiliza dos colorantes (A y B) de *Field*. Las técnicas se describen a continuación de manera sumaria. Para la tinción de gota gruesa, se sumerge el portaobjetos con la gota de sangre bien seca en el colorante A durante 3 segundos. Se lava con agua a pH 7,2, y se sumerge en el colorante B durante 3 segundos. Se lava de nuevo con agua limpia y se coloca verticalmente en el escurridor para que se seque al aire. Para la tinción de extensiones en capa fina el colorante B de *Field* está diluido al 20% con agua a pH 7,2. En primer lugar se fija la extensión con metanol durante 1 minuto. A continuación se cubre la extensión con colorante B diluido empleando una pipeta Pasteur de 1 ml. Inmediatamente se añade el mismo volumen de colorante A y se mezcla inclinando el portaobjetos. Después de un minuto se lava nuevamente con agua a pH 7,2 y se coloca verticalmente para que se seque al aire libre.
2. Examen microscópico. El examen de gota gruesa se realiza en al menos 100 campos, y las extensiones de capa fina requieren de la observación de al menos 200

campos. En general, la gota gruesa es 15-20 veces más sensible que el frotis.

Técnica de inmunocromatografía

La prueba de detección rápida de antígeno de *Plasmodium* en sangre empleada se basa en la inmunocromatografía. En el Hospital Carlos III se emplea el test MALARIA NOW® (BINAX, Leti), que detecta en sangre completa con EDTA un antígeno circulante de *Plasmodium falciparum* (HRP), y un antígeno común a las cuatro especies (aldolasa). La prueba utiliza dos anticuerpos que han sido inmovilizados en la tira. La sensibilidad con respecto a los métodos de microscopía es del 93,4% (100% para *P. falciparum*) y una especificidad del 96% para *P. falciparum*. La sensibilidad disminuye si lo hace la parasitemia (requiere de al menos 100 parásitos por microlitro de sangre para ser positiva). La sensibilidad disminuye al 70% para detectar *P. vivax*.

Técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa realiza copias de la doble cadena de DNA empleando el mecanismo de replicación de los ácidos nucleicos. De forma concisa, comienza con la desnaturalización del DNA que se pretende amplificar mediante un proceso térmico, lo que genera dos cadenas de DNA complementarias. Posteriormente se produce la hibridación de oligonucleótidos sintéticos complementarios de la secuencia diana que se pretende detectar o amplificar (denominados “cebadores” o “*primers*”), que se han añadido. Por último, en el proceso de

elongación, se realiza la síntesis de 2 nuevas cadenas de DNA a partir de la hebra molde. Un ciclo completo comprende la fase de desnaturalización, hibridación y elongación. Según las diferentes modalidades se emplean diversos cebadores y ciclos de replicación.

La técnica de PCR utilizada corresponde a la disponible en el Centro Nacional de Majadahonda⁽³⁴⁾ durante el período de estudio.

Análisis estadístico

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Las variables edad, TEE, TDS, TIH, duración del viaje, leucocitos, linfocitos, linfocitos CD4 (recuento absoluto y porcentaje), monocitos, plaquetas, glucosa, AST, ALT, LDH y colesterol son variables cuantitativas discretas.

Las variables hemoglobina, BT, urea, creatinina e índice de parasitación son variables cuantitativas continuas. Las variables sexo, QPA, QPA correcta, asintomático, astenia, cefalea, coma, comorbilidad, diarrea, distrés respiratorio, dolor abdominal, dolor ocular, embarazo, esplenomegalia, exantema, fiebre, hepatomegalia, mialgias/artralgias, muerte, muerte atribuible a paludismo, tos, vómitos, anemia, leucopenia, trombopenia, hipocolesterolemia, hipoglucemia, insuficiencia renal, hiperparasitación, infección por VIH, infección pasada por VHB, infección crónica por VHB, infección aguda por VHB, no contacto con VHB, patrón

anticore solitario VHB, infección por VHC, infección pasada por VHA, infección aguda por VHA, infección pasada por Dengue, infección aguda por Dengue, infección luética, diagnóstico por gota gruesa, diagnóstico por PCR, diagnóstico por inmunocromatografía, el carácter de viajero, nativo, residente en zona endémica, nativo-viajero y semi inmunidad son variables cualitativas dicotómicas (varón/mujer para la variable sexo; sí/no en el resto). Las variables país de contagio, continente de contagio, país de nacimiento, continente de nacimiento, país de residencia, continente de residencia, motivo del viaje, fármaco quimioproláctico empleado, técnica de diagnóstico, y especie aislada son variables cualitativas categóricas.

Se realiza un análisis descriptivo de los datos de forma global, y por grupos. Los cuatro grupos se comparan en las variables epidemiológicas edad, sexo y continente de contagio. En el grupo de V y NV se compara la realización de QPA y la realización correcta de la QPA. Además se efectúa una comparación entre el colectivo de NI frente a SI. Se comparan las características sexo, edad, semiinmunidad, comorbilidad (y subgrupos) en los casos asintomáticos y sintomáticos, y en los casos graves y no graves. Por último se comparan las características de los individuos infectados por el VIH y los no infectados.

En el análisis descriptivo global, y en los grupos correspondientes, las variables cuantitativas edad se resume en su media, el intervalo de confianza al 95%, la mediana y el rango intercuartílico. Las variables duración del viaje, TEE, TDS y TIH se resumen en su media, el intervalo de confianza

al 95%, la mediana y el rango. Las variables Hb, L, Lf, Mo, Pla, U, Cr, Gluc, LDH, Bt, AST, ALT, Col e IP, también se resumen en su media, el intervalo de confianza al 95%, la mediana y el rango intercuartílico de forma global. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y/o porcentajes.

En el análisis por colectivos la edad, Hb, L, Lf, Mo, Pla, U, Cr, Gluc, LDH, Bt, AST, ALT, Col e IP se resumieron mediante la media y el IC95%. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y/o porcentajes.

En la comparación entre episodios sintomáticos y asintomáticos, y entre casos graves y no graves, la edad se presenta en media e intervalo de confianza al 95%. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y/o porcentajes. Las variables estadísticamente significativas se introducen en un análisis univariante y en un análisis multivariante. Las características de los episodios de paludismo grave se exponen mediante datos de frecuencias en forma de tablas.

En el análisis entre episodios en individuos con infección por el VIH y no infectados, la variable edad se resume en media, intervalo de confianza al 95%, mediana y rango. Las variables Hb, L, Lf, Mo, Pla, U, Cr, Gluc, LDH, Bt, AST, ALT, Col e IP se resumen en mediana e IQR.

La asociación entre variables cualitativas se evalúa mediante el test de Chi cuadrado (la prueba exacta de Fisher si más del 25% de las frecuencias observadas son menores de 5). Para el cálculo de la *odds ratio* se empleó el análisis de regresión logística binaria. La asociación entre variables

cuantitativas y cualitativas se evaluó mediante el test de t Student, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según corresponda . La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante correlación lineal, empleando el coeficiente de correlación de Pearson “R”, (y su cuadrado, “R²”, coeficiente de determinación), y el análisis de regresión simple.

En todos los casos se considera que los resultados son estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Descripción epidemiológica de los episodios

Se identificaron 484 episodios de paludismo diagnosticados durante el período de estudio (2002-2007). De acuerdo con los criterios adoptados, se excluyeron del análisis 71 episodios. De los 413 episodios restantes, 6 ocurrieron en el mismo paciente en diversos períodos; 3 en un segundo paciente, y 2 episodios en otros 8 pacientes diferentes.

La media de edad durante los episodios fue de 40,04 años (IC95% 38,69-41,39), y la mediana 37 años (IQR 30-49), siendo el 55% varones (227 casos). De los 186 episodios en mujeres, en 8 estaban embarazadas. Se produjeron 102 episodios (24,7%) de paludismo en viajeros, 188 (45,5%) en nativos, 22 (5,3%) en residentes en zona endémica y 101 (24,5%) en nativos viajeros. El continente de contagio fue África en 387 episodios (93,7%); Iberoamérica en 18 (4,4%) y Asia en 8 (1,9%). El listado de países se describe en la tabla 5.

País	Frecuencia	Porcentaje
No disponibles	3	0,7
Angola	5	1,2
Benin	1	0,2
Bolivia	1	0,2
Brasil	3	0,7
Burkina Faso	4	1,0
Camerún	15	3,6
Chad	1	0,2
Colombia	2	0,5
Congo R.D.	6	1,5
Costa de Marfil	7	1,7
Ecuador	2	0,5
Eritrea	1	0,2
Etiopía	2	0,5
Gambia	1	0,2
Ghana	4	1,0
Guatemala	3	0,7
Guinea	8	1,9
Guinea Bissau	4	1,0
Guinea Ecuatorial	282	68,3
India	2	0,5
Indonesia	3	0,7
Kenia	2	0,5
Liberia	1	0,2
Mali	7	1,7
Mauritania	1	0,2
Mozambique	5	1,2
Nigeria	15	3,6
Papúa Nueva Guinea	1	0,2
Perú	2	0,5
República Dominicana	3	0,7
Senegal	5	1,2
Sri Lanka	1	0,2

País	Frecuencia	Porcentaje
Sudáfrica	1	0,2
Tanzania	5	1,2
Uganda	1	0,2
Venezuela	1	0,2
Vietnam	1	0,2
Zambia	1	0,2
Total	413	100,0

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje del país de contagio (global). R.D. República Democrática

a.1) Epidemiología de los episodios en viajeros (V)

Se encontraron 102 episodios en viajeros. La media de edad fue 38,45 años (IC95% 36,22-40,69), con una mediana de 36 años (IQR 30-47). Los episodios en varones conformaron el 65,7% del total (67 episodios). Hubo 2 episodios durante embarazos. El país de nacimiento fue España en 98 de los episodios en viajeros (96,1%). En el resto, fueron Bélgica (1), Dinamarca (1), Rumanía (1) y Estados Unidos (1). En todos los episodios, los individuos afectados residían en Europa. El país de residencia habitual era España en 100 episodios (98%), mientras que había un episodio en el que V residía en Francia y otro episodio en el que V residía en Gran Bretaña. El continente de contagio fue África en 84 episodios (82,3%), Iberoamérica en 12 episodios (11,8%) y Asia en 6 episodios (5,9%). El país de contagio de la malaria se muestra en la tabla 6.

El motivo del viaje fue turístico, humanitario, laboral o familiar en 29 (28,4%), 31 (30,4%), 34 (33,3%) y 8 (7,9%) episodios respectivamente. La media de la duración del viaje fue de 109,01 días (IC95% 75,4-142,62), con una mediana de 28 días (rango 6-703). La duración del viaje según el motivo del mismo se encuentra en la tabla 7.

<i>País</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Angola	2	2,0
Benin	1	1,0
Brasil	2	2,0
Burkina Fasso	1	1,0
Camerún	4	3,9
Chad	1	1,0
Colombia	2	2,0
Congo R.D.	1	1,0
Costa de Marfil	2	2,0
Etiopía	2	2,0
Ghana	4	3,9
Guatemala	3	2,9
Guinea	4	3,9
Guinea Bissau	1	1,0
Guinea Ecuatorial	35	34,3
India	2	2,0
Indonesia	2	2,0
Liberia	1	1,0
Mali	5	4,9
Mauritania	1	1,0
Mozambique	4	3,9
Nigeria	2	2,0
Papúa Nueva Guinea	1	1,0
Perú	2	2,0
República Dominicana	2	2,0
Senegal	5	4,9
Sudáfrica	1	1,0
Tanzania	5	4,9
Uganda	1	1,0
Venezuela	1	1,0
Vietnam	1	1,0
Zambia	1	1,0
Total	102	100,0

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje del país de contagio en los episodios en viajeros. R.D. República Democrática.

<i>Motivo</i>	<i>Media</i>	<i>IC95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango</i>
Turístico	28,14	6,89-49,39	16	7-316
Humanitario	147,20	73,92-220,48	61	7-703
Laboral	162,83	93,44-232,32	65,5	6-638
Familiar	30	5,96-54,04	15,5	12-93

Tabla 7. Duración del viaje (días) según el motivo del mismo en los episodios en viajeros

Habían realizado quimioprofilaxis antipalúdica previamente en 37 episodios (36,3%), siendo esta de forma correcta en 12 episodios (11,76% del total de episodios en viajeros; 32,43% de los que la habían efectuado). El tipo de quimioprofilaxis antipalúdica realizada fue mefloquina en 18 episodios, siendo correcta en el 50% de los ellos; cloroquina-proguanil en 8 episodios, siendo correcta también en el 50% de los mismos; cloroquina en 5 episodios, siendo correcta en el 20%. Atovaquona-proguanil (3 episodios) y doxiciclina (2 episodios) se habían realizado de forma incorrecta.

a.2) Epidemiología de los episodios en nativos (N)

Se describieron 188 episodios, con una media de edad de 41,53 años (IC95% 39,28-43,78) y una mediana de 40 años (IQR 29,5-53). La distribución por sexos fue 93 episodios en varones (49,5%) y 95 episodios en mujeres (50,5%). Cuatro episodios ocurrieron durante embarazos. En todos los episodios el país de nacimiento de los nativos coincidía con el país de residencia y, además, éste lo hacía con el país de contagio. África fue el continente de contagio

en 183 episodios (97,3%), Iberoamérica en 4 (2,1%) y Asia en 1 (0,6%). El listado de países se muestra en la tabla 8. La media de tiempo de estancia en España era de 53,04 días (IC95% 37,82-68,26), con una mediana de 14 días (rango 0-717).

<i>País</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Perdidos	2	1,1
Angola	2	1,1
Burkina Fasso	1	0,5
Bolivia	1	0,5
Brasil	1	0,5
Congo R. D,	2	1,1
Camerún	5	2,7
Ecuador	1	0,5
Eritrea	1	0,5
Gambia	1	0,5
Guinea	2	1,1
Guinea Ecuatorial	166	88,3
Guinea Bissau	1	0,5
Nigeria	2	1,1
Total	188	100,0

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje del país de residencia de los episodios en nativos. R.D. República Democrática

a.3) Epidemiología de los episodios en residentes en zona endémica (RZE)

Se describieron 22 episodios, todos ellos en españoles. La media de edad fue de 55,45 años (IC95% 48,89-62,02), con una mediana de 58,5 años (IQR 47-66). Trece episodios fueron en varones (59,1%). Ningún episodio ocurrió en mujeres embarazadas. El continente de contagio fue África en

21 episodios (95,5%) y Asia en 1 (4,5%). El listado de países de contagio se recoge en la tabla 9.

<i>País</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Burkina Fasso	1	4,5
Camerún	1	4,5
Congo R.D.	3	13,6
Guinea Bissau	1	4,5
Guinea Ecuatorial	11	50,0
Indonesia	1	4,5
Mozambique	1	4,5
Nigeria	2	9,1
Sri Lanka	1	4,5
Total	22	100,0

Tabla 9. Frecuencia y porcentaje del país de contagio en los episodios ocurridos en RZE. R.D. República Democrática

El motivo de la residencia en zona endémica fue humanitario en 15 episodios (68,2%) y laboral en 7 (31,8%). El tiempo medio de estancia fue de 4.694 días (IC95% 2.813,35-6.576,47) (12,86 años IC95% 7,70-18,01), con una mediana de 3.594,5 días (rango 1046-15568) (9,84 años; rango 2,86-42,65). La duración de la estancia según el motivo de la misma se encuentra en las tablas 10 y 11.

<i>Motivo</i>	<i>Media (días)</i>	<i>IC95%</i>	<i>Mediana (días)</i>	<i>Rango</i>
Humanitario	4.714,6	2.524,74- 6.904,46	3.613	1.114- 14.506
Laboral	4.652,71	-112-9.417,47	3.260	1.046- 15.568

Tabla 10. Duración de la estancia en zona palúdica según el motivo del viaje en RZE (días).

<i>Motivo</i>	<i>Media (años)</i>	<i>IC95%</i>	<i>Mediana (años)</i>	<i>Rango</i>
Humanitario	12,91	6,91-18,91	9,89	3,05- 39,74
Laboral	12,74	-0,3- 25,80	8,93	2,86- 42,65

Tabla 11. Duración de la estancia en zona palúdica según el motivo del viaje en RZE (años)

a.4) Descripción epidemiológica de los episodios en nativos-viajeros (NV)

Se describieron 101 episodios. La media de edad fue de 35,52 años (IC95% 33,67-37,38), con una mediana de 34 años (IQR 29-40). El 53,5% (54 episodios) ocurrieron en varones. Dos episodios sucedieron durante embarazos. El país de nacimiento de los casos se encuentra en la tabla 12. Todos residían en España. El tiempo medio de residencia en España fue de 4.681,39 días (IC95% 4.062,67-5.300,11)

(12,82 años; IC95% 11,13-14,52), con una mediana de 3.753 días (rango 909-14.792) (10,28 años; rango 2,49-40,52).

<i>País</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Perdidos	2	2,0
Angola	1	1,0
Camerún	4	4,0
Colombia	1	1,0
Costa de Marfil	3	3,0
Ecuador	1	1,0
Guinea	2	2,0
Guinea Ecuatorial	70	69,3
Kenia	2	2,0
Mali	3	3,0
Nigeria	9	8,9
República Dominicana	2	2,0
Senegal	1	1,0
Total	101	100,0

Tabla 12. Países de nacimiento en los episodios en nativos viajeros

El continente de contagio fue África en 99 casos (98%) e Iberoamérica en 2 (2%). El país de contagio se encuentra recogido en la tabla 13.

<i>Países</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Angola	1	1,0
Burkina Fasso	1	1,0
Camerún	5	5,0
Costa de Marfil	5	5,0
Ecuador	1	1,0
Guinea	2	2,0
Guinea Bissau	1	1,0
Guinea Ecuatorial	71	70,3
Kenia	2	2,0
Mali	2	2,0
Nigeria	9	8,9
República Dominicana	1	1,0
Total	101	100,0

Tabla 13. Países de contagio de los episodios en nativos viajeros

El motivo del viaje fue humanitario en 1 episodio (1%), laboral en 12 (11,9%) y familiar en 88 (87,1%). La duración del viaje tuvo una media de 63,04 días (IC95% 35,81-90,27), con una mediana de 28 días (rango 4-982). En la tabla 14 se encuentra la duración del viaje en función del motivo del mismo. Sólo en 20 episodios (19,8%) se había realizado quimioprofilaxis antipalúdica, pero ésta fue correcta sólo en 2 episodios (1,98% del total; 10% de los que la realizaron). Se había empleado mefloquina en 12 episodios, de forma correcta en 2; otros fármacos empleados fueron cloroquina-proguanil (1 episodio), cloroquina (3 episodios), doxiciclina (2 episodios) o pirimetamina-sulfadoxina (1 episodio), en todos ellos de forma incorrecta. En 1 episodio no estaba reflejado el tipo de quimioprofilaxis, aunque se indicaba que era incorrecta.

<i>Motivo</i>	<i>Media</i>	<i>IC95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango</i>
Laboral	155,25	-22,3-333,27	63,5	4-982
Familiar	50,83	29,22-72,43	28	7-863

Tabla 14. Duración del viaje en función del motivo, en nativos viajeros

En 1 caso se realizó un viaje por motivos humanitarios. Era una mujer ecuatoguineana que viajó por esta razón a Costa de Marfil. Su estancia en dicha zona fue de 17 días.

a.5) Comparación de características de los episodios ocurridos en diferentes grupos

Las diferencias en la edad durante los episodios se comparan en el gráfico 3, en función del grupo.

Las diferencias en el sexo entre grupos se comparan en el gráfico 4.

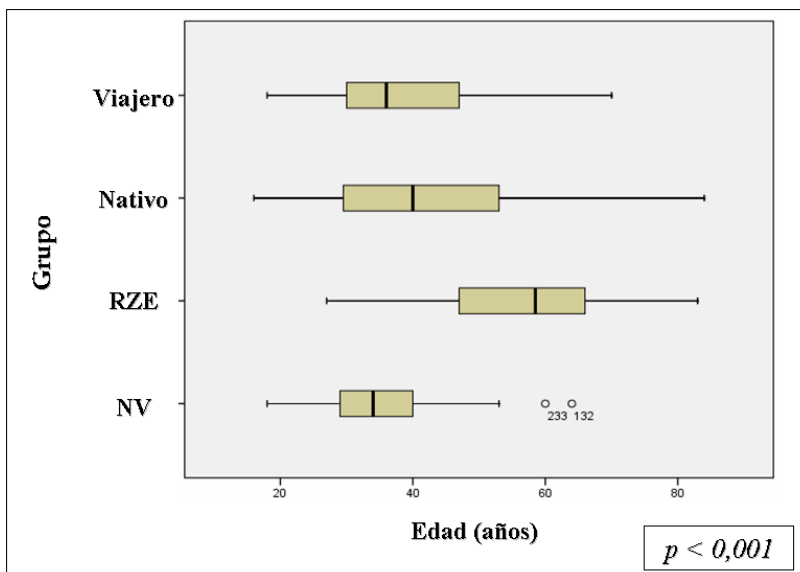


Gráfico 3. Edad durante los episodios de paludismo, en función del grupo (test de Kruskal Wallis)

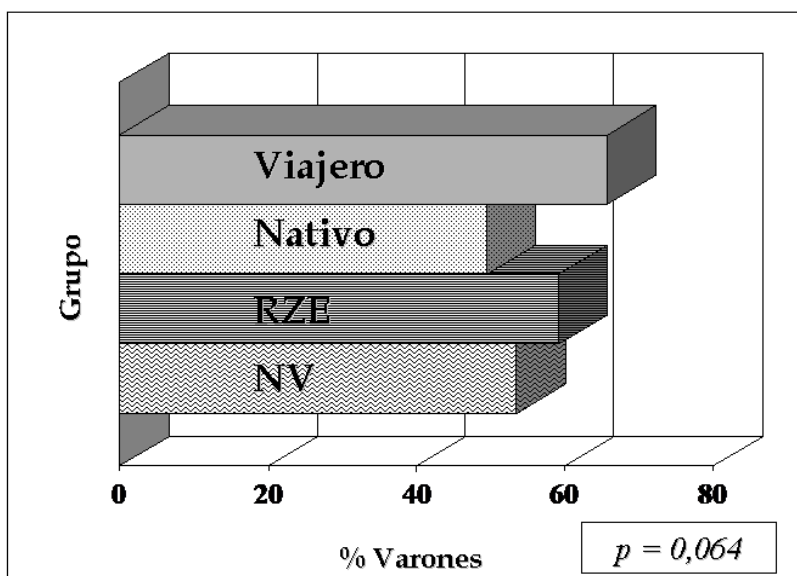


Gráfico 4. Porcentaje de varones en los episodios de paludismo, en función del grupo (test de Chi cuadrado)

El continente de contagio en los diferentes grupos se compara en el gráfico 5.

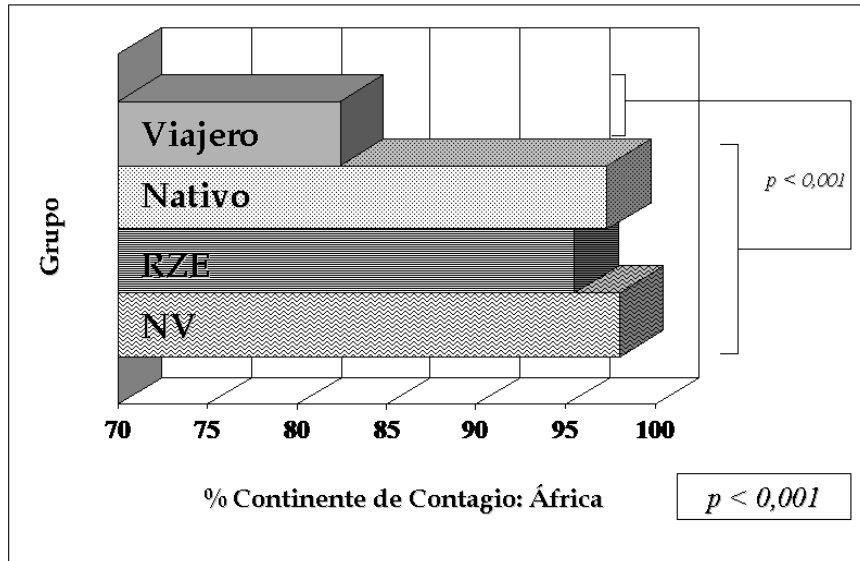


Gráfico 5. Porcentaje de episodios de paludismo adquirido en África, en función del grupo (test de Chi cuadrado)

La comparación de la duración del viaje en V y NV fue estadísticamente significativa ($p=0,036$; test t de Student). La realización de quimiprofilaxis entre los grupos V y NV se analizan en los gráficos 6 y 7.

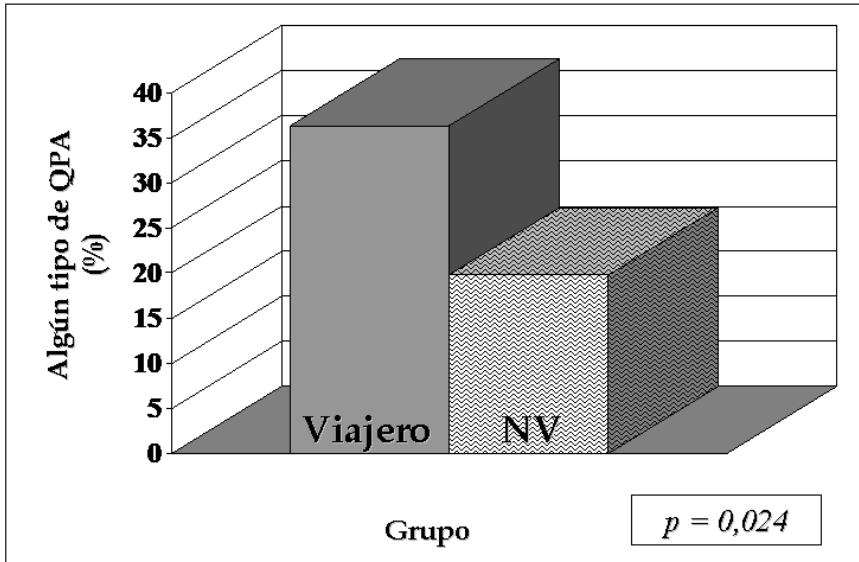


Gráfico 6. Realización de QPA en función de los grupos Viajeros y Nativos-Viajeros (test de Chi cuadrado)

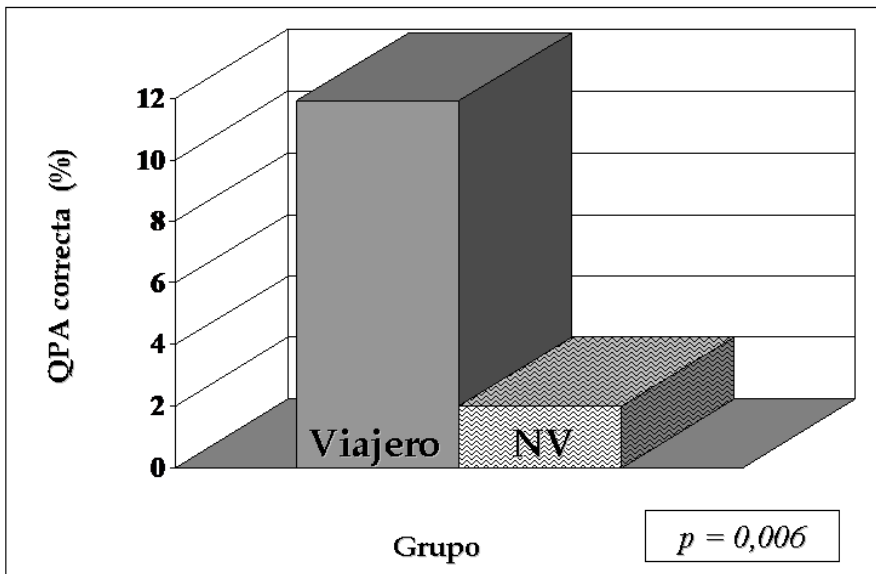


Gráfico 7. Realización de QPA correcta en función de los grupos Viajeros y Nativos-Viajeros (test de Chi cuadrado)

Descripción de los hallazgos clínicos

La forma de presentación clínica más frecuente de los casos de paludismo se encuentra en el gráfico 8.

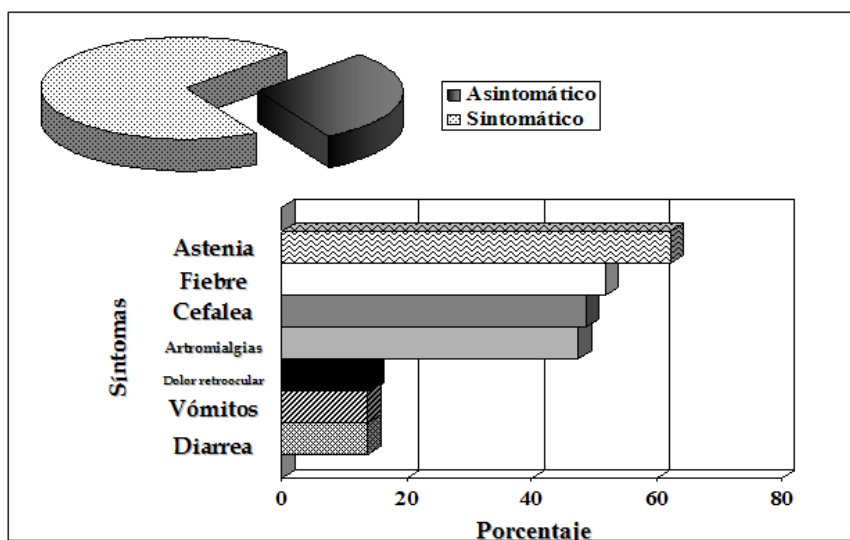


Gráfico 8. Presentación clínica de los episodios de paludismo

Casi un tercio de los episodios no presentaban síntomas (123 episodios, 29,8%). Los síntomas recogidos fueron los siguientes: astenia en 257 episodios (62,2%; en 15 episodios no estaba reflejada la presencia o no de este síntoma); cefalea en 201 episodios (48,7%); dolor retroocular en 59 episodios (14,3%); artromialgias en 197 episodios (47,7%); vómitos en 57 episodios (13,8%); diarrea en 57 episodios (13,8%); exantema en 2 episodios (0,5%); tos en 9 episodios (2,2%); dolor abdominal en 12 episodios (2,9%);

fiebre en 214 episodios (51,8%) (en otros 50 estaba descrita sensación distérmica no termometrada); 1 episodio cursó con coma (0,2%) y 2 episodios con distrés respiratorio (0,5%). Se detectó hepatomegalia en 46 episodios (11,1%) y esplenomegalia en 67 episodios (16,2%).

La media del TDS en los episodios sintomáticos fue de 7,89 días (IC95% 5,99-9,78), con una mediana de 4 días (rango 1-150).

De los episodios en los que se referían vómitos, sólo dos presentaban de forma simultánea una infección digestiva; en los episodios en los que existía diarrea, sólo cuatro tenían una infección digestiva de forma simultánea. En los episodios en los que apareció exantema, la serología para dengue (IgM) y RPR fue negativa. De los episodios que cursaron con tos, sólo dos tenían una infección respiratoria de forma simultánea. El 32,6% de los episodios con hepatomegalia tenían comorbilidad hepática, el 19,6% estaban infectados por el VIH, el 2,2% tenían hemoglobinopatías (1 episodio en un paciente con drepanocitosis), el 13% comorbilidad cardíaca (1 episodio en un paciente con miocardiopatía dilatada, 2 episodios en 2 pacientes diferentes con miocardiopatía hipertensiva, 1 en un paciente con una anomalía de Ebstein, 1 en un paciente con doble lesión aórtica y mitral, y 1 de causa no filiada) y el 2,2% tuberculosis (1 episodio en un paciente con afectación pulmonar y ganglionar). El 19,4% de los episodios con esplenomegalia tenían comorbilidad hepática, el 20,9% estaban infectados por el VIH, el 1,5% tenían tuberculosis (1 caso con afectación pulmonar y ganglionar), el 1,5% tenían

hemoglobinopatías (hemoglobinopatía heterocigota AS o doble heterocigota HBS -beta talasemia).

La existencia de comorbilidad y las enfermedades más frecuentes se resumen en el gráfico 9.

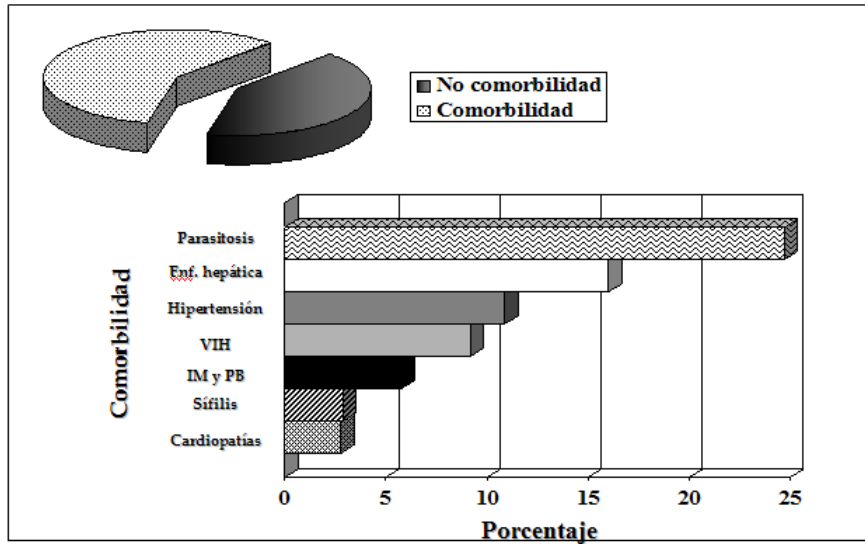


Gráfico 9. Comorbilidad y enfermedades más frecuentes durante los episodios de paludismo. Enf. Hepática: Enfermedad hepática. IM y PB: Infección de mucosas y de partes blandas

Existía algún tipo de comorbilidad en 242 episodios (58,6%). En 45 episodios (10,9%) se encontró hipertensión arterial, en 11 episodios (2,7%) diabetes, en 66 episodios (16%) comorbilidad hepática, en 102 episodios (24,7%) paratosis, y en 96 episodios algún otro tipo de comorbilidad. El resumen de las comorbilidad se encuentra en la tabla 15.

<i>Enfermedad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
†HTA	38	9,5
†DM	10	2,5
Parásitos		
Filarias	58	14
Parásitos intestinales	60	14,5
†Enfermedad hepática	63	15,8
Otros		
Respiratorias (excluida tuberculosis)	4	1
Tuberculosis	3	0,7
Mucosas (excluída vaginal) y partes blandas	24	5,8
Tracto genito-urinario (excluida sífilis)	13	3,1
Sífilis	12	2,9
Digestivas	6	1,5
VIH†	30	7,26
Hemoglobinopatías	3	0,8
Enfermedad cardíaca	11	2,8
Enfermedad neurológica	2	0,5
Enfermedad nefrourológica	7	1,8
Enfermedades tiroideas	3	0,8
Enfermedades osteoarticulares	1	0,3
Enfermedades digestivas	5	1,3
Enfermedades respiratorias	5	1,3
Tumores	2	0,5

Tabla 15. Tipos de comorbilidad en los episodios de malaria. † Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente o durante el primer episodio de paludismo. Corrección por pacientes (durante un episodio, en un mismo paciente pueden coexistir varias enfermedades).

En los episodios con comorbilidad hepática, 3 pacientes tenían una hepatitis A aguda, en 34 episodios eran portadores de HBsAg, y en 29 episodios estaban infectados por el VHC. No se describió en ningún episodio la coinfección por VHB y VHC, o por VHB y VHD (tabla 16).

<i>Hepatopatía</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Otros</i>
VHA	2	0,5	Con clínica de hepatitis aguda
VHB	33	8	Todos antiHBcIgM -; 27 antiHBe+, 2 antiHBe-, 5 perdidos
VHC	29	7	Además 5 casos antiVHC+ con PCR-
VHA+VHB	1	0,2	antiHBc IgM-. AntiHBe+
Enólica	1	0,2	Serologías virus hepatotropos negativas

Tabla 16. Comorbilidad hepática en los episodios de malaria

Los tipos de parasitosis se encuentran recogidos en el gráfico 10 y la tabla 17.

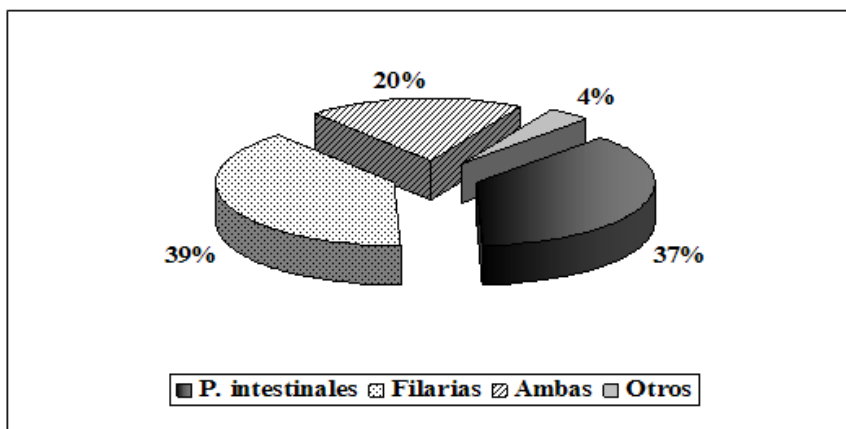


Gráfico 10. Parásitos diagnosticados durante los episodios maláricos. P. intestinales: Parásitos intestinales

	<i>Enfermedades parasitarias</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	
Filarias	<i>Mansonella perstans</i>	30	7,3	
	<i>Loa loa</i>	5	1,2	
	<i>Onchocerca volvulus</i>	14	3,4	
	<i>Mansonella perstans</i> y <i>Loa loa</i>	5	0,7	
	<i>Mansonella perstans</i> y <i>Onchocerca volvulus</i>	3	1,2	
	<i>Mansonella perstans, Loa loa</i> y <i>Onchocerca volvulus</i>	1	0,2	
	<i>Giardia intestinalis</i>	8	1,9	
	<i>Entamoeba histolytica</i>	3	0,7	
Intestinales	<i>Ascaris lumbricoides</i>	4	1	
	<i>Trichuris trichiura</i>	23	5,6	
	Uncinarias	1	0,2	
	<i>Trichuris trichiura</i> + <i>E. histolytica</i>	3	0,7	
	<i>Trichuris trichiura</i> + <i>Ascaris lumbricoides</i>	9	2,2	
	<i>Trichuris trichiura</i> + <i>Giardia intestinalis</i>	1	0,2	
	<i>Trichuris trichiura</i> + uncinarias	2	0,5	
	<i>Trichuris trichiura</i> + <i>E. histolytica</i> + <i>Ascaris lumbricoides</i>	3	0,7	
	<i>Cyclospora cayetanensis</i> + <i>Criptosporidium</i>	1	0,2	
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	1	0,2	
	<i>Dientamoeba fragilis</i>	1	0,2	
	Otros	Esquistosomosis	10	2,4
		Paragonimosis	2	0,5
		Larva Migrans Cutánea	1	0,2

Tabla 17. Tipos de parasitosis en los pacientes con malaria

Las infecciones respiratorias fueron 1 neumonía por *Legionella*, 1 neumonía por *Pneumocistis jirovecii*, y 2 catarros de vías altas. Las infecciones de mucosas (excluida vaginal) y partes blandas fueron: 6 episodios de pitiriasis versicolor, 4 episodios de herpes, 4 episodios de candidiasis orofaríngea, 2 tiñas corporales, 2 abscesos cutáneos, 2 celulitis, 1 forunculosis, 1 onicomiosis y 1 piomiositis tropical. Las infecciones nefrourológicas fueron 11 ITU (*E. coli*) y 2 vaginitis por *Gardnerella vaginalis*. Se describieron 6 episodios de diarrea (1 por *Salmonella*, 2 por *Shigella* y 3 *E. coli*).

Dentro de las enfermedades no infecciosas se describieron 1 talasemia menor, 1 caso de drepanocitosis y 1 Hemoglobinopatía heterocigota AS (o doble heterocigota HBS-beta talasemia). La cardiopatía aparecía en 16 casos: consistía en miocardiopatía hipertensiva en 8 episodios (3 pacientes), FA en 2 episodios, FA y anomalía de Ebstein en 1 episodio, cardiopatía isquémica en 1 episodio, miocardiopatía dilatada en 1 episodio, lesión valvular en 1 episodio (doble lesión aórtica y mitral leve), y 2 episodios de ICC de causa no filiada. Las enfermedades neurológicas eran en un episodio epilepsia y en otro enfermedad de Parkinson. Las enfermedades nefrourológicas eran: 1 riñón pélvico, 1 nefropatía hipertensiva, 1 nefrotoxicidad medicamentosa, 4 insuficiencias renales de etiología no aclarada. Enfermedades tiroideas: 1 bocio endotorácico normofuncionante, 1 tiroiditis y 1 hipotiroidismo. Enfermedades osteomusculares: 1 artrosis de cadera y 1 bursitis trocantérica. Digestivas: 1 paciente con hernia de hiato (que padece 6 episodios de malaria), 2 con

gastritis, 1 esofagitis por RGE y 1 pseudoobstrucción intestinal. Respiratoria: Asma en 2 casos, 1 neumotórax, 1 bronquiectasias, 1 enfermedad intersticial. Tumores: 1 neoplasia prostática y 1 carcinoma pulmonar.

Fueron ingresados 249 episodios (60,3%), con una media de TIH de 5,23 días (IC95% 4,61-5,84), y una mediana de 4 días (rango 1-43). Fallecieron 2 pacientes, ambas por causas no atribuibles directamente a la malaria (1 caso con hepatopatía por VHC e insuficiencia cardíaca de origen no filiado; 1 caso coinfectado por VIH, filarosis por *Mansonella perstans*, esquistosomosis intestinal con un cuadro de pseudoobstrucción intestinal, sarcoma de Kaposi y síndrome de emaciación, que precisó intubación orotraqueal y desarrolló un neumotórax bilateral iatrogénico).

Descripción de los resultados analíticos y del laboratorio microbiológico

Las formas de diagnóstico de la enfermedad se encuentran resumidas en el gráfico 11.

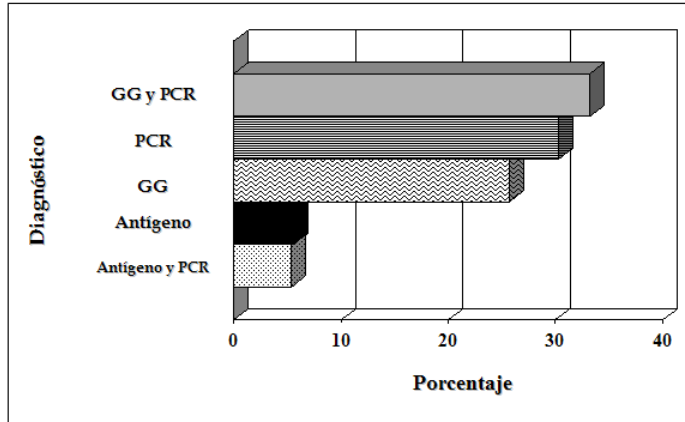


Gráfico 11. Técnicas de diagnóstico empleadas en los casos de paludismo. GG: Microscopía directa. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

Se efectuó el diagnóstico mediante gota gruesa exclusivamente en 106 episodios (25,7%), gota gruesa y PCR en 137 episodios (33,2%), antígeno exclusivamente 23 episodios (5,5%), antígeno y PCR 22 episodios (5,3%), y PCR exclusivamente 125 episodios (30,3%).

Las especies identificadas fueron *P. falciparum* en 357 episodios (86,4%), *P. malariae* en 6 episodios (1,5%); *P. ovale* en 19 episodios (4,6%), *P. vivax* en 22 episodios (5,3%), mixta por *P. falciparum* y *P. ovale* en 3 episodios (0,7%), y mixta por *P. falciparum* y *P. vivax* en 6 episodios (1,5%). El origen de las diferentes especies de *Plasmodium* se recoge en la tabla 18.

<i>Especie</i>	<i>n</i>	<i>África</i> <i>n (%)</i>	<i>Iberoamérica</i> <i>n (%)</i>	<i>Asia</i> <i>n (%)</i>
<i>P. falciparum</i>	357	349 (97,8%)	6 (1,7%)	2 (0,6%)
<i>P. malariae</i>	6	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)
<i>P. ovale</i>	19	18 (94,7%)	0 (0%)	1 (5,3%)
<i>P. vivax</i>	22	9 (40,9%)	9 (40,9%)	4 (18,2%)
<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	3	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	6	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)

Tabla 18. Especies de *Plasmodium* en función del continente de contagio

Los resultados de los parámetros analíticos se recogen en la tabla 19.

<i>Parámetro</i>	<i>Media</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango</i>
Hemoglobina	13,2	13,01-13,39	13,3	6,1-18,7
Leucocitos	5.582,08	5.375,78-5.778,38	5300	1.500- 19.200
Linfocitos	1.589,92	1.508,19-1.671,64	1500	200-4.100
Monocitos	446,65	422,59-470,71	400	20-1.500
Plaquetas	163.645, 63	154.900,60- 172.390,66	155500	9.000- 726.000
Urea	30,49	29,10-31,89	28	8-129
Creatinina	0,988	0,95-1,02	0,9	0,1-4,7
Glucemia	102,9	99,11-105,06	98	90-106
LDH	466,87	441,38-492,36	404	94-3.546
Bilirrubina	1,13	1,03-1,23	0,9	0,2-13
AST	48,74	37,65-59,82	27	11-1.864
ALT	52,67	40,55-64,78	26	9-1.644
Colesterol	145,54	141,21-149,88	141	59-362
Índice de parasitación	1,56	0,98-2,13	0,1	0,1-50

Tabla 19. Resultados de los análisis de laboratorio y microbiológicos

Las alteraciones analíticas se resumen en el gráfico 12.

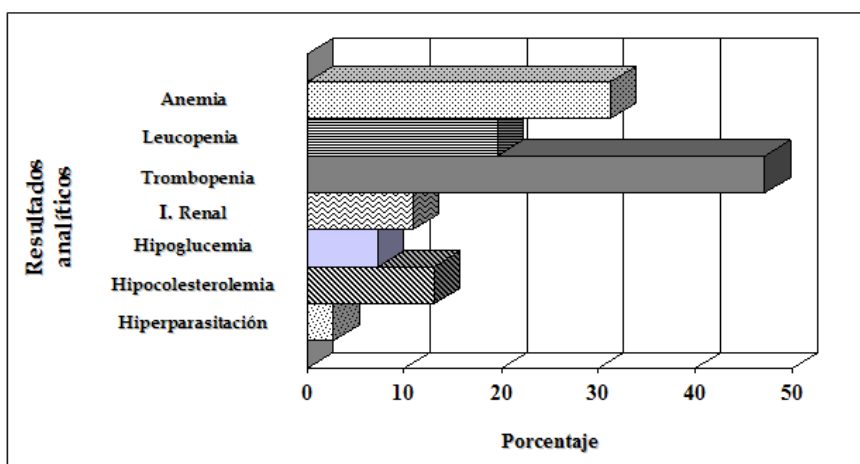


Gráfico 12. Alteraciones analíticas diagnosticadas durante los episodios de malaria.

Se produjeron 45 episodios de insuficiencia renal (10,9%), siendo ésta grave en dos (0,5%). Además se halló hipoglucemia en 30 episodios (7,3%), ninguna grave; hipocolesterolemia en 54 episodios (13,1%) e hiperparasitación en 11 (2,7%).

Se analizó la existencia de correlación lineal entre el índice de parasitación y el resto de parámetros analíticos. Los resultados aparecen en la tabla 20.

<i>Parámetro</i>	<i>Pearson</i>	<i>Valor p</i>	<i>R²</i>	<i>Beta</i>
Hemoglobina	0,064	0,315		
Leucocitos	0,119	0,061		
Linfocitos	-0,103	0,107		
Monocitos	-0,025	0,691		
Plaquetas	-0,261	<0,001	0,068	-0,261
Urea	0,119	0,063		
Creatinina	0,067	0,299		
Glucemia	0,019	0,775		
LDH	0,280	<0,001	0,079	0,280
Bilirubina	0,499	<0,001	0,249	0,499
AST	0,171	0,007	0,029	0,171
ALT	0,160	0,012	0,026	0,160
Colesterol	-0,035	0,590		

Tabla 20. Correlación entre IP (variable independiente) y diferentes parámetros analíticos (variables dependientes). Análisis de correlación lineal

Se comparó también el índice de parasitación en función de la especie (tabla 21), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,487$. Test de Kruskal Wallis).

<i>Especie</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Índice de parasitación</i>	
		<i>Media</i>	<i>IC95%</i>
<i>P. falciparum</i>	211	1,592	0,953-2,231
<i>P. ovale</i>	13	1,415	-1,056-3,887
<i>P. vivax</i>	12	0,875	-0,573-2,323
<i>P. malariae</i>	2	0,1	0,1-0,1
<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	2	1,050	-11,021-13,121
<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	6	2,833	-3,434-2,135

Tabla 21. Especies de *Plasmodium* e índice de parasitación

Se analizó si existía correlación lineal entre el índice de parasitación y el tiempo de duración de los síntomas, sin encontrarse significación estadística (Pearson=0,025; p=0,721) . El 30,3% de los paludismos por *P. falciparum* fueron casos asintomáticos, frente al 25,5% del resto de especies (p=0,612. Test de Chi cuadrado)

Se produjeron 22 episodios de paludismo grave (5,32%), con los siguientes criterios de gravedad (Tabla 22). En nueve episodios (2,18%), el único criterio era la presencia de ictericia; en sólo uno de estos nueve el paciente presentaba comorbilidad hepática (hepatitis B crónica). Se comparó la presencia de ictericia durante los episodios en el grupo de pacientes con comorbilidad hepática (2; 3%) frente al grupo de pacientes sin ella (9; 2,6%), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p=0,691; test de Fisher). En los dos casos de malaria grave por insuficiencia renal, éste era el único criterio que presentaba, existiendo en un episodio antecedentes de insuficiencia renal crónica. Ningún caso grave ocurrió en mujeres gestantes.

Criterio	Número de episodios
Disminución del nivel de consciencia	1
Distrés respiratorio	2
Ictericia	11
Hiperparasitemia	11
Fallo renal	2

Tabla 22. Frecuencia absoluta de criterios de gravedad en los episodios de paludismo grave.

El 5,2% de los paludismos por *P. falciparum* fueron casos graves, frente al 6,4% del resto de especies ($p=0,728$; Test de Chi cuadrado).

Comparación entre el grupo de episodios en semi-inmunes y en no inmunes

Sucedieron 102 episodios en el colectivo de NI, y 311 en el colectivo de SI. En el colectivo de SI, durante los episodios de malaria la media de edad fue de 40,47 años, el 48,6% de los episodios fueron en mujeres, y el continente de contagio fue África en el 97,4% de los episodios; en el colectivo de NI, durante los episodios la media de edad fue de 38,45 años ($p=0,184$; test t de Student), el 34,3% ocurrieron en mujeres ($p= 0,012$; test de Chi cuadrado), y el continente de contagio fue África en el 82,4% de los episodios ($p<0,001$) (Test de Chi cuadrado). La presentación clínica en ambos grupos se expone en el gráfico 13 y en la tabla 23.

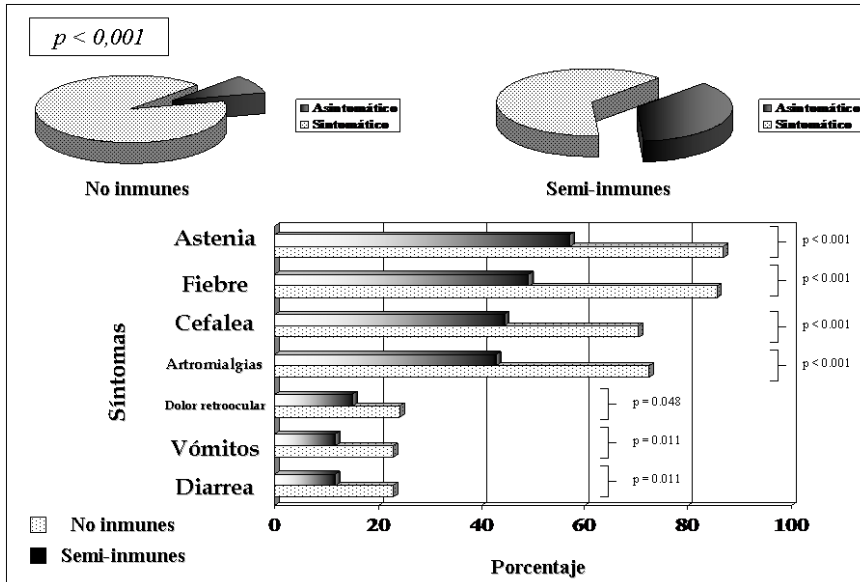


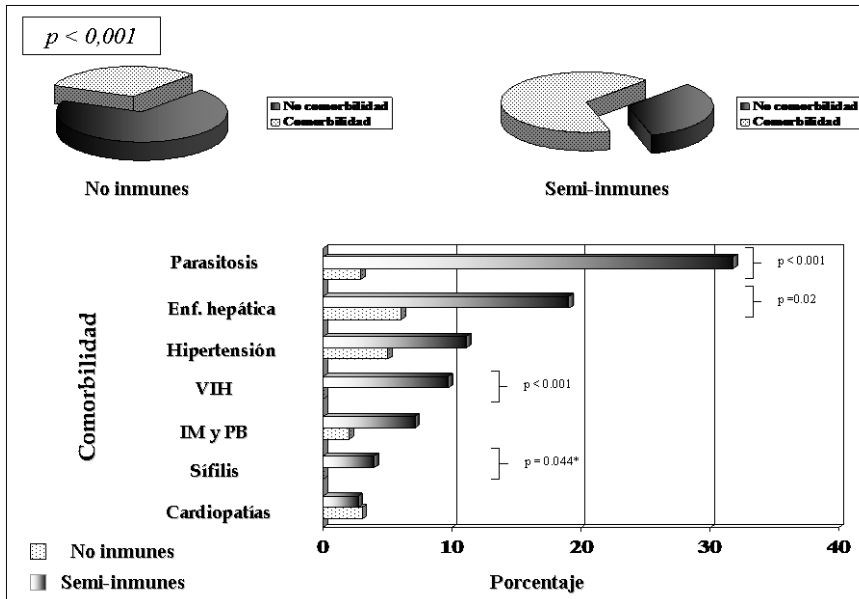
Gráfico 13. Presentación clínica de los episodios de paludismo en función del colectivo. Test de Chi cuadrado

<i>Clínica</i>	<i>No inmunes</i>	<i>Semi-inmunes</i>	<i>Valor p</i>
Asintomático (%)	8,8	36,7	<0,001
Ingreso (%)	65,7	58,5	0,244
Astenia (%)	86,9	57,2	<0,001
Cefalea (%)	70,4	44,4	<0,001
Dolor retroocular (%)	24,1	15	0,048
Artromialgias (%)	72,4	42,9	<0,001
Vómitos (%)	22,9	11,7	0,011
Diarrea (%)	22,9	11,7	0,011
Exantema (%)	2,1	0	0,059 *
Tos (%)	2,1	2,3	>0,999
Dolor abdominal (%)	4,2	2,7	0,497
Fiebre (%)	85,6	49,2	<0,001
Coma (%)	1	0	No aplicable
Distrés respiratorio (%)	1	0,3	No aplicable
Hepatomegalia (%)	12	11,3	0,480
Esplenomegalia (%)	14	17,6	0,443

Tabla 23. Diferencias de presentación clínica de los episodios de paludismo entre los colectivos No inmunes y Semi-inmunes. Test Chi cuadrado. * Test de Fisher.

La mediana de TDS en los episodios de malaria en NI fue de 4 días (rango 2-6), frente a 4 días (rango 1-150) en SI ($p=0,03$; test t de Student).

La comorbilidad existía durante los episodios de malaria en el colectivo de semi-inmunes en el 66,8% (199 pacientes) frente a 31% (31 pacientes) ($p < 0,001$; test de Chi cuadrado), y se encuentra descrita en el gráfico 14 y en la tabla 24.



*Gráfico 14. Comorbilidad y enfermedades más frecuentes durante los episodios de paludismo, en los colectivos NI y SI. Enf. Hepática: Enfermedad hepática. IM y PB: Infección de mucosas y de partes blandas. Test de Chi cuadrado. * Test de Fisher*

<i>Enfermedad</i>	<i>No inmune</i>	<i>Semi-inmune</i>	<i>Valor p</i>
†HTA (%)	5	11,1	0,074
†DM (%)	2	2,7	>0,999*
Parásitos (%)	2,9	31,8	<0,001
Filarias (%)	0	18,6	<0,001
Parásitos intestinales (%)	2	18,6	<0,001
†Enfermedad hepática (%)	6	19,1	0,02
Otros			
Respiratorias (excluida tuberculosis) (%)	1	1	>0,999*
Tuberculosis (%)	0	1	>0,999*
Mucosas (excluida vaginal) y partes blandas (%)	2	7,1	0,055
Tracto genito-urinario (excluida sífilis) (%)	1	3,9	0,201*
Sífilis (%)	0	3,9	0,044*
Digestivas (%)	1	1,6	>0,999
†VIH (%)	0	9,64	<0,001
Hemoglobinopatías (%)	1	0,6	0,574
Enfermedad cardíaca (%)	3	2,7	>0,999*
Enfermedad neurológica (%)	1	0,3	0,440*
Enfermedad nefrourológica (%)	0	2,3	0,200*
Enfermedades tiroideas (%)	2	0,3	0,157*
Enfermedades osteoarticulares (%)	0	0,3	>0,999*
Enfermedades digestivas (%)	1	1,3	>0,999*
Enfermedades respiratorias (%)	1	1,3	>0,999*
†Enfermedades no infecciosas Tumores (%)	0	0,7	>0,999*

Tabla 24. Tipos de comorbilidad durante los episodios de malaria, en función del colectivo. † Enfermedades crónicas diagnosticadas en el primer episodio de paludismo. Corrección por pacientes (durante un episodio, en un mismo paciente pueden coexistir varias enfermedades). Test de Chi cuadrado. * Test de Fisher

La mediana de ingreso hospitalario en NI fue de 4 días (1-11), frente a 4 días (1-43) en SI ($p=0,043$; test t de Student).

El método diagnóstico en NI fue GG 36,3%; GG + PCR 34,3%; PCR 16,7%; Antígeno 4,9% y Antígeno + PCR 7,8%; en SI el método diagnóstico fue GG 22,2%; GG + PCR 32,8%; PCR 34,7%; Antígeno 5,8% y Antígeno + PCR 4,5% ($p=0,003$; test de Chi cuadrado). *P falciparum* se aisló en el 75,5% de los episodios en NI, frente al 92,9% en SI ($p<0,001$; test de Chi cuadrado).

Las diferencias en los hallazgos analíticos se muestran en la tabla 25.

<i>Parámetro</i>		<i>No inmunes</i>	<i>Semi-inmunes</i>	<i>Valor p</i>
Hemoglobina	Media	14,27	12,85	<0,001
	IC95%	(13,94-14,61)	(12,64-13,06)	
Leucocitos	Media	5.692,16	5.545,98	0,549
	IC95%	(5.261,37-6.122,95)	(5.310-5.781,96)	
Linfocitos	Media	1.259,60	1.697,19	<0,001
	IC95%	(1.100,25-1.418,96)	(1.604,72-1.789,65)	
Monocitos	Media	444,86	447,23	0,007
	IC95%	(388,73-501)	(420,93-473,54)	
Plaquetas	Media	156.901,96	165.864,52	0,385
	IC95%	(136.422,12-177.381,8)	(156.334,4-175.394,64)	
Urea	Media	31,22	30,26	0,559
	IC95%	(28,42-34,01)	(28,64-31,87)	
Creatinina	Media	1,016	0,973	0,281
	IC95%	(0,969-1,064)	(0,93-1,016)	
Glucemia	Media	103,91	101,48	0,486
	IC95%	(96,9-110,92)	(98,25-104,70)	
LDH	Media	512,21	452,06	0,045
	IC95%	(465,1-559,32)	(421,99-482,12)	
Bilirrubina	Media	1,35	1,063	0,012
	IC95%	(1,036-1,682)	(0,982-1,144)	
AST	Media	66,09	43,03	0,077
	IC95%	(46,62-85,56)	(29,77-56,28)	
ALT	Media	89,85	40,47	0,01
	IC95%	(53,33-126,38)	(29,90-51,04)	
Colesterol	Media	147,17	145,01	0,673
	IC95%	(138,31-156,03)	(140,02-150)	
IP	Media	2,144	1,316	0,195
	IC95%	(0,609-3,679)	(0,809-1,822)	

Tabla 25. Diferencias analíticas durante los episodios de malaria, en función del colectivo. Test t de Student

Las alteraciones analíticas en los distintos colectivos se recogen en gráfico 15.

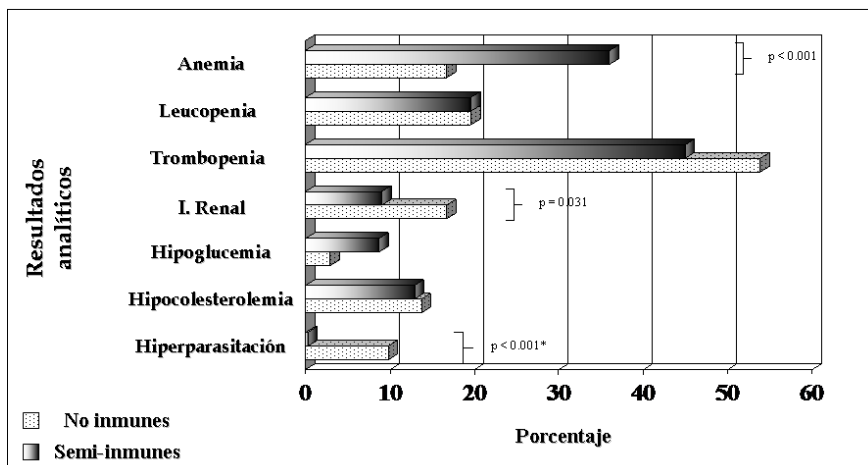


Gráfico 15. Alteraciones analíticas diagnosticadas durante los episodios de malaria, en función del colectivo. Test de Chi cuadrado. * Test de Fisher

En el colectivo NI se halló insuficiencia renal en 17 episodios (16,7%), hipoglucemia en 3 (2,9%), hipocolesterolemia en 14 (13,7%) e hiperparasitación en 10 (9,8%). En el colectivo SI se produjeron 28 episodios de insuficiencia renal (9%) (2 de ellos graves –0,6%-), hipoglucemia en 27 (8,7%), hipocolesterolemia en 40 (12,9%) e hiperparasitación en 1 (0,3%). Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de anemia ($p < 0,001$; Test de Chi cuadrado), insuficiencia renal ($p = 0,031$; Test de Chi cuadrado), e hiperparasitación ($p < 0,001$; test de Fisher). El valor de p para la comparación entre colectivos es el siguiente : leucopenia ($p = 0,999$; test de Chi cuadrado); trombopenia ($p = 0,118$; test de Chi cuadrado); hipoglucemia ($p = 0,053$; test de Chi cuadrado); hipocolesterolemia ($p = 0,822$; test de Chi cuadrado).

Se produjeron 13 episodios de paludismo grave en el grupo de no inmunes, frente a 9 episodios en el grupo de semiinmunes ($p < 0,001$; test de Chi cuadrado). Los criterios de gravedad y el número de pacientes en cada grupo se exponen en la tabla 26.

<i>Colectivo</i>	<i>Descripción</i>
No inmunes	1 episodio con hiperparasitemia, ictericia y coma. 1 episodio con hiperparasitemia e ictericia. 1 episodio con hiperparasitemia y distrés respiratorio. 7 episodios con hiperparasitemia. 3 episodios con ictericia.
Semi-inmunes	1 episodio con hiperparasitemia y distrés respiratorio. 2 episodios con insuficiencia renal. 6 episodios con ictericia.

Tabla 26. Episodios de paludismo grave en función del colectivo.

Paludismos asintomáticos y malarías graves. Variables asociadas

Se analizaron los factores que predisponen a estar asintomático, con los resultados de la tabla 27.

<i>Variables</i>	<i>Sintomático</i>	<i>Asintomático</i>	<i>Valor p</i>
Sexo Masculino (%)	56,2	52	0,436
Edad; media (IC95%)	39,82 (38,31-41,34)	40,56 (37,74-43,38)	0,624+
Semi-inmunes (%)	67,9	92,7	<0,001
Comorbilidad (%)	51	76,4	<0,001
VIH (%)	8,3	11,4	0,329
HTA (%)	9,3	14,6	0,112
DM (%)	2,4	3,3	0,739*
Parásitos (%)	13,1	52	<0,001
Filarias (%)	6,2	32,5	<0,001
Intestinales (%)	8,6	28,5	<0,001
Otros (%)	22,8	24,4	0,720

Tabla 27. Presencia de síntomas según variables epidemiológicas y clínicas. Test de Chi cuadrado. + Test de t Student. * Test de Fisher

Realizados los análisis univariante y multivariante se obtienen los datos de la tabla 28.

Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Semi-inmunidad	5,98	2,90-12,31	<0,001	3,37	1,59-7,15	0,001
Comorbilidad por helmintos intestinales	6,50	3,25-13,01	<0,001	5,17	2,55-10,48	<0,001
Comorbilidad por filarias	13,98	6,28-31,10	<0,001	10,45	4,64-23,52	<0,001
Comorbilidad por ambos parásitos (filarias + helmintos intestinales)	5,30	2,10-13,37	<0,001	3,96	1,55-10,10	0,004

Tabla 28. Análisis univariante y multivariante de las características clínicas asociadas a las formas asintomáticas de paludismo

Las variables filarias y parásitos intestinales en el colectivo SI están también asociadas ($p < 0,001$; Test de Chi cuadrado). Por otra parte, es más frecuente la presencia de parasitosis intestinal en los coinfectados por filarias que los que no lo están (34,5% frente a 15%; $p = 0,001$; test de Chi cuadrado).

Analizados los factores que predisponen a tener un paludismo grave tenemos los resultados de la tabla 29.

<i>Variable</i>	<i>Grave</i>	<i>No grave</i>	<i>Valor p</i>
Sexo Masculino (%)	81,8	53,5	0,009
Edad; mediana (IQR)	40 (32-50)	37 (30-49)	0,676+
Semiinmunes (%)	40,9	77,2	<0,001
Comorbilidad (%)	45,5	59,3	0,198
VIH (%)	4,8	9,5	0,708*
HTA (%)	9,1	11	>0,999*
DM (%)	4,5	2,6	0,457*
Parásitos (%)	13,6	25,3	0,216
Filarias (%)	13,6	14,1	>0,999*
Intestinales (%)	9,1	14,8	0,755*
Otros (%)	22,7	23,3	0,953

Tabla 29. Presencia de paludismo grave según variables epidemiológicas y clínicas. Test de Chi cuadrado. * Test de Fisher. + Test t de Student

Efectuados los análisis univariante y multivariante se obtienen los datos de la tabla 30:

<i>Variable</i>	<i>Univariante</i>			<i>Multivariante</i>		
	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
Semi-inmunidad	0,204	0,084-0,493	<0,001	0,231	0,095-0,563	0,001
Sexo varón	3,919	1,302-11,790	0,015	3,323	1,089-10,141	0,035

Tabla 30. Análisis univariante y multivariante de características clínicas asociadas a las formas graves de paludismo

Malaria y VIH

Se identificaron 38 episodios de paludismo en pacientes VIH. En 1 mismo paciente se dieron 6 episodios diferentes, y en otro se produjeron 2 episodios. La media de la edad fue 41,16 (IC95% 37,4-44,92), con mediana de 40 años (rango 22-68). El 55,3% de los episodios (21) fueron en varones. Ninguna de las mujeres infectadas por el VIH estaba embarazada. El continente de adquisición fue África en todos los casos. El listado de países se expone en la tabla 31.

<i>País</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Camerún	2	5,3
Congo R. D.	1	2,6
Guinea Ecuatorial	32	84,2
Kenia	2	5,3
Nigeria	1	2,6
Total	38	100,0

Tabla 31. Países de contagio de malaria en el subgrupo de pacientes infectados por VIH. R.D. República Democrática

Todos los episodios se describieron en el grupo de pacientes semi-inmunes (30 en nativos, 7 en nativos viajeros y 1 en residente en zona endémica). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad (mediana de edad en no VIH: 38 años (rango 16-84); $p=0,577$; test Mann Whitney) ni al sexo (ver tabla 29) en los episodios de malaria entre el grupo de pacientes semi-inmunes no infectados por VIH y los infectados. En el 81,6%

de los episodios, los pacientes infectados por VIH residían en ZEP, frente al 65,6% de los no VIH ($p=0,048$; test Chi cuadrado). El continente de adquisición en los episodios de paludismo en pacientes no VIH fue África en el 97,1% ($p=0,602$; test de Fisher).

La presentación clínica se resume en el gráfico 16.

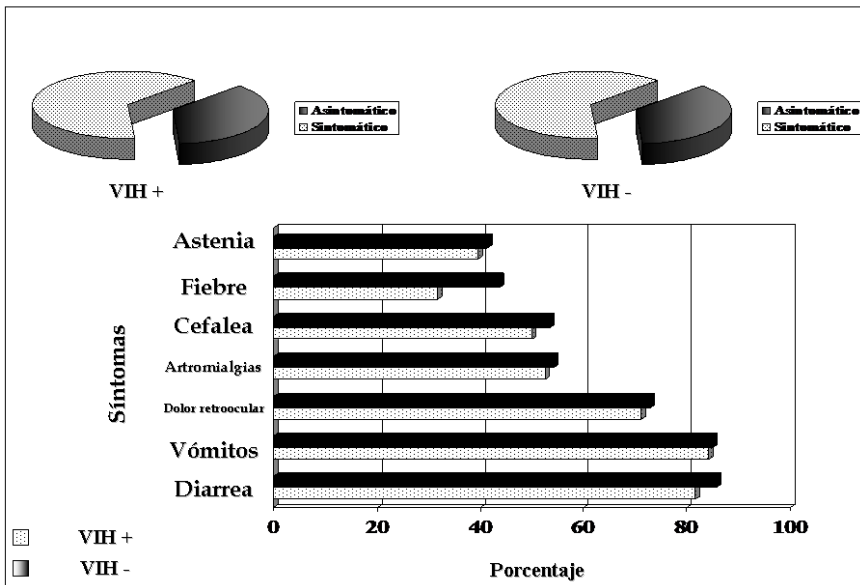


Gráfico 16. Presentación clínica de los episodios de paludismo en función de la infección por el VIH

El 36,8% de los pacientes VIH + (14 episodios) estaban asintomáticos. Los síntomas más frecuentemente descritos fueron astenia (57,9%), cefalea (44,7%), artromialgias (42,1%), fiebre (31,6%), dolor retroocular (15,8%), diarrea (15,8%), vómitos (13,2%), tos (5,3%) y dolor abdominal (2,6%). No se describieron casos con exantema,

coma o distrés respiratorio. La presencia de esplenomegalia y hepatomegalia ocurrió en el 37,8 y 24,3% respectivamente. En la tabla 29 se recogen las diferencias en la clínica entre los subgrupos de infectados por VIH y no infectados, en el grupo de semi-inmunes.

<i>Variables</i>	<i>VIH +</i>	<i>VIH -</i>	<i>Valor p</i>
Sexo varón (%)	55,3	50,9	0,615
Ingreso (%)	71,1	56,8	0,09
Asintomáticos (%)	36,8	36,6	0,98
Astenia (%)	39,5	41,4	0,87
Cefalea (%)	50	53,5	0,911
Dolor retroocular (%)	71,1	72,9	0,837
Artromialgias (%)	52,6	54,2	0,977
Vómitos (%)	84,2	85	0,856
Diarrea (%)	81,6	85,7	0,619
Exantema (%)	0	0	No aplicable
Tos (%)	5,3	1,8	0,378
Dolor abdominal (%)	2,6	2,6	0,971
Fiebre (%)	31,6	43,6	0,157
Coma (%)	0	0	No aplicable
Distrés respiratorio (%)	0	0	No aplicable
Hepatomegalia	24,3	9,5	0,022*
Esplenomegalia	37,8	14,8	0,001

Tabla 32. Características clínicas en el grupo de pacientes semi-inmunes, comparando los pacientes infectados por el VIH y los no infectados. Test de Chi cuadrado. * Test de Fisher

La mediana de TDS en los episodios de malaria en pacientes no VIH fue de 5 días (1-150) y en VIH de 4 (p=0,55; test de Mann-Whitney).

La comorbilidad se resume en el gráfico 17 y en la tabla 33.

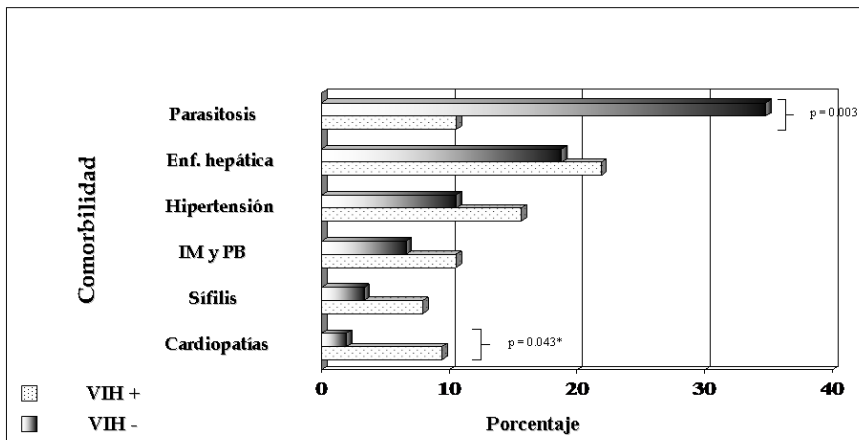


Gráfico 17. Enfermedades más frecuentes durante los episodios de paludismo, en los pacientes infectados por el VIH. Test de Chiccuadrado. * Test de Fisher

	VIH +	VIH -	Valor p
†HTA (%)	15,6	10,5	0,374*
†DM (%)	0	3	>0,999*
Parásitos (%)	10,5	34,8	0,003
Filarias (%)	7,9	20,1	0,069
Parásitos intestinales (%)	5,3	20,5	0,024
†Enfermedad hepática (%)	21,9	18,8	0,676
Otros			
Respiratorias (excluida tuberculosis) (%)	2,6	0,7	0,262
Tuberculosis (%)	2,6	0,7	0,262
Partes blandas (%)	10,5	6,6	0,376
Tracto genito-urinario (excluida sífilis) (%)	2,6	4	0,675
Sífilis (%)	7,9	3,3	0,168
Digestivas (%)	0	1,8	0,4
Hemoglobinopatías (%)	0	0,8	>0,999*
Enfermedad cardíaca (%)	9,4	1,9	0,043*
Enfermedad neurológica (%)	0	0,4	>0,999*
Enfermedad nefrourológica (%)	9,4	1,5	0,029*
Enfermedades tiroideas (%)	0	0,4	>0,999*
Enfermedades osteoarticulares (%)	0	0,4	>0,999*
Enfermedades digestivas (%)	6,3	0,8	0,058*
Enfermedades respiratorias (%)	3,1	1,1	0,367
Tumores (%)	0	0,8	>0,999

Tabla 33. Tipos de comorbilidad durante los episodios de malaria, en función de la infección por VIH. † Enfermedades crónicas diagnosticadas en el primer episodio de paludismo. Corrección por pacientes. Test de Chi cuadrado. * Test de Fisher

La coexistencia de hipertensión arterial se refirió en 5 pacientes (11 episodios) (28,9% de los episodios). La coinfección parasitaria ocurrió en cuatro episodios (10,5%): un episodio con filarosis por *Mansonella perstans*, un episodio con *Mansonella perstans* y esquistosomosis, un episodio con *Mansonella perstans*, *Cyclospora cayetanensis* y *Criptosporidium*, y un episodio con trichuriasis y ascaridiasis.

Se describieron 7 pacientes (7 episodios) con comorbilidad hepática (18,4%) -4 por VHB y 3 por VHC-, 3 pacientes (8 episodios) con comorbilidad cardíaca (21,1% del total de episodios) (todos con cardiopatía hipertensiva), 4 infecciones de partes blandas (10,5%), 3 episodios con insuficiencia renal crónica (7,9%) (origen hipertensivo en 1 episodio, sospecha de farmacotoxicidad en 1, desconocido en 1), 3 episodios con sífilis (7,9%), 2 con enfermedades digestivas (5,3%) (1 pseudoobstrucción intestinal y 1 hernia de hiato), 1 infección respiratoria no tuberculosa (2,6%), 1 tuberculosis pulmonar (2,6%), 1 infección del tracto urinario (2,6%) y 1 neumotórax bilateral iatrogénico (2,6%).

Se compararon los diferentes tipos de comorbilidades en el grupo de semi-inmunes, entre los pacientes infectados por el VIH y los no infectados. Los resultados se muestran en la tabla 33.

Con respecto a la clínica, el 71,1% (27 episodios) de los VIH +requirieron ingreso hospitalario, frente al 56,8% de los VIH - ($p=0,091$; test de Chi cuadrado). La mediana de TIH fue de 5 días (rango 1-43) en los episodios en pacientes infectados por el VIH, mientras que en los no infectados fue

de 4 días (rango 1-20); con valor $p=0,142$ (test de Mann Whitney).

El diagnóstico se realizó mediante gota gruesa en 21 casos (en 15 casos además la PCR se había realizado y era positiva), mediante antígeno en 3 casos (en 2 casos se disponía de resultado de PCR que era positivo). En 14 casos (36,8%) el diagnóstico se obtuvo mediante la positividad en la PCR exclusivamente. Se describieron 32 casos de malaria por *P. falciparum*, 1 caso de parasitación mixta por *P. falciparum* y *P. ovale*, 1 caso producido por *P. malaria*, 1 por *P. ovale*, y 1 por *P. vivax*. *P. falciparum* se aisló en el 92,1% de los episodios de malaria en pacientes infectados por el VIH, frente al 93% en no infectados ($p=0,74$; test de Fisher).

Las características analíticas se encuentran en la tabla

34.

<i>Parámetro</i>	<i>VIH + Mediana (IQR)</i>	<i>VIH – Mediana (IQR)</i>	<i>Valor p</i>
Hemoglobina	11,9 (10-13,2)	13,1 (11,85-14,3)	<0,001
Leucocitos	4.900 (4.100- 6.100)	5.400 (4.200- 6.400)	0,174
Linfocitos	1.600 (1.000- 2.000)	1.700 (1.000- 2.200)	0,533
Monocitos	400 (300-600)	400 (300-500)	0,972
Plaquetas	165.500 (137.000- 211.000)	156.000 (98.000- 209.500)	0,131
Urea	29,5 (23-36)	28 (22-34,5)	0,820
Creatinina	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	0,651
Glucemia	91,46 (86-102)	92 (89-106)	0,015
LDH	423 (386-521)	387,5 (320-487)	0,041
Bilirrubina	0,6 (0,4-0,9)	0,9 (0,7-1,35)	<0,001
AST	25 (21-35)	27 (21-37)	0,673
ALT	24 (17-33)	24 (18-39)	0,346
Colesterol	125 (105-151)	141 (112-172)	0,077
ÍP	0,1 (0,1-1,2)	0,1 (0,1-0,9)	0,689

Tabla 34. Características analíticas de los episodios de malaria en pacientes infectados por VIH comparadas con los pacientes no infectados. Test de Mann Whitney

Las alteraciones analíticas en ambos grupos se resumen en el gráfico 18.

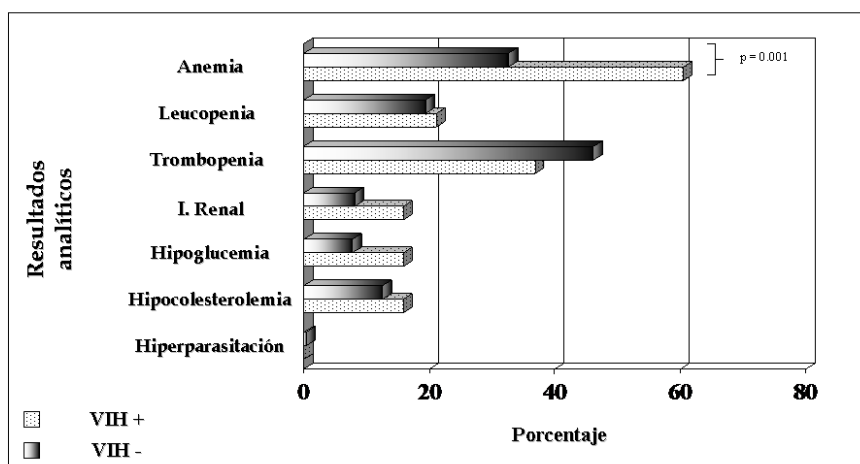


Gráfico 18. Alteraciones analíticas diagnosticadas durante los episodios de malaria, en función de la infección por el VIH. Test de Chi cuadrado.

Se produjeron en el grupo de pacientes infectados por el VIH 6 episodios de malaria con insuficiencia renal (15,8%) (de los cuales dos eran graves), hipoglucemia en 6 (15,8%) e hipocolesterolemia en 6 (15,8%). No se produjo en ningún caso hiperparasitación. En el grupo de semi-inmunes no infectados por el VIH se produjo insuficiencia renal en 22 episodios (8,1%), hipoglucemia en 21 (7,7%), hipocolesterolemia en 34 (12,5%) e hiperparasitación en 1 (0,4%). Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de anemia ($p=0,001$; test de Chi cuadrado). El valor de p al comparar ambos grupos fue el siguiente: leucopenia ($p=0,812$; test de Fisher); trombopenia ($p=0,280$; test de Fisher); insuficiencia renal ($p=0,130$; test

de Fisher); hipoglucemia ($p=0,119$; test de Fisher); hipocolesterolemia ($p=0,604$; test de Fisher); hiperparasitemia ($p>0,999$; test de Fisher).

Se produjeron 8 episodios de paludismo grave en el grupo de semi-inmunes no VIH frente a 1 caso en paciente VIH ($p >0,999$; test de Fisher).

La mediana de linfocitos CD4 fue 354,5 células/mm³ (IQR 238-540); la mediana del porcentaje de linfocitos CD4 fue 18 (IQR 14-30); la mediana de la carga viral fue 23.116 copias/ml (IQR 456-191.226); la mediana del logaritmo de la carga viral fue 4,36 (IQR 2,65-5,28). La carga viral era indetectable en 8 pacientes.

En 10 episodios de malaria los pacientes estaban recibiendo tratamiento para el VIH, todos con TARGA. El tratamiento durante 4 episodios era d4T + 3TC + lopinavir/ritonavir, durante 2 episodios d4T + ddi + NVP. Los otros tratamientos fueron AZT + 3TC + EFV, ddi + 3TC + lopinavir/ritonavir, FTC + ABC + Lopinavir/ritonavir y FTC + TDF + EFV. Las características viro-inmunológicas durante todos los episodios se encuentran en la tabla 35.

<i>Episodios</i>	<i>Lf CD4</i>	<i>Lf CD4 (%)</i>	<i>CV</i>	<i>log CV</i>	<i>Tratamiento</i>
1	714	34	50	1,70	3TC+ABC+ Lopinavir/ritonavir
2	396	33	960	2,98	D4T+ddI+NVP
3	369	41	952	2,98	D4T+ddI+NVP
4	629	37	50	1,70	3TC+ABC+ Lopinavir/ritonavir
5	540	30	50	1,70	3TC+ABC+ Lopinavir/ritonavir
6	396	33	50	1,70	3TC+ABC+ Lopinavir/ritonavir
7	504	18	56.475	4,75	Sin tratamiento
8	760	19	46.647	4,67	Sin tratamiento
9	99	11	717	2,86	Sin tratamiento
10	82	12	24.007	4,38	Sin tratamiento
11	No disponible.	No disponible.	No disponible.	No disponible.	Sin tratamiento
12	No disponible.	No disponible.	No disponible.	No disponible.	Sin tratamiento
13	6	1	426.497	5,63	Sin tratamiento
14	162	18	No disponible.	No disponible.	Sin tratamiento
15	No disponible.	No disponible.	No disponible.	No disponible.	Sin tratamiento
16	252	14	59.736	4,78	FTC+ABC+Lopinavir/ritonavir
17	272	17	500.000	5,70	Sin tratamiento
18	238	14	145.952	5,16	Sin tratamiento

Tabla 35. Características viro-inmunológicas y tratamiento en el momento del diagnóstico de paludismo

<i>Episodios</i>	<i>Lf CD4</i>	<i>Lf CD4 (%)</i>	<i>CV</i>	<i>log CV</i>	<i>Tratamiento</i>
19	133	7	198.237	5,30	Sin tratamiento
20	480	16	500.000	5,70	Sin tratamiento
21	1089	33	16.097	4,21	Sin tratamiento
22	1130	31	45.757	4,66	Sin tratamiento
23	252	18	18.053	4,26	Sin tratamiento
24	288	18	26.908	4,43	Sin tratamiento
25	22	2	273.464	5,44	Sin tratamiento
26	300	10	50	1,70	3TC+ddI+Lopinavir/ritonavir
27	621	27	23.116	4,36	Sin tratamiento
28	11	1	441.638	5,65	Sin tratamiento
29	26	13	500.000	5,70	Sin tratamiento
30	No disponible.	No disponible.	No disponible.	No disponible.	Sin tratamiento
31	272	16	50	1,70	AZT+3TC+EFV
32	378	14	220.275	5,34	Sin tratamiento
33	703	37	456	2,66	Sin tratamiento
34	340	20	4689	3,67	Sin tratamiento
35	300	25	191.226	5,28	Sin tratamiento
36	416	16	50	1,70	FTC+TDF+EFV
37	484	22	730	2,86	Sin tratamiento
38	676	26	50	1,70	Sin tratamiento

Tabla 35 (continuación). Características viro-inmunológicas y tratamiento en el momento del diagnóstico de paludismo

DISCUSIÓN

A continuación se discuten los principales hallazgos obtenidos de cada variable en este trabajo, comparándolos con los publicados en la literatura.

DATOS GLOBALES

EDAD

En el presente trabajo la media de la edad fue de 40 años, siendo el grupo de NV la población más joven, seguido por el grupo de viajeros y el grupo de nativos; los españoles residentes en zona endémica de paludismo fueron el grupo de individuos más longevo. No se hallaron diferencias en la media de edad entre el grupo de no inmunes y semi-inmunes.

En las series de paludismo importado publicadas, la media de edad es más baja que la hallada en este trabajo, de 32-37 años⁽³⁵⁻⁴²⁾. El resultado de nuestra serie fue similar al de Jennings, que obtiene una media de edad de 39 años en los casos de paludismo importado. La variabilidad de los resultados entre los diferentes estudios depende del diseño del mismo y la inclusión o no de población pediátrica; así, algunos estudios incluyen un rango de edad muy amplio (p.e. Rojo Marcos *et al.*⁽⁴³⁾, incluyen casos desde 1 a 85 años). En nuestro estudio no se incluyó la población pediátrica. Cuando se analiza la edad en función de los diferentes grupos de pacientes, destacan los resultados de Salvadó *et al.* ⁽⁴⁴⁾: el grupo de inmigrantes (clasificación que correspondería en nuestro estudio a los nativos) es más joven que los viajeros,

de forma estadísticamente significativa, a diferencia de lo que ocurre en nuestra serie. Es probable que esta discordancia sea producto de la casualidad, y la magnitud de la misma no tenga significación clínica, por lo que no resultaría biológicamente relevante.

Es un elemento clásico de la literatura especializada⁽⁴⁵⁾ sugerir que el riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, y las formas clínicas que éstas adoptan, difieren entre la población infantil y adulta (ver tabla 36), además de describirse de forma constante una elevada mortalidad infantil: la mortalidad en la población infantil menor de 5 años, representa el 85% de la mortalidad mundial por malaria⁽¹⁾. Estas diferencias – en las regiones endémicas con transmisión estable de malaria – pueden justificarse por la ausencia de inmunidad parcial protectora en los primeros años de vida, además de por la especie de *Plasmodium* que parasita al individuo. En la población adolescente de regiones endémicas para paludismo con transmisión inestable se han identificado algunos factores de riesgo para la adquisición de malaria⁽⁴⁶⁾; este grupo de edad tiene una mayor exposición ocupacional, presenta mayor movilidad hacia zonas de transmisión estable y presenta cambios hormonales en relación con la madurez sexual. En general, las manifestaciones clínicas son similares a las que ocurren en adultos, aunque parece haber mayor grado de anemia.

La información que aportan nuestro trabajo es congruente con otras series de malaria importada.

<i>Características</i>	<i>Adultos</i>	<i>Niños</i>
<i>Duración de los síntomas previa al desarrollo de complicaciones</i>	Varios días	1 ó 2 días
<i>Convulsiones</i>	Indica afectación cerebral o hipoglucemia	También pueden ser convulsiones febriles
<i>Edema pulmonar</i>	Frecuente	Raro
<i>Hipoglucemia</i>	Infrecuente	Frecuente
<i>Ictericia</i>	Frecuente	Infrecuente
<i>Insuficiencia renal</i>	Frecuente	Rara
<i>Tos</i>	Poco frecuente como síntoma inicial	Suele ser un síntoma precoz
<i>Tiempo en tratamiento hasta la resolución del coma</i>	2 a 4 días	1 ó 2 días
<i>Toxicidad medicamentosa</i>	Hipogucemia inducida por quinina	Colapso circulatorio tras la administración intravenosa de Cloroquina
<i>Secuelas neurológicas</i>	Poco frecuentes, en relación con el uso de Mefloquina.	Hasta en el 10% de los casos

Tabla 36. Modificada de Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster⁽¹⁸⁾

SEXO

En el análisis por sexos, globalmente el 55% de los episodios de paludismo fueron diagnosticados eran varones. Este resultado se mantuvo al analizar el grupo de viajeros y el de residentes en zona endémica, con un predominio de los varones (66% y 59%, respectivamente) de forma marcada; sin embargo, en el grupo de nativos y NV, la distribución por sexos fue similar, aunque no se demostraron diferencias

estadísticamente significativas. También en el grupo de coinfectados por el VIH y la malaria, existía un predominio del sexo masculino.

La excepción a este hallazgo se produjo cuando se analizaron los dos bloques principales, momento en que se objetivó un porcentaje de mujeres en el grupo de semi-inmunes, mayor que en el de no inmunes.

En las series publicadas de paludismo importado el predominio de los varones es habitual; sin embargo, algunos autores^(43,47) han descritos series en las que la distribución era similar entre ambos sexos, o incluso de clara preponderancia en mujeres⁽⁴⁴⁾. Las diferencias entre los diversos trabajos pueden ser casuales o estar justificadas por las características de la población.

La susceptibilidad a la malaria es universal, sin diferencias con respecto al sexo⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, en regiones endémicas con alta transmisibilidad, concurren una serie de factores que modifican los datos de morbilidad y mortalidad. Así, según los datos de la OMS⁽⁴⁹⁾, el número total de fallecimientos por paludismo es ligeramente mayor en varones en la población menor de 15 años. A partir de esta edad, la mortalidad por esta enfermedad es mayor en las mujeres. El propio texto de la OMS⁽⁴⁹⁾ ha propuesto diversas razones para justificar esto:

- En primer lugar, la exposición al mosquito puede depender de la actividad laboral desempeñada. De esta forma, en las sociedades en las que la actividad laboral se realiza fundamentalmente al aire libre, y es desempeñada sobre todo por varones, desde edad

temprana éstos estarían más expuestos a la enfermedad.

- En segundo lugar, las costumbres culturales como, por ejemplo, el refugio de las mujeres, niños y ancianos en las viviendas durante la noche o adversidades climáticas, mientras que los varones adultos permanecen al aire libre, contribuyen a este patrón de distribución por sexos.
- Además de la mayor virulencia del paludismo durante el embarazo, existen datos que sugieren que durante la gestación, las modificaciones fisiológicas ocurridas (aumento del volumen de vapor de agua espirado, o el aumento de la temperatura corporal), atraen más a los mosquitos. De esta forma el riesgo en mujeres aumentaría a partir de cierta edad, hasta igualarse con el de los varones.

El predominio de varones afectados por malaria en el colectivo de viajeros puede deberse a varias razones. En primer lugar, los datos que aportan algunos autores^(50,51) de que en los viajes a regiones tropicales el porcentaje de varones es mayor que el de mujeres. Además, la búsqueda de consejo previo a la realización del viaje y vacunación podría ser menor que en las mujeres (52). Otra circunstancia que se podría plantear es la mejor adherencia a la QPA en el grupo de viajeras. Sin embargo, Landry *et al.*⁽⁵³⁾, no encuentra diferencias en el grado de adherencia a la QPA entre sexos. El predominio de varones en los residentes en zona endémica puede ser casual, debido al bajo número de casos. Aunque la

infección por el VIH aumenta también la susceptibilidad de las mujeres gestantes para el desarrollo de paludismo, en nuestra serie ninguna de las pacientes infectadas por el VIH estaba embarazada. Quizá por ello, se mantiene el predominio del sexo masculino.

En resumen, los resultados de este trabajo corroboran los encontrados en la mayoría de las otras series.

GRUPO, MOTIVO Y DURACIÓN DEL VIAJE

Casi la mitad de los episodios de paludismo en nuestra serie se produjeron en el grupo de nativos, mientras que el resto aparecieron en viajeros (nativos o no) en similar porcentaje. El grupo de residentes en zona endémica representa pocos episodios (5%). El motivo del viaje hacia la región endémica sólo pudo evaluarse en tres grupos de individuos: los viajeros, los residentes en zona endémica y los nativos viajeros. El viaje por motivos familiares fue el más frecuente en el grupo de nativos viajeros, y el humanitario en los residentes en zona endémica. En el grupo de viajeros, los motivos turísticos, laborales y humanitarios se encontraron prácticamente en la misma proporción. La realización de quimioprofilaxis sólo se analizó en el grupo de viajeros y de nativos viajeros por razones obvias. El inicio de quimioprofilaxis y la realización de quimioprofilaxis correcta fueron significativamente mayores en los viajeros que en los nativos viajeros.

La población inmigrante recién llegada (en nuestro caso llamados nativos) constituye un grupo diferente. Los

motivos por los que han realizado el viaje con destino a un país libre de malaria también pueden ser familiares, laborales o turísticos, pero en estos casos llegan ya con la enfermedad; en otras palabras, la adquisición de la enfermedad no se puede relacionar con un motivo concreto del viaje. La denominación empleada en este trabajo (nativos) corresponde al colectivo de inmigrantes. Sin embargo, este término puede no ser utilizado con el mismo significado en las diferentes series. Los individuos que residen de manera habitual en un país libre de malaria pero que proceden de otro país endémico, pueden retornar a él y ser llamados inmigrantes de larga estancia – de suerte que serían analizados como un grupo diferente del de inmigrantes, turistas, viajeros por motivos familiares o humanitarios – o ser analizados en el global de inmigrantes. La interpretación de los datos debe realizarse con cautela.

Según los datos de la Organización Mundial de Turismo⁽⁵⁴⁾, en 2007 el 51% de los viajes internacionales respondieron a motivos turísticos (458 millones de viajeros), el 15% (138 millones) a motivos laborales y el 27 % a otros motivos, como los humanitarios, familiares o de búsqueda de atención sanitaria (240 millones). En el 7% de los casos se desconoce el motivo. La mayoría de los viajeros no presentan ningún problema de salud al regresar a su país de origen, aunque se estima que aproximadamente un 8% busca atención médica. Según los datos de Geosentinel⁽⁵⁵⁾ durante el período 1996-2004, también el turismo (59%) fue el motivo más frecuente de viaje entre aquellos que acudieron a

un centro sanitario tras el mismo, seguidos por los motivos familiares (15%), laborales (14%) y humanitarios (12%).

En las series de paludismo importado en España, no existe uniformidad entre los diferentes trabajos. Rojo-Marcos *et al.*⁽⁴³⁾ encuentran que aproximadamente la mitad de los paludismos diagnosticados lo son en población inmigrante recién llegada a España; López-Vélez *et al.*⁽⁵⁰⁾ describen un porcentaje menor, cercano al 37%, mientras que autores como Bartolomé⁽⁵⁶⁾ o Velasco⁽⁵⁷⁾ hallan porcentajes entre el 9 y el 12%. Por otra parte, en algunas series hasta el 50% de los paludismos afectan al grupo de turistas⁽⁵⁷⁾, mientras que en otras el porcentaje es mucho menor (3-5%)^(43,56). Los motivos laborales aparecen en el 17%⁽⁵⁶⁾ de los paludismos, los motivos familiares en el 5-70%^(56,57) y los motivos humanitarios en el 3-22%^(56,57).

En los trabajos sobre malaria importada realizados en otros países, los datos también son heterogéneos. En el trabajo de Calleri⁽³⁶⁾, los turistas son los principalmente afectados, mientras que para Mollet⁽⁴⁷⁾, aquellos que realizan viajes por motivos familiares son el grupo principal. En Estados Unidos, el 50% de los casos de paludismo se produce en viajes a regiones endémicas por motivos familiares; el segundo grupo afectado son aquellos que viajan por motivos humanitarios y, en tercer lugar, los turistas.

La importancia de analizar el motivo del viaje radica en lo siguiente: la población nativa (inmigrantes recién llegados a España) no realiza QPA, por lo que es un grupo de población en el que el paludismo aparece de forma inevitable en nuestros días. Lo mismo ocurre en el grupo de residentes

en zona endémica. Como ya se ha visto, estos dos grupos representan casi un tercio de los casos de paludismo en esta serie. Sin embargo, en el resto de los casos es posible evitar el desarrollo de la enfermedad mediante la QPA. De los resultados de este trabajo y otros se deduce que muchos de los casos se podrían evitar y que los que se dan constituyen un fracaso en la educación sanitaria, o en el empleo de fármacos (mal indicado o mal realizado). No obstante, también se recogieron en nuestra serie episodios palúdicos en individuos que tomaban de forma correcta la QPA, lo que señala probables resistencias a los fármacos.

En este trabajo, la duración media del viaje sólo se registró, es obvio, en los viajeros, residentes en zona endémica y nativos viajeros. De forma global, los viajeros y los nativos viajeros realizaron estancias cortas (menores de un mes) y por razón de carácter laboral, familiar y humanitario los de mayor duración. Entre los residentes en zona endémica el tiempo de permanencia era aproximadamente de nueve a trece años.

En nuestra serie, la duración de un viaje a zona endémica para paludismo superior a dos años constituyó el factor de discriminación para clasificar a un individuo nacido en región no endémica como viajero o residente en zona endémica. Este criterio se aplicó por razones teóricas de adquisición de inmunidad parcial frente a malaria apoyada en resultados de algún estudio publicado⁽²⁷⁾. Sin embargo, este mismo criterio no se aplicó a los individuos nacidos en regiones palúdicas, asumiendo que eran individuos con inmunidad parcial ya adquirida cuando comenzaron a residir

en zonas no endémicas para malaria. Por tanto, dado que los individuos han sido clasificados en función del tiempo de estancia en zona palúdica, no se realizó ningún análisis entre estos tres grupos. No obstante, se compararon los grupos de nativos viajeros y de viajeros, y se observó que en el primer grupo la estancia media era más prolongada que en el segundo. Este dato es congruente con el obtenido por Valerio *et al.*⁽⁵⁸⁾, aunque en este caso el estudio se realizó en consultas de Consejo al Viajero, y fue, por tanto, previo a la realización del viaje.

En las series españolas de paludismo importado, el tiempo de estancia en zona palúdica se encuentra recogido de diversas formas en los trabajos. Algunos como el de Salvadó *et al.*⁽⁴⁴⁾, distinguen entre viajes de corta (<180 días) y larga estancia (>180 días). López-Vélez *et al.*⁽⁵⁰⁾ sólo distinguen la duración del viaje en los españoles, con estancias cortas (< 90 días), largas (> 90 días), y expatriados (> 3 años). Jáuregui *et al.*⁽⁵⁹⁾ encuentran que el 22% de los casos de paludismo de su serie (72 casos) tuvieron una estancia menor de tres años, 7% entre uno y dos años, y el 51,8% estancias menores de un año. Otros autores aportan datos concretos de la estancia; Velasco *et al.*⁽⁵⁷⁾ encuentran en una serie de 276 casos de paludismo, una estancia media en zona malárica de 21,3 días (similar a la que se presenta en este trabajo).

En las series extranjeras se describe con menor frecuencia el tiempo de estancia en la región de adquisición de malaria. En la serie de Lehky *et al.*⁽⁶⁰⁾ hasta en el 42% de los casos faltaba esta información; no obstante lo observado con mayor frecuencia es la estancia corta (< 5 semanas). En

algunos casos no es posible definir el tiempo de estancia, porque se producen viajes frecuentes con duración variada (16%). Castro *et al.*⁽⁶¹⁾ dividen la estancia en corta (< 2 meses), intermedia (2-6 meses) y larga (> 6 meses). Los resultados de su trabajo indican que los viajes con estancia corta en zona palúdica son los más frecuentes (42,3%).

Conocer la duración del viaje tiene interés en cuanto a que a mayor tiempo de exposición al evento de riesgo (picadura de mosquito), mayor probabilidad de adquirir y desarrollar la enfermedad. Sin embargo, también hay que señalar que a mayor número de episodios de paludismo, mayor probabilidad de desarrollar una respuesta inmunitaria. Por este motivo se clasificó a los individuos que no habían nacido en zonas palúdicas, pero que residían durante más de dos años en zona palúdica como semi-inmunes⁽²⁷⁾. Por otra parte, también es probable que, en algunos casos al menos, personas con varios episodios previos de malaria (y, por tanto, larga estancia acreditada en zonas endémicas) y conocimientos terapéuticos, se traten un episodio palúdico sin buscar atención médica.

En resumen, y a pesar de la heterogeneidad en el análisis de los referentes a la duración del viaje, los datos de este trabajo y los realizados por otros autores permiten concluir que la mayor parte de los individuos que residen en España, han viajado a una zona de riesgo para la adquisición de paludismo y han desarrollado la enfermedad, han tenido una estancia relativamente breve (menor de uno a dos meses).

CONTINENTE Y PAÍS DE CONTAGIO

En la serie presentada, el continente principal de contagio fue África (93%). En el grupo de viajeros, este destino fue también el más frecuente, aunque con una presencia bastante menor que en el resto de los grupos.

Este resultado es similar al encontrado en otras series españolas. Sin embargo, mientras que la mayoría de los episodios recogidos en este trabajo provenían de Guinea Ecuatorial, el origen es más heterogéneo en el resto de series. Esta heterogeneidad depende de factores tales como:

- a) El diseño del estudio. En el trabajo de Velasco *et al.*⁽⁵⁷⁾ se describen las características del paludismo importado procedente de forma exclusiva de Senegal. Los trabajos basados en casos de paludismo por *P. falciparum* lógicamente países de adquisición donde esta especie es más frecuente⁽⁴⁴⁾. En los trabajos realizados sobre hospitalizaciones por paludismo, será más frecuente encontrar paludismos por *P. Falciparum*, lo que sesga los datos hacia regiones concretas^(62,63).
- b) La Comunidad Autónoma donde se ha realizado el estudio. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística⁽⁶⁴⁾, las Comunidades Autónomas con mayor proporción de inmigrantes sobre el total de población son Madrid, Baleares, Cataluña, Murcia y Comunidad Valenciana. En éstas es posible que los casos de paludismo se deban en mayor proporción a colectivos de inmigrantes de determinadas regiones

que acuden por un motivo concreto (p.e. laboral), aumentando la proporción de casos de malaria de dichas regiones.

- c) El tipo de establecimiento sanitario. El Hospital Carlos III, donde se ha realizado este trabajo, es un Centro de Referencia para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tropicales de la Comunidad Autónoma de Madrid, lo que hace que los resultados sean más representativos que los comunicados por otros trabajos, realizados en hospitales generales, a partir de casos aislados⁽⁴³⁾.

En el trabajo de Jáuregui *et al.*⁽⁵⁹⁾, realizado en el Hospital del Rey (precursor del hospital donde ha sido realizado este estudio), el 82% de los pacientes con paludismo provenían de Guinea Ecuatorial. En el trabajo de Millet *et al.*⁽⁴⁷⁾, el 35,9% de los casos registrados provenían de Guinea Ecuatorial, sobre todo por la especial relación entre este país y España, dado que hasta 1968 era una colonia española. Tras su independencia, la relación entre ambos países se ha mantenido, y en muchos casos España se ha constituido como referencia en la atención sanitaria y como destino laboral de los ciudadanos ecuatoguineanos.

En los trabajos similares realizados en Europa, África también es el principal continente de adquisición de la malaria. Dos grandes series sobre paludismo importado en Italia, realizadas por Calleri⁽³⁶⁾ y Mattelli⁽³⁹⁾, una realizada en Holanda por Baas *et al.*⁽⁶⁵⁾, otra en Portugal⁽⁶¹⁾ y datos derivados de TropNetEurop^(35,42) corroboran esta circunstancia. Precisamente estos datos describen que el

origen del mayor número de casos de paludismo por *P.falciparum* importado en el año 2007 fue Nigeria, Camerún, Ghana y Benin.

En EEUU se registraron 1.564 casos de paludismo importado en el año 2006⁽⁶⁶⁾. En 1.140 casos se conocía el lugar de adquisición. El 69,6% de los casos provenían de África, el 18% de Asia y Oriente Medio, el 10% de América, y el 1,9% de Oceanía. Las diferencias observadas con respecto a las series europeas y españolas pueden deberse a las características de dicha población. Aunque no se describe directamente en este trabajo (pero sí en el del año 2005⁽⁶⁷⁾), la mayor parte de los casos producidos en militares, se originaron en zonas de conflicto de Oriente Medio y Asia, o con destinos laborales concretos, que no coinciden con los de la población europea. En el caso concreto de Guinea Ecuatorial, sólo se comunicaron cuatro casos⁽⁶⁶⁾.

En resumen, el continente de contagio varía en función del país donde se realice el estudio. Nuestro trabajo confirma que, en el caso de los paludismos importados en España, el continente de contagio es África.

MÉTODO DIAGNÓSTICO, ESPECIE E ÍNDICE DE PARASITACIÓN

En este trabajo, tres de cada cinco episodios de paludismo fue diagnosticado mediante microscopía directa; el resto, que tenían resultados negativos en esta prueba, fueron diagnosticados principalmente mediante técnicas de biología molecular. La especie más frecuentemente

identificada fue *Plasmodium Falciparum*, y la parasitemia en general fue baja.

En los trabajos sobre paludismo importado, la técnica de diagnóstico más frecuentemente empleada es la gota gruesa; sólo en alguna serie española se utiliza la PCR⁽⁴³⁾. La especie más frecuentemente aislada es *P. Falciparum*. Este predominio varía en las series españolas^(43,44,47,50,56,57,59,63,68) entre un 61,3% y un 89%, excluyendo los trabajos que analizan el paludismo importado por una especie en concreto. En el trabajo realizado en el Hospital Carlos III sobre paludismo importado entre los años 1996 y 2007 de Ramírez-Olivencia *et al.*⁽⁶⁹⁾, *P. Falciparum* es el responsable del 78,1% de los casos, y es, además, la especie habitualmente aislada durante todos los años de observación. En las series europeas^(39,60,61,65,70,71), la presencia de *P. Falciparum* oscila entre un 52,3% y un 72%; en los trabajos americanos^(66,67,72,73), *P. Falciparum* también es el agente etiológico más frecuentemente aislado. En una serie australiana⁽⁷⁴⁾, sin embargo, *P. Falciparum* se encontró sólo en el 28%. Probablemente las diferencias encontradas entre las series, sobre todo entre la australiana y el resto, se deba a las zonas de contagio: en la serie australiana el principal continente de contagio es Asia (70%).

P. vivax es la segunda especie más frecuentemente aislada (3,1-19,3%), aunque en la serie australiana de Charles⁽⁷⁴⁾ es la más frecuente (58%).

P. ovale suele ser el responsable de entre el tres y el seis por ciento de los episodios de paludismo, aunque López-

Vélez *et al*⁽⁵⁰⁾. lo han identificado hasta en el 10% de su serie. En la serie de Ramírez-Olivencia *et al.*⁽⁶⁹⁾, *P. ovale* es la segunda especie más frecuentemente aislada (7,2%) y el segundo agente etiológico más frecuente durante los años 1996, 2001, 2002, 2004 y 2007. Probablemente el predominio de *P. ovale* en esa serie se deba al mayor porcentaje de pacientes procedentes de Guinea Ecuatorial, zona especialmente endémica para esta especie.

P. malariae se encuentra de manera ocasional hasta en el 4%, aunque en la serie de Ramírez-Olivencia *et al.*⁽⁶⁹⁾ fue la segunda especie por frecuencia de aislamiento en los años 1997, 1999, 2000 y 2005. En ninguna de las series de paludismo importado se ha identificado *P. knowlesi*. Sólo hay tres casos de malaria producida por *P. knowlesi* en viajeros⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Sin embargo, cabe la posibilidad que, de forma errónea, en algunas series se hayan diagnosticado como *P. malariae*. En un estudio retrospectivo realizado en Malasia, el 97,2% de los casos diagnosticados como *P. malariae* eran en realidad *P. knowlesi*⁽⁷⁸⁾.

Además, en muchas de las series se describen parasitaciones mixtas, casi siempre por *P. falciparum* y otra especie. Esta situación reviste importancia clínica, sobre todo cuando se asocian *P. falciparum* y *P. vivax* o *P. ovale*. El predominio de *P. falciparum* en la observación microscópica, puede dificultar el reconocimiento de las otras dos especies. De esta forma, se iniciaría tratamiento con fármacos sin actividad sobre los hipnozoítos y se resolvería inicialmente la infección, pero habría recidivas posteriores.

En pocos trabajos se describe el índice de parasitación (IP) en los casos de malaria importada, y se emplean diferentes registros. Algunos autores como Jáuregui, Rojo-Marcos o López-Vélez utilizan escalas cualitativas (bajo, medio, alto nivel de parasitación) o intervalos de parasitación. Jáuregui *et al.*⁽⁵⁹⁾ encuentran alta parasitación (> 5% de hematíes parasitados) en el 8,3% de los casos de malaria importada; parasitación media (1-5%) en el 26,6% de los casos; y parasitación baja (< 1%) en el 65%. Rojo-Marcos *et al.*⁽⁴³⁾ encuentran una distribución similar, con un 11% de casos con parasitemia mayor del 5%, un 20% con IP entre el 1 y el 5%, y 69% con IP menores del 1%. En el estudio de López-Vélez⁽⁵⁰⁾, sólo se describe que el porcentaje de casos con parasitación menor del 0.1% es de 72,2.

Otros autores como Salvadó, Mascarello o Bottieau aportan datos cuantitativos. En la serie de Salvadó *et al.*⁽⁴⁴⁾, las cifras medias de parasitación son de 0,13 a 0,2%. Mascarello *et al.*⁽⁷⁰⁾ expresan la parasitemia mediante la media de trofozoítos por microlitro. De esta forma, la parasitación en adultos de su serie es de 31057 trofozoítos/microlitro, con una desviación estándar (SD) de 67.363. Bottieau *et al.*⁽³⁷⁾ describen, en malarias por *P. Falciparum* tratadas de forma ambulatoria, que la media aritmética (rango intercuartílico) de la parasitemia es 0,13 (0,03-0,73). En otro estudio realizado por los mismos autores⁽³⁸⁾ en el que incluía sólo *Plasmodium no falciparum*, refieren un media geométrica de parasitemia de 1148 trofozoítos/microlitro. El porcentaje de pacientes con

parasitemias bajas (<500 trofozoítos/microlitro) en su serie es del 36%.

El índice de parasitación constituye uno de los criterios de laboratorio de la OMS para establecer el criterio de gravedad del paludismo (> 4% en individuos no inmunes; > 20% en individuos considerados semi-inmunes)⁽¹⁸⁾. Este criterio depende a su vez de la edad y el grado de inmunidad del paciente. Además, el valor pronóstico del IP depende del estadio de desarrollo del parásito; para una determinada parasitemia el pronóstico es peor si existe un predominio de formas inmaduras. Cuando más de la mitad de los parásitos en sangre periférica se encuentra en forma de anillo, el pronóstico es más favorable que cuando se observa más del 20% de ellos con pigmento (trofozoítos maduros o esquizontes). No obstante, es posible presentar una malaria grave con parasitaciones bajas⁽⁷⁹⁾. Esto puede explicarse por el hecho de que el secuestro de los hematíes parasitados en los capilares de los órganos diana (riñón, sistema nervioso central) genera una índice de parasitación en sangre periférica falsamente bajo (los hematíes parasitados no se observan al microscopio), además de que precisamente son los responsables de la fisiopatología del proceso. Se han propuestos otros índices pronósticos como el índice de parasitación de leucocitos; la presencia de más del 5% de los leucocitos polimorfonucleares con parásitos pigmentados tiene mal pronóstico⁽⁸⁰⁾.

En resumen, los resultados de este trabajo y otras series de paludismo importado confirman que *P. falciparum*

es el principal agente responsable de malaria importada, seguida por *P. vivax* y *P. ovale*. *P. malariae* es un agente identificado con poca frecuencia. *P. falciparum* también constituye una causa frecuente de parasitación mixta. Además, nuestros resultados corroboran los de otras series, en los que, en general, el índice de parasitación es bajo.

PARÁMETROS ANALÍTICOS

Parámetros hematológicos.

Las cifras medias de hemoglobina en nuestro trabajo fueron normales; sin embargo, en uno de cada tres episodios de malaria existía anemia.

El mecanismo por el que se produce la anemia es variado. Además de la destrucción directa del glóbulo rojo parasitado por *Plasmodium*, se han descrito también la disminución de la vida media del hematíe no parasitado secundario a alteraciones de membrana, la hemólisis mediada por complemento y la eritrofagocitosis (mediada o no por anticuerpos). Por otro lado, también parece implicada en la generación de anemia la disminución de la eritropoyesis. Esta se produce por alteraciones morfológicas de los precursores de la serie roja, diseritropoyesis, inadecuada producción de reticulocitos, efecto de toxinas como la hemozoína, el efecto de citoquinas proinflamatorias, o la alteración de la homeostasis del hierro. En el paludismo agudo, el mecanismo principalmente implicado es la lisis aumentada de los hematíes (por cada hematíe parasitado lisado se destruyen aproximadamente diez no parasitados).

En la anemia que se mantiene tras el tratamiento de un caso agudo y en los casos de paludismo crónico, la disminución de la eritropoyesis es el factor primordial^(20,81-83).

La mayoría de los estudios realizados sobre las alteraciones hematológicas en el paludismo se han realizado en regiones endémicas, donde coexisten otras causas de anemia (deficiencias nutricionales, hemoglobinopatías, parasitación por helmintos intestinales, infecciones crónicas)^(84,85). Por tanto, es de esperar que la aparición de anemia en la malaria importada sea menos frecuente que lo descrito habitualmente. Esta idea se verifica en los trabajos de Gjorup, Richards y Mascarello. Gjorup *et al.*⁽⁸⁶⁾ describen que la mayoría de los casos de malaria importada presenta unos niveles de hemoglobina normales; además, los autores no encuentran diferencias en los niveles de hemoglobina en función de las diferentes especies de *Plasmodium*. En la serie de Richards *et al.*⁽⁸⁴⁾ se describe anemia entre el 13 y el 15% de los casos de paludismo importado; del total de pacientes se habían excluido los que padecían algún tipo de hemoglobinopatía y la mayoría (78%) residían en Reino Unido. En el estudio de Mascarello *et al.*⁽⁷⁰⁾ las cifras de hemoglobina también eran normales en los pacientes adultos, aunque algo menores en la población pediátrica. En el estudio realizado por Boitteau⁽³⁸⁾ en malaria no *falciparum*, el 6% de los casos tenían cifras de hemoglobina menores de 10 g/dl (más frecuente en *P. ovale* y *P. malariae*, aunque no se describen diferencias estadísticamente significativas).

Sin embargo, en la serie de Bartolomé⁽⁵⁶⁾, se encuentra anemia en hasta el 34% de los casos. Probablemente esto se debe a que el 75% de los casos eran inmigrantes, y esto pudiera asociarse a las condiciones señaladas previamente. También en la serie de Rojo-Marcos *et al.*⁽⁴³⁾ se encuentra un elevado porcentaje de anemia (60%). Los autores incluyen pacientes con hemoglobinopatías, con un elevado porcentaje de inmigrantes (87%), de los cuales el 35% residían en España; lamentablemente no se menciona el tiempo que llevaban en España (y por tanto no se puede evaluar la modificación en las condiciones predisponentes para el desarrollo de anemia).

La anemia grave, descrita como niveles de hemoglobina < 5 mg/dl, es considerada un criterio de paludismo grave⁽¹⁸⁾. Se ha propuesto⁽⁸⁷⁾ que en pacientes con fiebre, la presencia de anemia (Hb < 10 mg/dl) proporciona el diagnóstico de malaria con una sensibilidad de 52% y una especificidad del 73% y se ha descrito correlación entre el grado de parasitación y la disminución del hematocrito⁽¹⁸⁾. Este dato no se ha comprobado en nuestra serie.

De forma global, la cifra de leucocitos, linfocitos y monocitos se encontraba dentro del rango de la normalidad. No obstante, se evidenció leucopenia en uno de cada cinco episodios de paludismo.

Tanto la leucopenia^(88,89) como la leucocitosis⁽⁹⁰⁾ pueden aparecer durante un episodio de paludismo, incluyendo la presencia de linfocitos atípicos⁽⁹¹⁾ y reacciones leucemoides⁽⁹²⁾. Otros estudios^(80,87) no han descrito

diferencias en el recuento total de leucocitos entre controles y pacientes con malaria, distintos tipos de malaria, malaria grave y no grave, o entre pacientes febriles con y sin malaria. Sí se ha descrito el valor pronóstico de la proporción de leucocitos polimorfonucleares que contienen pigmentación malárica visible ⁽⁸⁰⁾. Otros autores han descrito que la leucopenia (asociada a trombopenia) en el contexto de fiebre en una región tropical puede indicar la presencia de paludismo⁽⁸⁷⁾, con una sensibilidad y especificidad del 61 y 65% respectivamente.

Cuando se revisa la literatura sobre paludismo importado, existen pocos artículos que incluyan datos al respecto y es probable que ello se deba a que los cambios en el recuento de leucocitos en sangre no constituyen un criterio de gravedad de la malaria. En España, Rojo-Marcos *et al.*⁽⁴³⁾ han descrito que la leucopenia aparecía en el 29% de su serie, mientras que Bartolomé *et al.*⁽⁵⁶⁾ encuentran alteraciones en el recuento leucocitario (leucocitosis o leucopenia) en el 21,9%. En series extranjeras, como la de Richards⁽⁸⁴⁾ se describen tasas menores de leucopenia (7%). Gjorup⁽⁸⁶⁾ encuentra cifras de leucocitos normales, aunque algo menores que en controles sanos. Este mismo autor no encuentra diferencias en las cifras de leucocitos en función de la especie de *Plasmodium*.

En resumen, el valor de la leucopenia en la malaria importada no está suficientemente estudiado. No hemos encontrado correlación con el grado de parasitemia y nuestra serie confirma los resultados previos de otros trabajos en los que es la leucopenia es un hallazgo relativamente frecuente.

La alteración hematológica más frecuentemente encontrada en nuestra serie fue la trombopenia y, además se encontró una pequeña correlación negativa con el grado de parasitemia.

La trombocitopenia es un hallazgo común, pues se estima que entre el 40,5 y el 85% de los casos de paludismo, la presentan^(39,40,60,65,70,74). Se ha relacionado también el grado de la misma con el pronóstico⁽³⁸⁾. El mecanismo responsable de la trombopenia no es bien conocido. Se han propuesto diversos elementos como el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, mecanismos inmunes desencadenados por la absorción de antígenos solubles maláricos por la plaqueta, defectos en la trombocitogénesis, hiperesplenismo u oxidación de las plaquetas.

En las series de paludismo importado en España^(43,56), la trombopenia aparece en el 60-75% de los episodios, dato similar a la de otras series europeas. En la serie de Richards *et al.*⁽⁸⁴⁾ se encuentra que la trombopenia con cifras menores de 100.000 plaquetas/mcl aparece en el 33% de los casos de malaria por *P. falciparum* importada. En la serie de Gjorup *et al.*⁽⁸⁶⁾, la trombocitopenia aparece en el 85% de los casos, sin encontrar diferencias en función de las diferentes especies. Tampoco encuentra diferencias entre las especies de paludismo (no *falciparum*) y la trombopenia el grupo de Bottieau⁽³⁸⁾, con un 8% de pacientes con trombopenia menor de 50.000/mcl. Briand *et al.*⁽⁹³⁾ encuentran que aproximadamente el 50% de los casos estudiados presentan cifras menores de 100.000 plaquetas/mcl, y ha evidenciado la relación la cifra de plaquetas en el momento del

diagnóstico con el tiempo necesario para el aclaramiento de la parasitación tras el tratamiento. En el estudio de Mascarello *et al.*⁽⁷⁰⁾, los adultos tenían cifras inferiores de plaquetas respecto a la población pediátrica. Bottieau⁽³⁸⁾ encuentra diferencias en el recuento plaquetario en función del origen del paciente. Así, los viajeros occidentales tienen una trombopenia más profunda que los expatriados y los inmigrantes que realizan viajes a zonas maláricas por motivos familiares (en algunas series llamados VFR, *visiting relatives and friends*).

Por tanto, este trabajo coincide en señalar la frecuencia de la trombopenia en la malaria importada. El valor de la trombopenia consiste en que puede motivar la sospecha diagnóstica de paludismo en individuos que provienen de regiones endémicas con fiebre. Algunos autores^(87,94) han descrito una sensibilidad para la detección de paludismo en pacientes febriles con trombocitopenia entre el 60 y el 100%, con una especificidad del 70 al 88%. Hänscheid *et al.*⁽⁹⁵⁾ proponen que la sospecha diagnóstica debe activarse cuando el recuento plaquetario es menor de 100.000 plaq/microlitro, dado que otras entidades pueden producir un descenso más ligero de las plaquetas.

Parámetros bioquímicos.

Los valores de LDH, AST, ALT, bilirrubina total y colesterol en nuestra serie estaban en el rango de la normalidad; los cuatro primeros parámetros tenían una pequeña correlación positiva con el índice de parasitación. Las transaminasas tenían unos valores medios ligeramente

elevados, pero la mediana era normal. Esto se debe a los episodios que presentaron simultáneamente una hepatitis aguda, con valores muy elevados de transaminasas. En este estudio no se analizó el origen de la bilirrubina (conjugada o indirecta), ni las isoenzimas de la LDH, por no ser determinaciones que se hubieran solicitado de rutina en el momento del diagnóstico del paludismo.

En el paludismo, la elevación de transaminasas y de bilirrubina, junto con la elevación de la LDH, puede tener dos orígenes principales. La causa más frecuente de hiperbilirrubinemia en pacientes con malaria es la hemólisis, y se presenta en este caso un predominio de bilirrubina no conjugada, además de anemia⁽¹⁸⁾. En segundo lugar, y de modo menos frecuente, por afectación hepática, con hiperbilirrubinemia mixta que puede, además, presentar alteraciones de la coagulación e hipoalbuminemia. En estos casos, las cifras de bilirrubina son más elevadas. La hiperbilirrubinemia superior a 3 mg/dl es un criterio de malaria grave, aunque no se aclara su valor en el contexto de otra causa concomitante que la justifique (en alguno de nuestros pacientes por ejemplo, hepatitis aguda)⁽¹⁸⁾.

En las series españolas se recogen de forma desigual estos parámetros. En la serie de Bartolomé *et al.*⁽⁵⁶⁾, sólo se describe la hiperbilirrubinemia (sin especificar el límite de corte), que aparece en el 39,1% de los casos. Gjørup *et al.*⁽⁸⁶⁾ encuentran diferencias en los niveles séricos de bilirrubina entre viajeros con malaria y viajeros con fiebre por otra causa, con hiperbilirrubinemia en el primer grupo. En los estudios de Bottieau *et al.*^(37,38) en malaria importada,

aparece hiperbilirrubinemia (definida como bilirrubina sérica total > 1,3 mg/dl) en el 40%-42%. El mismo autor describe cifras de LDH > 650 UI/l en el 63% de los casos de paludismo no *falciparum*⁽³⁸⁾. Vicas *et al.*⁽⁷²⁾ realizan un estudio en paludismo importado en Estados Unidos sobre 126 pacientes, e incluyen los mismos parámetros bioquímicos que los considerados en este estudio. Los valores medios de LDH (UI/l), AST (UI/l), ALT (UI/l) y Bt (mg/dl) fueron 425, 71, 88 y 1,95 respectivamente. En comparación con las que se aportan, AST y ALT estaban algo más elevadas (probablemente sin significación clínica), así como las de bilirrubina total (lo que puede traducir el mayor porcentaje de malarias complicadas que presenta su serie respecto de la nuestra). Las cifras de LDH fueron inferiores, pero es probable que este dato tampoco tenga relevancia clínica.

La urea y la creatinina son los dos parámetros más empleados habitualmente en la práctica clínica para evaluar la función renal. Se considera también un criterio de malaria grave cuando la concentración de creatinina es superior a 3 mg/dl, con una oliguria (< 400 ml/24h), a pesar de una correcta rehidratación⁽¹⁸⁾. Sin embargo, no se especifica qué incremento de creatinina se debe considerar en los casos de insuficiencia renal crónica previa (como ocurre en alguno de los pacientes de esta serie). En el paludismo, el origen de la insuficiencia renal puede ser por deshidratación, toxicidad de la bilirrubina o de la hemoglobina, o por disfunción multiorgánica.

En la serie de Cervera *et al.*⁽⁶³⁾, se comenta que la insuficiencia renal aguda fue la complicación más frecuente en los pacientes ingresados en la unidad de Cuidados Intensivos (aunque no se menciona el número en los que no precisaron UCI). En la serie de Rojo-Marcos *et al.*⁽⁴³⁾, sólo un paciente (1/89) presentó insuficiencia renal grave. En el trabajo de Salvadó *et al.*⁽⁴⁴⁾, ocho pacientes (8/187) presentaron insuficiencia renal aguda. En el trabajo de López-Vélez *et al.*⁽⁵⁰⁾ sólo dos pacientes tuvieron insuficiencia renal grave (1,25%). Todos estos trabajos evalúan la presencia de insuficiencia renal grave, mientras que en la serie de Bartolomé *et al.*⁽⁵⁶⁾ se menciona que esta complicación aparece de forma transitoria en tres casos, el 4,7% de los estudiados.

En las series europeas, americanas y asiáticas de paludismo importado encontramos los mismos porcentajes de insuficiencia renal aguda. En la serie de Vicas *et al.*⁽⁷²⁾, 3 pacientes (4.2%), en la serie europea de Mühlberger *et al.*⁽⁹⁶⁾ no se comunicaron paludismos graves con insuficiencia renal; en la serie de Bottieau *et al.*⁽³⁷⁾ efectuada con casos de *P. falciparum* de manejo ambulatorio, el 3,61% presentaron insuficiencia renal grave (2,06 al diagnóstico y 1,35% en los tres días posteriores al diagnóstico de la malaria). En el trabajo de Calleri *et al.*⁽³⁶⁾, la insuficiencia renal grave apareció en el uno por ciento de los casos, similar al resultado de Mateelli *et al.*⁽³⁹⁾. En suiza, Nüesch *et al.*⁽⁷⁹⁾ comunicaron que de ciento cincuenta pacientes estudiados, sólo seis presentaron insuficiencia renal aguda que precisó

ingreso en UCI. En la serie de Miura⁽⁴⁰⁾, dos pacientes de 170 tuvieron insuficiencia renal aguda.

Por último, la hipocolesterolemia se ha descrito en diversas parasitosis⁽⁹⁷⁾. En el paludismo algunos estudios demuestran niveles de colesterol menores en pacientes con malaria en comparación con controles sanos⁽⁹⁸⁾, y elevación de niveles séricos de colesterol tras tratar parasitemias de bajo grado⁽⁹⁹⁾. Algunos autores incluso proponen la combinación de trombopenia e hipocolesterolemia en la sospecha diagnóstica de paludismo en viajeros con fiebre al regreso de una zona endémica, con un valor predictivo positivo del 96%⁽¹⁰⁰⁾. Se plantean varios mecanismos que pueden justificar este descenso en la parasitación por *Plasmodium*, relacionados con el huésped (reactante de fase aguda) o dependientes del parásito (consumo por parte de *Plasmodium*). La hipertrigliceridemia también ha mostrado, según el estudio de Parola *et al.*⁽¹⁰¹⁾, su utilidad como indicador de la gravedad del paludismo en viajeros. No obstante, otros autores como Onongbu⁽¹⁰²⁾ no han observado estas diferencias. Brotons *et al.*⁽¹⁰³⁾ encuentran que los niveles de colesterol son menores en África, (donde se han realizado la mayoría de los estudios anteriormente descritos), con respecto al resto de la población mundial, lo que podría explicar, al menos parcialmente, estos hallazgos.

Los resultados aparentemente discordantes en nuestra serie respecto de lo comunicado por estos autores se deben a las siguientes razones:

- 1) El nivel considerado de hipocolesterolemia en el estudio de Badiaga⁽¹⁰⁰⁾, es muy elevado (2,39 g/l). Si aplicásemos este criterio, los resultados de nuestro estudio serían similares. Sin embargo, no se puede realizar una comparación directa debido a las posibles variaciones relacionadas con los métodos de cuantificación.
- 2) En este estudio no se han comparado los niveles séricos de colesterol en el momento del diagnóstico con respecto a niveles previos o posteriores, por el propio diseño del mismo.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En nuestra serie encontramos un elevado número de episodios asintomáticos (123 episodios; 29,8%). La parasitación por *Plasmodium* puede ocurrir en ausencia de síntomas, situación descrita sobre todo en individuos residentes en regiones endémicas⁽¹⁰⁴⁾. En la series de paludismo importado de Jelinek, López-Vélez, Bartolomé, Rojo-Marcos y Charles^(42,43,50,56,74) se refiere un 2,5-8% de pacientes asintomáticos, porcentaje claramente inferior al obtenido en nuestro estudio. Esta discordancia entre nuestro estudio y las series mencionadas se puede justificar por dos razones fundamentales: en primer lugar el cribaje rutinario mediante gota gruesa en todos los pacientes que acuden a las consultas de medicina tropical, independientemente de la

existencia o la variedad de síntomas que presenten. En segundo lugar por el empleo de técnicas de diagnóstico molecular además de las técnicas clásicas de gota gruesa y extensión, más sensibles en el diagnóstico de la parasitación por *Plasmodium*.

En nuestra serie, la astenia fue el síntoma más frecuente (62,2%), seguido por la fiebre (51,8%), la cefalea (48,7%) y la presencia de artromialgias (47,7%). El dolor retroocular se objetivó en el 14,3% de los casos.

En general, la presencia de estos síntomas se puede justificar por mediadores inflamatorios como las citoquinas o los diferentes tipos de interferón, al igual que ocurre con otras enfermedades como la gripe u otras patologías respiratorias^(15,105). Esta sintomatología es la más frecuente, con la fiebre como la clínica habitual (76,3-100%), seguida de cefalea (33-64,1%), artromialgias (17,2-29,6%) y astenia (19-34,8%)^(35,42,43,56,68,72,96,106,107). En nuestra serie los porcentajes de aparición son menores por el elevado número de pacientes asintomáticos. El dolor retroocular es un síntoma recogido en nuestro trabajo que no se describe habitualmente en otros.

En nuestra serie, el desarrollo de coma fue excepcional. Éste puede producirse durante una malaria grave por varios mecanismos, aunque la fisiopatología no ha sido descrita en profundidad. Se han propuesto alteraciones isquémicas, metabólicas, o inflamatorias en su desarrollo y aún se discute el efecto neuroprotector del mismo⁽¹⁸⁾. En las series de malaria importada, la aparición de coma ha sido variable; así, Bartolomé, Pinilla, López-Vélez, Miura, Bottieau y Salvadó^(37,40,44,50,56,68) han descrito casos aislados

en sus trabajos, mientras que para Matteelli y Calleri^(36,39) eran la complicación más frecuente.

En nuestra serie, se detectó esplenomegalia en el 16,2% de los episodios, si bien puede aparecer en la parasitación por cualquier tipo de *Plasmodium*. Se debe a la presencia de congestión de los sinusoides esplénicos, llenos de hematíes (parasitados y no parasitados), monocitos y macrófagos con pigmento malárico, e hiperplasia de la pulpa roja y pulpa blanca. En ambos casos, esto refleja el importante papel que desempeña este órgano en el aclaramiento de la infección^(15,108). Existe una entidad denominada esplenomegalia malárica hiperreactiva, que se produce tras varios episodios palúdicos y en la que se especula que se produce un estímulo esplénico por parasitación crónica. Sus criterios diagnósticos incluyen esplenomegalia, contacto previo con *Plasmodium* (que se manifiesta mediante títulos elevados de anticuerpos frente al parásito), existencia de hipergammaglobulinemia tipo IgM, ausencia de otras causas de esplenomegalia, y respuesta al tratamiento ⁽¹⁰⁹⁾. En nuestra serie no se ha estudiado esta entidad, así como tampoco la ruptura del bazo durante el episodio de paludismo.

En las series de paludismo importado en España, la esplenomegalia aparece en el 21,9-33,3% de los casos^(56,59,68), aunque algún autor⁽⁴³⁾ ha descrito porcentajes superiores (62.5%), sin que exista motivo aparente para ello, salvo la existencia de hepatopatías por virus de la hepatitis B y C. Este último aspecto no se puede comparar con las otras series, dado que no se menciona. En las series extranjeras el

porcentaje de casos con esplenomegalia es similar al encontrado en las españolas, sin que se describan en estos trabajos diferencias de porcentajes entre especies de *Plasmodium*^(37,38,72,106). Una posible explicación al menor porcentaje de casos con esplenomegalia en nuestro trabajo es la diferencia en el grado de parasitemia. Si bien se ha expuesto anteriormente que no existen diferencias en nuestro trabajo con respecto a otros en el índice de parasitemia, también es cierto que en nuestra serie existe un alto número de casos de paludismo con técnicas de microscopía negativas y técnicas de biología molecular positivas. Esta situación, no recogida por lo general en las otras series, podría indicar incluso menor grado de parasitación. No obstante, aún no se ha descrito asociación entre la presencia de organomegalias e índice de parasitación.

La ruptura del bazo durante la fase aguda del paludismo es una complicación grave. No obstante, esta complicación no ha sido frecuente en los trabajos de paludismo importado^(50,96,107). Los resultados de nuestra serie corroboran este hecho, a pesar de que hubo pacientes con otras enfermedades concomitantes que podían cursar con esplenomegalia.

En nuestra serie la hepatomegalia apareció en el 11,1%, incluyendo pacientes con comorbilidad hepática por hepatitis B o C, y hemoglobinopatías. La hepatomegalia puede aparecer en todas las formas de paludismo, pero es más grave en el producido por *P. falciparum*⁽¹⁸⁾. Traduce la congestión de los sinusoides hepáticos con hiperplasia de células de Kupffer, similar a lo que ocurre en el bazo, y al secuestro de

células hemáticas. No existen cambios histológicos específicos que permitan definir una hepatitis malárica^(15,108). En el paludismo importado, la presencia de hepatomegalia ocurre entre 17,2 y el 18%^(56,59) aunque Pinilla y Rojo-Marcos^(43,68) describen porcentajes superiores (33,3-44,4%). En las series extranjeras, Elliot y Vicas^(72,106) describen cifras de 11,1 a 21%, similares a las que hemos obtenido. No obstante, no son comparables (sólo viajero no inmune, *P vivax*), (11,1%) y, como ocurre con el apartado anterior, a pesar de que existían pacientes con otras enfermedades que pueden cursar con hepatomegalia.

La sintomatología digestiva (dolor abdominal, diarrea y vómitos) es nuestra serie se describió con frecuencia. Durante un episodio de malaria en regiones endémicas, la diarrea parece ser más frecuente en unas regiones geográficas que en otras, pero desconocemos el mecanismo subyacente⁽¹⁸⁾. Se ha descrito la existencia de malabsorción de azúcares, aminoácidos y grasas en algunas series de pacientes. Se plantea la posibilidad de que el secuestro parasitario en el lecho vascular intestinal sea el responsable de la malabsorción⁽¹⁸⁾. De forma global, la sintomatología abdominal aparece en el 26% de los pacientes con malaria importada. Los vómitos son los síntomas digestivos más frecuentes (9,5-53%), seguido de diarrea (7,9-30%) y dolor abdominal (8-26%)^(35,37,38,42,43,56,68,72,106). De forma aislada, se ha descrito la aparición de estreñimiento⁽⁷²⁾.

En nuestra serie, la sintomatología respiratoria se describió de forma infrecuente, incluyendo la aparición de distrés respiratorio. La presencia de síntomas como la tos no

está descrita de forma habitual en las series de paludismo⁽³⁵⁾, aunque de forma aislada algunos autores han descrito su presencia hasta en el 20% de los casos^(37,38), y su mecanismo es desconocido. La causa de distrés respiratorio en la malaria grave tampoco se conoce con claridad. En algunos casos puede corresponder a la sobrecarga hídrica realizada durante el tratamiento. Se plantea la posibilidad de que esté implicado un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar⁽¹⁸⁾. *P. vivax* y *P. ovale* raramente producen esta complicación. En las series de paludismo importado aparece en el 0-3,22%^(36-39,43,44,50,56,57,63,68,72,79,107). En las series de pacientes con paludismo grave ingresados en UCI, la frecuencia de esta complicación es baja^(110,111). Esta complicación tampoco fue frecuente en la nuestra.

En esta serie se han descrito dos casos de exantema como manifestación asociada al paludismo. La presencia de alteraciones cutáneas tampoco se describe con frecuencia en las series de malaria importada, aunque puede ser el síntoma inicial de la enfermedad⁽¹¹²⁾.

Nuestro trabajo presenta pocos episodios de paludismo en mujeres embarazadas, la mayoría de ellas en el grupo de nativos y nativos viajeros. Ninguno de los episodios presentó complicaciones graves. En la embarazada, se produce un secuestro de parásitos en la placenta que es responsable de la mayor gravedad del cuadro clínico⁽¹⁸⁾. Esto se debe a que el ambiente uterino, fundamentalmente la placenta, favorece la replicación parasitaria. Además, durante el embarazo se producen alteraciones del sistema inmunológico, a nivel humoral y celular, que aumentan aún

más la replicación. El estado inmunitario previo de la gestante tiene varias consecuencias. Las mujeres embarazadas no inmunes a la malaria, presentan manifestaciones clínicas de gravedad como edema pulmonar, hipoglucemia y anemia grave. Las mujeres con inmunidad previa suelen estar asintomáticas y raramente desarrollan hipoglucemia, edema pulmonar o malaria cerebral. No obstante desarrollan lentamente anemia, que puede producir el fallecimiento. El feto presenta con frecuencia bajo peso al nacer, prematuridad y crecimiento intrauterino retardado. En las series sobre paludismo importado es poco frecuente la presencia de mujeres embarazadas. Ello en parte puede ser debido a que es habitual desaconsejar la realización de viajes a zonas endémicas para malaria durante la gestación.

Los casos de malaria grave en nuestra serie han supuesto el 5% del total. Los hallazgos y su relación con las series publicadas se comentan en la tabla 37, tabla 38 y en el apartado *Comparación entre no inmunes y Semiinmunes*.

<i>Autor</i>	<i>Año de publicación</i>	<i>Nº episodios</i>	<i>Técnica diagnóstica</i>	<i>Parasitación asintomática</i>	<i>Paludismo grave</i>
Pinilla ⁽⁶⁸⁾	1985	21	GG	0%	14,2%
Jáuregui ⁽⁵⁹⁾	1988	72	No especificado	No especificado	No especificado
López-Vélez ⁽⁵⁰⁾	1999	160	GG	6,9%	10,6%
Bartolomé ⁽⁵⁶⁾	2002	64	GG	3,12%	10,9%
Cervera ⁽⁶³⁾	2004	31	GG	No especificado	25,81%
Velasco ⁽⁵⁷⁾	2005	74	GG	No especificado	0% en inmigrantes
Rojo-Marcos ⁽⁴³⁾	2007	89	GG, PCR, ICT	8%	6,7%
Salvadó ⁽⁴⁴⁾	2008	187	GG	No especificado	9,62%
Millet ⁽⁴⁷⁾	2008	1.579	GG	No especificado	No especificado
TESIS	2009	413	GG, PCR, ICT	21%	0,6%

Tabla 37. Estudios de malaria importada realizados en España. GG: Microscopía; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; ICT: Inmunocromatografía

La mortalidad en nuestra serie fue muy baja (0,7%). Estos resultados confirman los de otros autores, que presentan cifras entre 0 y 4,76%^(35-39,42,47,50,56,61-63,65,71,72,79,93,107). En las series de pacientes que precisan ser ingresados en UCI, la mortalidad asciende al 4,25-10,86%^(110,111). Se ha planteado que la mortalidad en los países no endémicos se produce por dos razones principales: el

retraso diagnóstico, motivado por el desconocimiento de la enfermedad, y la ausencia de inmunidad parcial en la mayoría de los casos ⁽⁶⁵⁾.

<i>Autor</i>	<i>Año de publicación</i>	<i>Nº casos</i>	<i>Técnica diagnóstica</i>	<i>Parasitación asintomática</i>	<i>Malaria grave</i>	<i>País</i>
Matteelli ⁽³⁹⁾	1999	694	No especificado	No especificado	4,7%	Italia
Castro ⁽⁶¹⁾	2004	140	No especificado	No especificado	23,1%	Portugal
Miura ⁽⁴⁰⁾	2005	170	GG, PCR	No especificado	20%	Japón
Charles ⁽⁷⁴⁾	2005	482	No especificado	No especificado	No especificado	Australia
Vicas ⁽⁷²⁾	2005	126	GG	No especificado	16,7%	E.E.U.U
Lehky ⁽⁶⁰⁾	2005	315	No especificado	No especificado	No especificado	Suiza
Baas ⁽⁶⁵⁾	2006	302	GG	No especificado	No especificado	Holanda
Mascarello ⁽⁷⁰⁾	2008	380	GG	No especificado	6,05%	Italia
Smith ⁽⁷¹⁾	2008	39.300	No especificado	No especificado	No especificado	Reino Unido

Tabla 38. Estudios de paludismo importado realizados fuera de España. GG: Microscopía; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.;ICT: Inmunocromatografía

COMORBILIDAD

En nuestra serie, más de la mitad de los casos de paludismo presentaban alguna enfermedad concomitante. La más frecuente fue la existencia de parasitosis, que además modificó las manifestaciones de la enfermedad, con mayor número de pacientes asintomáticos. La comorbilidad no se ha estudiado de forma constante en los trabajos de

paludismo importado. Rojo-Marcos *et al.*⁽⁴³⁾ presentan datos sobre prevalencia de coinfecciones en pacientes diagnosticados de malaria. Así la coinfección por VIH, VHB, VHC, filarias, y parásitos intestinales fue del 5, 10, 14, 33 y 56% respectivamente. Jáuregui *et al.*⁽⁵⁹⁾ describen un caso de anemia falciforme en un paciente con *P. malariae*, y López-Vélez *et al.*⁽⁵⁰⁾ describen un caso de paludismo en una paciente de origen liberiano coinfectada por el VIH. Bottieau *et al.*⁽³⁷⁾ describe la presencia de diabetes en el 2,58% de su serie, y coinfección por VIH en 1,55%. En la serie de Vicas⁽⁷²⁾, el único paciente que falleció presentaba además una cardiomiopatía dilatada avanzada, con estenosis aórtica crítica. En la serie de Bruneel *et al.*⁽¹¹¹⁾, existía coinfección bacteriana en el 10,1% de los pacientes ingresados en UCI por *P. falciparum*, sobre todo neumonías y bacteriemias.

La descripción de la frecuencia y tipo de comorbilidad realizada en este trabajo aporta información muy relevante para la atención de los pacientes con malaria, ya que ésta puede condicionar las manifestaciones clínicas, la gravedad y el curso de la misma.

La coexistencia de malaria y otros parásitos (CMP) en los enfermos de nuestra serie es congruente con la distribución geográfica de ambas enfermedades. Los identificados fueron, sobre todo, filarias y parásitos intestinales. Entre éstos últimos, los más frecuentemente descritos resultaron ser también helmintos.

La malaria se distribuye por regiones tropicales, al igual que determinados helmintos. En números absolutos, la

mayoría de las coinfecciones de malaria y helmintos ocurre en Asia, aunque la mayor carga clínica de la enfermedad se da en África⁽¹¹³⁾. Las uncinarias tienen un territorio de distribución mayor que el resto de geohelminos (*Ascaris*, *Trichuris*), que suelen estar limitados a regiones ecuatoriales. En cambio, algunos tipos de helmintos (*Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Mansonella*), tienen una distribución muy concreta. De aquí se deduce que la mayoría de los casos de coinfección por malaria y helmintos (CMH) se produce entre *P. falciparum* y uncinarias.

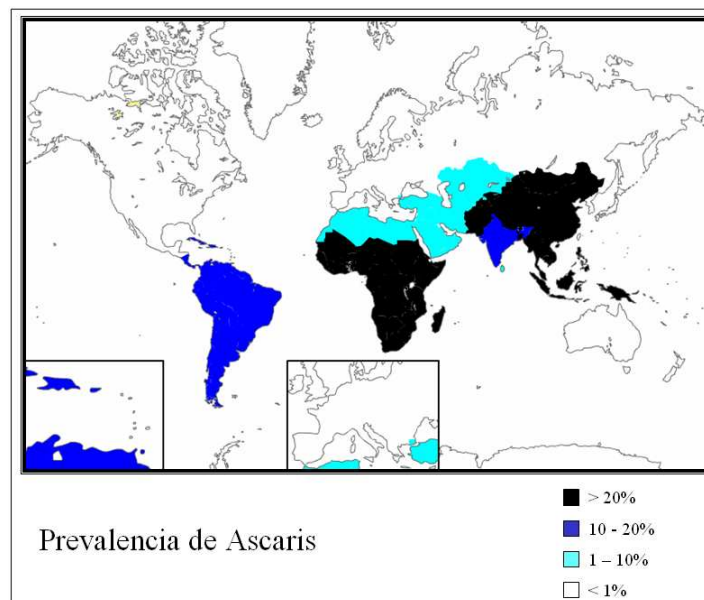


Gráfico 19. Distribución geográfica de Ascaris⁽¹¹⁴⁾

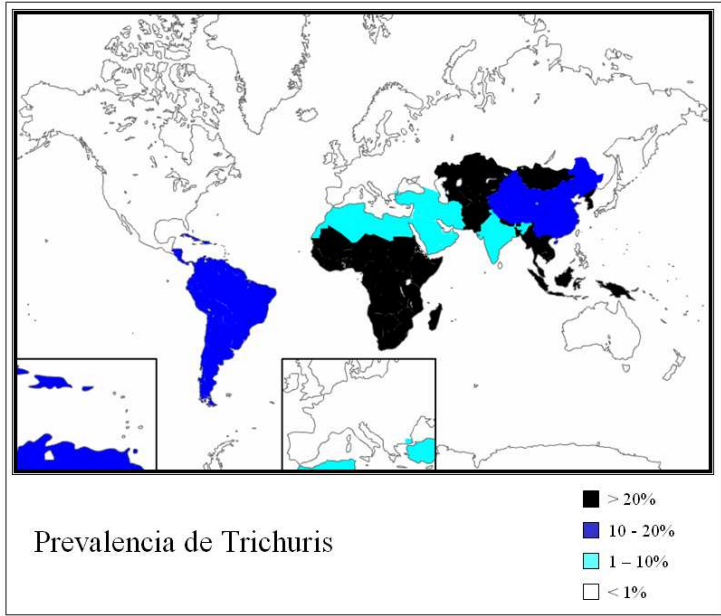


Gráfico 20. Distribución geográfica de *Trichuris* ⁽¹¹⁴⁾

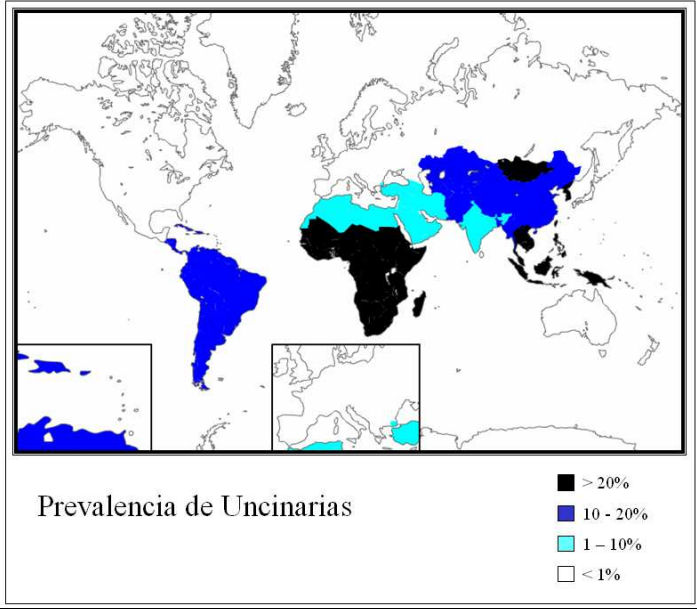


Gráfico 21. Distribución geográfica de *Uncinarias* ⁽¹¹⁴⁾

Brooker *et al.*⁽¹¹⁵⁾ sugieren que la población principalmente afectada por CMH es la infantil. La CMH depende de varios factores, como la prevalencia global de cada especie individual, y el grado de asociación de diferentes especies. Existen pocos estudios acerca de la coinfección malaria-filarias en humanos, siendo en general la prevalencia menor del 1%. En estos estudios, las diferentes especies de filaria parecen asociarse a determinadas especies de *Plasmodium*, en función de la prevalencia de cada parásito en regiones concretas⁽¹¹⁶⁾. En el trabajo que presentamos, la serie de episodios de paludismo importado coinfectados con filarias, constituye la mayor a nivel mundial. Además, describimos la asociación entre paludismo asintomático y filarias.

En los pacientes con paludismo, la infestación con otros parásitos puede modificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La mayor parte de los estudios que analizan la CMP se han realizado sobre geohelminetos; existen pocos datos en relación con otros tipos de helmintos. Winkler *et al.*⁽¹¹⁷⁾ publicaron una pequeña serie de pacientes con loiasis, en la que los pacientes con coinfección por *Loa loa* y *P. malariae* (CLM) tenían un perfil de producción de citoquinas Th2 más bajo que en los mono infectados con *Loa loa*, aunque no se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas. Probablemente el pequeño número de pacientes y la asociación exclusiva con *P. malariae* pueden explicar estos resultados. No se evaluó la diferencia de producción de citoquinas con perfil Th2 entre CLM y mono infectados con paludismo.

Los resultados que hemos obtenidos son congruentes, de forma global, con los publicados por otros autores. Nacher *et al.*, comparan en varios trabajos diferentes características entre pacientes con coinfección por malaria y helmintos (CMH) y pacientes con malaria sin helmintiasis (MSH).

En 2000 se publicó un estudio retrospectivo realizado en Bangkok que incluía más de 500 casos de malaria. Los resultados establecen que la CMH confiere un grado de protección frente a la malaria cerebral del 40 al 70%⁽¹¹⁸⁾. En nuestra serie esto no se corroboró, lo más probable por el escaso número de paludismos graves que hemos analizado.

En 2001, se presentaron dos estudios retrospectivos realizados también en Bangkok, y en ellos se evaluaban diferentes características clínicas en los pacientes con malaria. El primero se refería a trescientos pacientes hospitalizados, y encontraba que la temperatura en el momento del ingreso era menor en los pacientes con CMH, en particular en los que estaban parasitados por uncinarias, que en el grupo de MSH⁽¹¹⁹⁾. Esto es acorde con la mayor frecuencia de pacientes con malaria asintomáticos en el grupo de CMP observada en nuestro trabajo. El segundo, mostraba que el grupo con CMH presentaba cifras de hemoglobina menores, así como un índice de reticulocitos menor que el grupo de MSH⁽¹²⁰⁾. La relación entre anemia, malaria y parásitos no se analizó en nuestra serie. También en 2001, en un estudio prospectivo de 179 casos, se evidenció que la CMH proporcionaba protección frente al desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes con malaria⁽¹²¹⁾.

Otro trabajo publicado en 2002, volvía a señalar el efecto “preventivo” que confería la CMH frente al desarrollo de malaria cerebral y establecía, además, una correlación positiva entre este efecto y la carga parasitaria. Los autores comentaban la posibilidad de que en el grupo de CMH fuera necesario un mayor secuestro eritrocitario para producir la afectación cerebral⁽¹²²⁾.

Sin embargo, en otros artículos (ver tabla 39) se describe un incremento de la frecuencia de episodios de malaria en individuos parasitados por helmintos⁽¹²³⁻¹²⁵⁾.

Estas diferencias pueden deberse a una o varias de las siguientes razones:

- a) Diseño del estudio (pacientes hospitalizados, estudios poblacionales).
- b) Heterogeneidad entre los grupos analizados (niños, adultos, embarazadas).
- c) Especies de plasmodios predominantes en la región de estudio.
- d) Diferencias en el grupo control.

<i>Autor (año)</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Tipo de Helminto</i>	<i>Efecto</i>	<i>Otro</i>
Nacher ⁽¹¹⁸⁾ (2000)	537	<i>Ascaris, Trichuris</i>	Protección frente a malaria cerebral entre un 40% y un 70%	No malaria renal ni distrés respiratorio
Nacher ⁽¹¹⁹⁾ (2001)	200	<i>Uncinarias, Ascaris, Trichuris, Strongyloides</i>	El grupo de uncinarias tiene menos fiebre	¿Efecto por déficit de hierro?
Nacher ⁽¹²⁰⁾ (2001)	111 con malaria cerebral; 180 malarías no graves	<i>Ascaris, Trichuris, Strongyloides</i>	Hemoglobina menor en el grupo de helmintos	No diferencias de hemoglobina entre los grupos
Nacher ⁽¹²¹⁾ (2001)	179 (22 con malaria renal)	<i>Uncinarias, Ascaris, Trichuris, Strongyloides, Opistorchis</i>	Protección frente a malaria renal y frente al desarrollo de hiperbilirrubinemia	
Nacher ⁽¹²²⁾ (2002)	284	<i>Uncinarias, Ascaris, Trichuris, Strongyloides</i>	Protección frente a malaria cerebral del 64%	
Spiegel ⁽¹²³⁾ (2003)	80	<i>Ascaris, Uncinarias, Trichuris</i>	Aumento de incidencia de malaria	Realizado en niños
Sokhna ⁽¹²⁶⁾ (2004)	511	<i>Schistosoma</i>	Aumento de incidencia de malaria	Realizado en niños
Hillier ⁽¹²⁷⁾ (2008)	2498	<i>Uncinarias, Mansonella, Schistosoma, Trichuris, Ascaris, Strongyloides</i>	Aumento de incidencia en los casos de <i>Mansonella</i>	Realizado en embarazadas

Tabla 39. Estudios de coinfección malaria-helminetos

El mecanismo por el que la infección por helmintos (IH) modificaría las características clínicas y gravedad del

paludismo, estaría determinado por la respuesta inmune que se desarrolla durante IH. La IH no es capaz de desarrollar una respuesta inmune erradicadora. Los mecanismos por los cuales los helmintos evaden la respuesta del organismo son variados: encapsulación, localización intraluminal, adquisición de antígenos del hospedador, bloqueo de citocinas (smCKP bloquea la interleucina 8 (IL-8)), compromiso de la función del complemento, degradación de las inmunoglobulinas del huésped, o inmunomodulación y regulación de la respuesta de células T y B⁽¹²⁸⁾.

La infección por microorganismos como bacterias o protozoos genera una serie de respuestas por parte del sistema inmunológico que se caracterizan por su rapidez y su violenta respuesta inflamatoria. Esta reacción suele estar mediada por una vía inmunológica centrada en los linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1). Sin embargo, la infección por helmintos parece asociarse a una respuesta inmune atenuada, lenta, con un fuerte componente regulatorio. Esta vía se caracteriza por estar mediada por linfocitos colaboradores tipo 2 (Th2)⁽¹²⁹⁾.

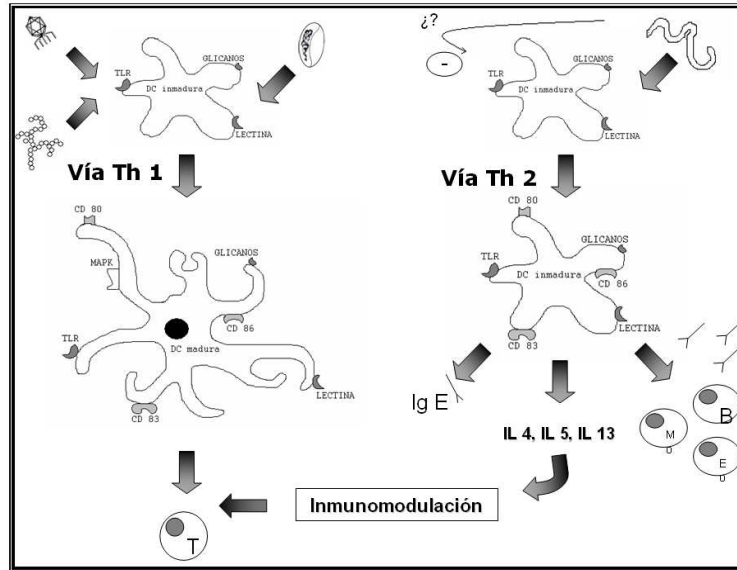


Gráfico 22. Esquema de inmunomodulación en las infecciones por helmintos

En ambas vías, un grupo de células son responsables del inicio de la respuesta inmune. Entre ellas destacan las células dendríticas (DC), que activan los linfocitos vírgenes o *naïves*. En general, el reconocimiento de microorganismos por parte de las DC se traduce en su maduración, y esta se pone de manifiesto mediante la expresión de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) y factores nucleares (NF- κ B). Una de las diferencias entre las células dendríticas que producen respuestas Th1 (DC1) y las que producen Th2 (DC2) es, precisamente, su estado de maduración. En general, las DC2 no alcanzan un estado completo de maduración, aunque algunos marcadores de maduración se expresen (CD 80, CD83 y CD 86). Por otro lado, la diferenciación hacia la vía Th1 parece estar mediada

por un determinado tipo de receptor, llamado TLR (*toll-like receptor*). TLR actúa a través de vías MyD88-dependientes o no^(129,130).

Cuando se produce un estímulo mediado por helmintos, las células DC estimuladas por estos antígenos inducen respuestas Th2, con las siguientes características: se inducen pocos genes y, paradójicamente, sin relación con la maduración hacia Th2. Se produce una activación parcial, o más bien, una respuesta modificada. Además, la polarización de la respuesta inmune hacia Th2 parece estar mediada por receptores diferentes a TLR. Parece que el reconocimiento de los helmintos por parte de las DC también está regulado por receptores de glicanos y C-lectinas. Por tanto, no sólo la maduración de las DC es parcial, sino que incluso puede estar inhibida, dado que las señales mediadas por C-lectinas inhiben vías TLR. La interacción de moléculas derivadas de helmintos con estos receptores (TLR, DC-SIGN), podrían modificar la respuesta efectora. No obstante, dado que diferentes antígenos que actúan sobre un mismo receptor pueden producir efectos diferentes, se ha sugerido la posibilidad de que los estímulos derivados de los helmintos y que actúan a través de TLRs y sus correceptores interfieran la señal normalmente regulada por TLR, cambiando la expresión hacia Th2. En estas vías tienen importancia ERK (Kinasa reguladora de señal extracelular) y JNK (Kinasa c-Jun N-terminal)⁽¹³⁰⁾.

La modulación de la respuesta inmunológica hacia Th2 no parece estar mediada por IL-4, sino por marcadores de superficie de las DC como los CD (cluster de

diferenciación; CD 40, CD 154, OX40L), y la interacción con otras células⁽¹²⁹⁾.

La respuesta final de la vía Th2 se caracteriza por la proliferación de eosinófilos y mastocitos, incremento de la permeabilidad intestinal, aumento de la contractilidad del músculo liso, producción de moco, diferenciación de macrófagos activados y estímulo de los linfocitos B, con producción de inmunoglobulinas⁽¹²⁹⁾. Esto se debe a la producción de elevadas cantidades de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13). Estas interleucinas tiene un efecto inmunomodulador, que estaría potenciado por el sistema inmune innato (macrófagos), que producirían a su vez interleucina 10 (IL-10) y factor de crecimiento tisular beta (TGF- β).

En resumen, en la infección crónica por helmintos se produce un estado de hiperactivación inmune constante, caracterizado por el predominio de la respuesta Th2, con citocinas asociadas, y elevación de la inmunoglobulina E.

Esta modulación de la respuesta inmune afecta la respuesta a las vacunas, a las infecciones por virus (VHC), bacterias o protozoos, y parece influir en la aparición de enfermedades autoinmunes o alérgicas. Según diferentes estudios realizados en humanos, la respuesta protectora frente a malaria parece estar influenciada por el tipo de helminto (en general, *Schistosoma haematobium* es el único que protege⁽¹³¹⁾, la intensidad de la infección y la edad de la población estudiada. No obstante, la influencia de la coinfección con helmintos puede expresarse en la

presentación de los síntomas (influida por la expresión de determinadas citocinas) y no modificar la parasitemia.

La comorbilidad hepática fue la segunda comorbilidad más frecuente encontrada en nuestro trabajo, fundamentalmente por VHB y VHC. Dado que las hepatitis agudas de cualquier origen pueden elevar los niveles de bilirrubina, y hemos evidenciado que en algunos individuos se producen hepatitis agudas simultáneamente a un episodio palúdico, proponemos interpretar con cautela la elevación de bilirrubina en este contexto. En general, no se ha estudiado si la comorbilidad hepática crónica predispone a la hiperbilirrubinemia en los casos de paludismo, ni si en estos casos su presencia también constituye un marcador de gravedad de la parasitación por *Plasmodium*. De la misma forma, manifestaciones clínicas o de laboratorio como la esplenomegalia, la hepatomegalia o la trombopenia pueden deberse a la malaria, a la enfermedad hepática o a la interacción de ambas. El diseño de nuestro estudio no permite clarificar estos puntos.

Teóricamente, en individuos con diabetes y/o hipertensión arterial pueden existir daños en determinados órganos (riñón, SNC) que predispongan a una mayor gravedad de la enfermedad palúdica. Por otra parte, el paludismo puede descompensar enfermedades como cardiopatías o endocrinopatías debido a la reacción inflamatoria y el estrés hemodinámico, pero no hemos observado esto en nuestro trabajo.

La mediana de TDS en nuestra serie es de cuatro días, con una media de una semana. El TDS es uno de los factores

que se han descrito con frecuencia como determinantes en la evolución clínica, y en la mayoría de las series los resultados son similares a los nuestros^(37,38,40,43,47,74,93,132). La información a los pacientes y la mejor formación de los médicos han contribuido a disminuir el retraso en el diagnóstico⁽⁷⁹⁾.

INGRESOS HOSPITALARIOS

En este trabajo se refiere el ingreso hospitalario en 249 episodios, lo que supone el 60,3% de todos los casos de malaria. La decisión de manejar un caso de malaria de forma hospitalaria depende principalmente de la gravedad del mismo, aunque existen otras variables como la preferencia del propio paciente, su capacidad para la toma de la medicación, la experiencia del centro médico, la presencia de comorbilidad o la estructura del sistema sanitario. El criterio fundamental para el ingreso de pacientes con malaria se basa en la existencia de al menos un criterio de gravedad⁽¹⁸⁾. Se han descrito otros criterios, como los de la Sociedad Francófona de Enfermedades Infecciosas⁽¹³³⁾, que permiten el manejo ambulatorio de pacientes en aquellos casos sin síntomas gastrointestinales, parasitemia menor del 5%, accesibilidad al tratamiento y al hospital, y ausencia de factores de riesgo socioculturales o médicos (edad avanzada, esplenectomía, embarazo y comorbilidad).

En España, la tasa de incidencia de hospitalización entre los años 1999 y 2002 fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes/año, y, de ellos, 2001 fue el de mayor tasa. Por

Comunidades Autónomas Madrid, Cataluña y Navarra, fueron las que presentaron tasas más altas⁽⁶²⁾. En algunos países europeos como Suiza o Bélgica, el manejo de la malaria se realiza rutinariamente de forma ambulatoria^(37,134). En otros países como Portugal, sin embargo, el porcentaje de ingresos es mayor (89,2%).

Se han realizado algunos estudios comparando el manejo ambulatorio frente al hospitalario. D'Acremont *et al.*⁽¹³⁴⁾, han evaluado la seguridad del manejo ambulatorio de los pacientes con malaria en un estudio desarrollado en Suiza. En un primer momento, sólo ingresaron el 22% de los casos de malaria atendidos en su serie, pero, no obstante, precisaron ingreso hospitalario el 4,5% de los casos manejados inicialmente de forma ambulatoria. De ellos, sólo un paciente desarrolló complicaciones (probablemente un distrés respiratorio según los datos del artículo). Ninguno de los casos falleció. Bottieau *et al.*⁽³⁷⁾ también han desarrollado un estudio prospectivo en Bélgica, objetivando que en el 5% de los casos inicialmente manejados de forma ambulatoria han necesitado posteriormente realizar un ingreso hospitalario. Ninguno de los pacientes manejados de forma ambulatoria (incluidos aquellos que posteriormente precisaron ingreso hospitalario), fallecieron ni tuvieron complicaciones.

A pesar de estos resultados, es aún motivo de debate la necesidad de ingreso hospitalario de todos los pacientes diagnosticados de malaria, sobre todo los producidos por *P. falciparum*. Moore *et al.*⁽¹³⁵⁾ señalan el riesgo de esta actitud, y señala la frecuencia del aumento de parasitemia en las 24

horas posteriores al diagnóstico y la falta de especificidad de criterios de malaria grave como “mal estado general” .

Briand *et al.*⁽⁹³⁾ han señalado diversos factores que predicen una velocidad lenta de aclaramiento parasitario: existencia de criterios de gravedad, presencia de síntomas gastrointestinales, temperatura mayor de 40° C, parasitemia mayor del 1% en el momento del diagnóstico o trombopenia menor de 50.000 plaq/mcl. Aplicados a la población de estudio, estimaron que entre el 37 y el 51% de los casos hospitalizados podrían haber sido manejados de forma ambulatoria.

En resumen, los datos sobre hospitalización en el paludismo importado varían de una serie a otra, y dependen de muchos elementos. En una población como la nuestra en la que existe un elevado número de casos con inmunidad parcial, sin criterios de gravedad, y sobre todo, en ausencia de síntomas, puede proponerse un esquema de tratamiento ambulatorio, siempre que la accesibilidad y la relación con el centro sanitario esté garantizada.

COMPARACIÓN ENTRE POBLACIÓN NO INMUNE Y SEMI-INMUNE

Hemos clasificado 311 episodios como ocurridos en individuos semi-inmunes, el 75% de todos los episodios de nuestro estudio. En nuestra serie, se han evidenciado diferencias en cuanto a la presentación clínica entre los grupos, y eran los episodios ocurridos en individuos no

inmunes los que presentaban más frecuentemente astenia, cefalea, dolor retroocular, artromialgias, vómitos, diarrea, y fiebre. No se encontraron diferencias en la clínica cutánea ni en la respiratoria. Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de visceromegalias, en la aparición de dolor abdominal, coma o distrés respiratorio. Los episodios asintomáticos fueron más frecuentes en el grupo de semi-inmunes.

Además, los episodios ocurridos en semi-inmunes tuvieron un TDS más prolongado que los individuos no inmunes, similar a lo que ocurre en el trabajo de Bartolomé⁽⁵⁶⁾. Esta situación podría justificar el mayor tiempo de estancia hospitalaria en el grupo de semi-inmunes (a mayor retraso en el diagnóstico, mayor parasitación y mayor gravedad de la malaria); sin embargo, probablemente lo que realmente ocurre es que al tener mayor comorbilidad, precisaron un tiempo mayor de estancia para el estudio y tratamiento del resto de patologías.

En la mayoría de las series de paludismo importado, se evalúan las características clínicas y epidemiológicas de forma global, sin comparar los grupos de pacientes considerados no inmunes, y aquellos que puedan haber desarrollado algún tipo de semi-inmunidad. En algunos trabajos se comparan grupos determinados, como los llamados *visiting relatives and friends* (VFR), identificados como inmigrantes que residen en España y realizan un viaje a su país de origen por motivos familiares, con turistas, expatriados o cooperantes. Salvadó *et al.*⁽⁴⁴⁾ estudiaron la presentación clínica y complicaciones del paludismo importado (exclusivamente producido por *P. falciparum*)

entre viajeros e inmigrantes. Entre las características epidemiológicas encontraron que los inmigrantes con paludismo eran más jóvenes que los viajeros, realizaban estancias más cortas en las regiones palúdicas, y tomaban de forma correcta la quimioprofilaxis con menor frecuencia que los viajeros. Las complicaciones por malaria eran más frecuentes en el grupo de viajeros, así como el número de muertes, aunque esto no fue estadísticamente significativo.

En el estudio de Mollet *et al.*⁽⁴⁷⁾, también se observan diferencias entre el grupo de los inmigrantes que viajaban por motivos familiares (lo que dicho autor llama VFR aunque, como ocurre en nuestra serie, este nombre pueda aplicarse a españoles que viajen por motivos familiares) y los turistas (viajeros en el estudio de Salvadó⁽⁴⁴⁾), con menor edad, menor cumplimiento de quimioprofilaxis, y mayor frecuentación de África como región visitada. Dicho autor observa que *P. falciparum* es más frecuente en inmigrantes que en autóctonos, aunque estos requieren ingreso hospitalario con mayor frecuencia que los primeros. No se describieron diferencias en el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico entre el grupo de inmigrantes y autóctonos. Sin embargo, Bartolomé *et al.*⁽⁵⁶⁾ sí encuentran diferencias en este último aspecto, con un tiempo de demora en el diagnóstico de 5,5 días en los viajeros, y 20,5 días en los semi-inmunes (en su serie, inmigrantes recién llegados de zona palúdica). Estos autores describen además la existencia de dos pacientes asintomáticos en el grupo de semi-inmunes, mientras que son sintomáticas todas las malarías en los viajeros (no se especifica significación estadística). Además,

en su estudio la fiebre es menos frecuente en el primer grupo, resultado éste que sí es significativo. Por el contrario, todas las complicaciones aparecen en el grupo de viajeros, similar a lo que ocurre en la serie de López-Vélez *et al.*⁽⁵⁰⁾ (en ella también tenían complicaciones los niños inmigrantes menores de cinco años).

En el estudio de Bouchaud *et al.*⁽¹³⁶⁾, no se incluyen paludismos por especies diferentes a *P. falciparum*, ni individuos de continentes diferentes a Europa o África, ni viajes de una duración mayor de 45 días. No obstante, se repite el hecho de que los inmigrantes realizaban con menor frecuencia la quimioprofilaxis antipalúdica que los viajeros; la edad entre los grupos era similar, y el tiempo de estancia en zona endémica era mayor en los inmigrantes, a diferencia del estudio de Salvadó *et al.*⁽⁴⁴⁾. Los inmigrantes tenían cifras de hemoglobina menores que los viajeros, igual que ocurre en nuestro estudio, lo que puede deberse a factores como mala nutrición, existencia de parásitos intestinales, mayor frecuencia de hemoglobinopatías o diferencias nutricionales. Bouchaud *et al.*⁽¹³⁶⁾ describen, además, mayor número de leucocitos y de plaquetas en los no inmunes; en nuestro caso, no se encuentran diferencias entre ambos grupos, aunque la cifra de linfocitos y monocitos es mayor en el grupo de semi-inmunes. Dicho autor encuentra que los europeos (que se podría interpretar como los no inmunes de nuestro estudio), tienen un riesgo aumentado de malaria grave (OR 4,93; IC95% 1,6-11,9; p=0,003), con respecto a los africanos. La duración de la fiebre tras la instauración del tratamiento y el

tiempo hasta que la parasitemia fue negativa resultó más corta en los inmigrantes.

En el estudio de Bunn *et al.*⁽⁴¹⁾, no se encontraron diferencias cuando se compararon un grupo de pacientes “*naïfs* a malaria” (NM) y “visitantes procedentes de África” (VPA) salvo en el nivel de hemoglobina (menor en VPA), y el tiempo de negativización de la parasitemia (menor en VPA). Los leucocitos y plaquetas fueron similares en el momento del diagnóstico. El pico de parasitemia fue también similar, aunque hubo un mayor porcentaje de hiperparasitemias (>5%) en el grupo de NM.

En el estudio de Jennings *et al.*⁽¹³⁷⁾ sobre paludismo por *P. falciparum* importado se comparan los pacientes con manifestaciones graves, frente a aquellos con manifestaciones no graves. No se encuentran diferencias respecto a la etnia, la residencia en zona endémica, o la historia previa de malaria. En este estudio se miden además los niveles de inmunoglobulinas G y M (IgG, IgM), interferón gamma (IFN gamma) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), y se encuentra que éste último está más elevado en los casos graves. Se demuestra, a su vez, que existe una correlación inversa entre los niveles de IgG anti-*Plasmodium* y la parasitemia, lo que sugiere que la historia previa de malaria tiene algún papel en el grado de inmunidad. No se encuentran diferencias en el grado de parasitemia, grado de respuesta inflamatoria o proporción de casos graves entre el grupo de residentes en África Subsahariana y los no expuestos. Los autores señalan que el hecho de que tanto viajeros como inmigrantes recién llegados a zonas no

palúdicas tengan similar proporción de casos graves de paludismo indica la carencia de una inmunidad funcional frente a la malaria. Esto puede deberse a varios hechos; en primer lugar aquellos inmigrantes que viajan al Reino Unido tienen por definición mayores recursos que los que no lo hacen, de lo que puede inferirse su probable residencia en su país de origen en zonas con mejores condiciones higiénico-sanitarias, y, por ende, con menor exposición a malaria. Además, el hecho de que en este estudio se hayan seleccionado los pacientes que buscaron asistencia médica por fiebre indica que ya existía clínica y según los datos referentes a citoquinas, una respuesta inflamatoria en marcha, resultado de un defecto en la inmunidad. En nuestro estudio, la realización de cribaje para paludismo se realiza de forma sintomática, de tal forma que se ha hallado una elevada proporción de pacientes asintomáticos, y a veces con parasitemias muy bajas (solo detectables mediante PCR). Nuestros datos sí pondrían de manifiesto la existencia de cierto grado de inmunidad, que se manifestaría por la ausencia de síntomas.

Jelinek *et al.*^(35,42) encuentran que la aparición de complicaciones graves en viajeros europeos es mayor que en inmigrantes (6,3% frente a 3,7%) y que todos los fallecimientos se dan en los europeos. Matteelli señala que la proporción de malaria grave entre inmigrantes es del 1,3%, porcentaje mucho menor que en no inmigrantes (9,2%; $p < 0,001$). También en este estudio todas las muertes se produjeron en el grupo de no inmigrantes.

En resumen, los datos sobre inmunidad aparentemente son contradictorios, ya que en algunos estudios^(21,41,137) las manifestaciones graves de la enfermedad son similares en ambos grupos (semi-inmunes, no inmunes), mientras que en otros^(35,39,42,44,50,56,136) se afirma que el paludismo complicado aparece más frecuentemente en no inmunes que en semi-inmunes.

No obstante, como se comentó previamente en la introducción, la definición de inmunidad en la malaria es difícil de establecer. De forma global se podrían distinguir dos tipos de inmunidad:

- Inmunidad frente a las manifestaciones graves de la enfermedad. Los mecanismos efectores de la inmunidad que protegen frente a las manifestaciones graves están inducidos por antígenos muy inmunogénicos y/o relativamente conservados⁽²³⁾. Se adquieren de forma rápida (menos de dos años)⁽²⁷⁾ y se mantienen en el tiempo. En principio, a la luz de los datos, no dependen del grado de parasitemia.
- Inmunidad frente a formas leves de enfermedad, de adquisición más lenta, y dependiente del grado de parasitemia. Se especula con la posibilidad de que esta inmunidad pudiera perderse tras salir de la zona endémica, pero habría que plantear si lo que ocurre en verdad es que los individuos asintomáticos no visitan los centros sanitarios, y sólo se tienen en cuenta aquellos con síntomas (la casi totalidad de los estudios de malaria importada se realizan a partir de individuos sintomáticos a los que se realiza

diagnóstico microscópico). Esto traduciría que son individuos en los que ha fallado la respuesta inmunológica. Sin embargo, responden muy bien al tratamiento, pues les desaparece la fiebre y negativizan la parasitemia de modo más rápido, lo que indica que la respuesta inmunológica está preservada.

Un estudio publicado en España por Salvadó *et al.*⁽⁴⁴⁾ compara concretamente el grupo de no inmunes con el de semi-inmunes de forma similar a nuestro trabajo. Los resultados respecto a los casos de paludismo grave son similares a los nuestros; no obstante, conviene destacar que, en aquella, no se describe el cribaje sistemático para paludismo como se realiza en nuestro caso; de esta forma, no se identifican los pacientes asintomáticos (que son más frecuentes en el grupo de semi-inmunes). Además, el 22,5% de los viajeros había estado como mínimo más de seis meses en región endémica, sin especificar la duración completa (estos individuos podrían tener estancias superiores a dos años, el punto de corte que nosotros hemos establecido para clasificar a los residentes en zona endémica, y por tanto, ser clasificados como semi-inmunes). Probablemente, la clasificación que nosotros proponemos en el trabajo, apoyada por argumentos fisiopatológicos y observaciones respecto al comienzo de la inmunidad parcial, permita establecer conclusiones más congruentes con la realidad. Ambos estudios comparten la limitación de desconocer si los NV han realizado otros viajes a zonas palúdicas previos al episodio observado, lo que podría influir en la persistencia de la inmunidad parcial adquirida.

A diferencia de Bouchaud *et al.*⁽¹³⁶⁾, nosotros no hemos encontrado diferencias en el índice de parasitación basal. Sin embargo, sí hemos observado que los pacientes semi-inmunes tenían mayor porcentaje de diagnósticos mediante PCR de forma aislada, lo que traduce un menor índice de parasitación. Como se ha comentado más arriba, los resultados deben interpretarse con cautela. (Es posible que en el grupo de no inmunes se hayan perdido casos con baja parasitemia porque no se realizó la PCR en todos los casos).

En nuestra serie, los pacientes semi-inmunes tenían cifras de hemoglobina menores que el grupo de inmunes, algo similar a lo que ocurre en el estudio de Bunn *et al.*⁽⁴¹⁾, lo que puede justificarse *a priori* por la presencia de mayor comorbilidad (helminCIAS intestinal, enfermedad hepática, e infección por el VIH), y diferencias nutricionales (en relación con el grupo de semi-inmunes, de los cuales un alto porcentaje reside en zonas con limitados recursos alimentarios). No se ha analizado en nuestra serie la influencia de los mecanismos innatos de resistencia, por el escaso número de casos.

MALARIA Y VIH ⁽¹³⁸⁻¹⁴³⁾

La serie de pacientes infectados por VIH con malaria presentada en este trabajo es pequeña (n=38) y con unas características peculiares. En primer lugar todos los pacientes eran clasificados como semi-inmunes, lo que permitió que la respuesta a la inmunidad fuera considerada,

a priori, similar en todos los individuos. Además, las características epidemiológicas (edad, sexo) eran similares entre estos dos grupos. De esta forma se pudo efectuar una comparación de los datos clínicos y de laboratorio en el grupo de semi-inmunes entre los pacientes infectados por el VIH y los no infectados. No obstante, hay que tener en cuenta que en todos los casos de infección por VIH, el continente de contagio del paludismo fue África, mientras que en el grupo de pacientes semi-inmunes no infectados por el VIH fue más variado.

Resulta llamativo que no se observaran diferencias en la presentación clínica entre ambos grupos, resultado que coincide con el de Van Geertruyden *et al.*⁽¹⁴⁴⁾, que sólo encontraron diferencias en la forma de presentación clínica en los pacientes VIH, con mayor diarrea y mayor dolor de espalda en los accesos palúdicos.

En cuanto a la existencia de comorbilidad en nuestro trabajo, destaca que el grupo de pacientes VIH tenían menor porcentaje de infecciones parasitarias (a expensas de parasitosis intestinal), y mayor de enfermedades crónicas cardíacas y nefrourológicas. Pese a que la infección por el VIH produce un defecto inmunológico y una predisposición a enfermedades infecciosas, en los pacientes con malaria aquí presentados resulta paradójico observar que la infección por el VIH parece ejercer un papel protector frente a la provocada por parásitos intestinales. Sin embargo, la explicación de este fenómeno puede ser que los pacientes con helmintiasis intestinal tengan mayor grado de anemia, con peores condiciones generales, y su movilidad esté limitada

por la enfermedad. Así, los pacientes con paludismo infectados por el VIH analizados en este trabajo son individuos que, probablemente, pertenecen a un grupo de individuos con cierta reserva inmunológica (sólo ocho pacientes (21%) tenían menos de 200 linfocitos CD4/mm³), con mejor estado general y por tanto, en mejores condiciones para viajar. Por esta razón, es posible que tuvieran poca comorbilidad infecciosa. No obstante, había algún paciente con gran deterioro inmunológico que presentaba varias infecciones de forma concomitante (p.e. infección por VIH además de malaria, parasitosis intestinal, y tuberculosis).

La malaria y la infección por el VIH son las dos enfermedades más importantes en los trópicos, y la interacción de ambas tiene implicaciones en la sanidad pública. La distribución geográfica del paludismo se expuso en la introducción, pero merece la pena recordar que la población expuesta a malaria con riesgo alto, (≥ 1 caso por 1.000 habitantes) vive principalmente en las regiones de África (49%) y Asia Sudoriental (37%). La infección por el VIH se extiende por todos los continentes, principalmente en África, donde se encuentra en torno al 65% de la población infectada. La coinfección es habitual en este continente, aunque en algunas regiones con alta prevalencia de infección por VIH, existe poca malaria. En el Sudeste asiático y en Iberoamérica es difícil dibujar un mapa de la coinfección, pero probablemente se limita a determinadas regiones. De esta forma, existen trabajos que han evidenciado la presencia de anticuerpos frente al VIH en pacientes diagnosticados de malaria en el 12-31% de los pacientes. Los países más

afectados son Camerún, República Centroafricana, Malawi, Mozambique y Zambia, donde más del 90% de la población está expuesta a la malaria, y la prevalencia del VIH es mayor del 10%⁽¹⁴⁵⁾.

Los grupos de riesgo incluyen poblaciones que viven en áreas con epidemia de VIH generalizada, y transmisión estable de malaria. No obstante, debido al efecto de la semi-inmunidad en la malaria, las regiones de transmisión inestable de paludismo podrían ser las más afectadas. Incluso en zonas de bajo riesgo de malaria, existen grupos de población con una exposición mayor, como son los usuarios de drogas vía parenteral (UDVP) y los trabajadores temporales.

La malaria es una causa importante de anemia, que muchas veces requiere transfusión de sangre, lo que en sí mismo es un factor de riesgo para la adquisición del VIH. La prevalencia de infección por VIH podría disminuir la especificidad de los casos diagnosticados de malaria en función de la presencia de fiebre. De esta forma se produce tanto un sobre-diagnóstico como un consecuente sobretatamiento de malaria.

Estudios *in vitro* han descrito un aumento de replicación del VIH cuando se expone a antígenos del *Plasmodium* (mediado por TNF alfa). Además, los antígenos de la malaria estimulan las células mononucleares y las hacen más susceptibles a la infección por el virus. Se ha objetivado también que la estimulación a corto plazo con antígenos palúdicos aumenta la expresión del receptor CCR5, mientras

que la estimulación crónica estimula la liberación de IFN gamma, que bloquea la replicación del virus⁽¹⁴⁰⁾.

En observación clínica se aprecia que la infección por paludismo disminuye de forma transitoria el número de linfocitos CD4 (tanto en sujetos infectados por el VIH como en los no infectados)⁽¹⁴⁰⁾. Además, la carga viral del VIH aumenta cuando se produce una infección por *Plasmodium*, más o menos un 0,25 log ⁽¹⁴³⁾. Este aumento depende tanto de la carga parasitaria, como del nivel inmunológico de los pacientes infectados por el VIH. El efecto a largo plazo de infecciones repetidas por *Plasmodium* en los pacientes infectados por VIH no está claro.

La infección por malaria es un factor de confusión para el diagnóstico de VIH mediante enzimoimmunoanálisis (EIA).

Cuando se analiza la influencia del VIH sobre la malaria pueden distinguirse tres situaciones.

- a) Cuando la coinfección se produce de forma simultánea, se estima que la respuesta frente a *Plasmodium* no va a estar afectada.
- b) En personas con semiinmunidad adquirida e infectados con posterioridad por el VIH, se puede producir una disminución de la respuesta inmune frente al *Plasmodium*, bien por disminución de linfocitos CD4, bien por un defecto cualitativo de la respuesta inmune. Se ha descrito la disminución de la

producción de anticuerpos frente a *Plasmodium*, y de IFN gamma.

- c) En individuos infectados por el VIH sin contacto previo con malaria, el grado de inmunodepresión condicionará la respuesta, bien mediante defectos en la presentación de antígenos, bien por el predominio de respuesta Th2.

Se ha descrito también mayor grado de parasitemia y mayor gravedad clínica en individuos con algún grado previo de inmunidad frente a *Plasmodium*, perdida o disminuida tras ser infectados por el VIH y expuestos a nuevas infecciones. En regiones con transmisión inestable de malaria se han observado más formas atípicas y mayor número de casos de malaria grave. Además, los pacientes infectados por el VIH estadio 3 (<200 linfocitos CD4/mm³), tienen un mayor número de recrudescencias o reinfecciones.

En Europa y Estados Unidos la afectación cardíaca típica en pacientes VIH es la endocarditis o la miocarditis, pero en esta serie la afectación cardíaca era secundaria a la hipertensión. No se ha observado por el momento una mayor gravedad de la hipertensión en los pacientes infectados por el VIH. En la revisión de Bernardino *et al.* sobre hipertensión y VIH, los autores indican que existen pocos estudios que evalúen el efecto de la infección por el VIH y el desarrollo o complicaciones de la hipertensión, previo al inicio del TARGA⁽¹⁴⁶⁾. La aparición de HTA se interpretaba como

consecuencia directa de complicaciones de la infección, secundaria al empleo de glucocorticoides, a vasculitis o vasculopatías, por efecto de la nefropatía asociada al VIH o por los efectos tóxicos de los medicamentos. En un estudio de seguimiento, se observó que el incremento de la presión arterial por año analizado era incluso menor que en la población general⁽¹⁴⁷⁾. En nuestra serie, la proporción de pacientes maláricos con hipertensión es la misma en los dos grupos. La presencia de mayor porcentaje de cardiopatía podría argumentarse por el hecho de que el 81,6% de los casos VIH residen en zonas palúdicas, y por tanto en zonas probablemente de menores recursos sanitarios. El diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la hipertensión en estas condiciones podría estar comprometido, originando perjuicios en los órganos diana (corazón y riñón). El grupo de no infectados reside en zonas palúdicas en menor proporción (61%).

La insuficiencia renal en los pacientes VIH se produce por múltiples causas como la deshidratación, la toxicidad medicamentosa o las infecciones renales. Existe una entidad conocida como nefropatía asociada al VIH (NAVIH) típica de la raza negra, que cursa con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal rápidamente progresiva. Sin embargo, la causa de la IR crónica en el grupo de pacientes infectados por el VIH fue la toxicidad medicamentosa, la nefropatía hipertensiva y, en un caso, idiopática. La mayor proporción de patología nefrourológica en el grupo de pacientes VIH podría explicarse por el limitado acceso a los recursos sanitarios, como se ha explicado previamente. Otra

explicación plausible sería el hecho de la mayor susceptibilidad del riñón en pacientes VIH a la hipertensión⁽¹⁴⁶⁾.

En realidad el tamaño muestral es muy pequeño, y el objetivo del estudio no era medir estas diferencias, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

Los pacientes VIH con malaria tenían cifras medias de hemoglobina más bajas que los no infectados, igual que ocurre en otros estudios^(144,148). La causa de este hallazgo probablemente se explique por el hecho de que la infección por el VIH es una causa en sí misma de anemia. Van Geertruyden *et al.*⁽¹⁴⁹⁾, estudiaron el impacto de la infección por el VIH en la recuperación hematológica tras un episodio clínico de paludismo. Los niveles de hemoglobina al inicio del estudio (cuando comienza el episodio palúdico) eran menores en los pacientes infectados por el VIH que en los no infectados, como ocurre en nuestro estudio. La prevalencia de anemia se asociaba a un recuento de linfocitos CD4 bajo, al sexo femenino, y a bajo peso. El descenso de hemoglobina fue similar en ambos grupos, con niveles de hemoglobina menores en el grupo de pacientes infectados por el VIH. El descenso de hemoglobina en el global de pacientes se asoció a la infección por el VIH, alta carga parasitaria, altos niveles de hemoglobina al diagnóstico y el empleo de sulfadoxina-pirimetamina como tratamiento del paludismo. Sin embargo, la recuperación de los niveles de hemoglobina en el cuadragésimoquinto día después del tratamiento fue menor en el grupo de pacientes infectados por el VIH. Esta menor

recuperación no estaba influida por el recuento de linfocitos CD4.

Los niveles de bilirrubina son menores en el grupo de pacientes VIH que en los no infectados, pero este hallazgo no tiene ninguna relevancia clínica, al igual que los valores de LDH. Únicamente permite confirmar que el mecanismo aparente de la anemia no es hemolítico (y por tanto no relacionado con una potenciación en los individuos infectados por el VIH de la destrucción de hematíes durante el episodio malárico), sino por efectos en la producción eritropoyética a nivel de la médula ósea.

Limitaciones del estudio

- Se ha considerado que todos los pacientes con malaria de este estudio provenían de zonas con transmisión estable de malaria. Sin embargo, y como se ha comentado con anterioridad, los factores de riesgo para desarrollar un episodio palúdico son diferentes en función del riesgo de transmisión (estable/inestable). Por tanto, en los datos obtenidos puede argumentarse algún sesgo en determinados resultados. Sin embargo, la mayoría de los países africanos en los que se produjo el contagio (principal origen del mismo) pueden considerarse de transmisión estable.
- No se ha tenido en cuenta la realización de viajes de forma intermitente por parte del grupo de NV. No obstante, partimos *a priori* de la consideración de que la inmunidad parcial adquirida no se pierde tras abandonar las ZEP; por tanto, la realización de viajes nuevamente a ZEP (previas a las observadas en el período de estudio) no constituirían un efecto potenciador o *boosting* de la inmunidad.
- No se han empleado las mismas técnicas en el diagnóstico de los casos de paludismo, pues, como se comentó más arriba, determinados exámenes se realizaban según el criterio clínico. Por este motivo, puede que se hayan perdido casos, con gota gruesa negativa sin otras técnicas diagnósticas. A pesar de ello, esta situación no haría sino aumentar el número

de casos con poca expresividad clínica y baja parasitemia (es de suponer que si un paciente presenta algún síntoma grave, el médico que lo atiende ha utilizado todos los medios disponibles para el diagnóstico).

- Por último, ciertas determinaciones como el pH sanguíneo, el lactato o la hemoglobinuria no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica, pues consideramos que estos *tests* deben realizarse según la necesidad de cada caso. No pensamos que la ausencia de estos datos modifique sustancialmente los resultados de nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

1. El perfil epidemiológico del paludismo importado corresponde a un individuo joven, originario de una región endémica para malaria o un español que ha realizado un viaje de corta duración a una zona endémica. En ambos casos, el origen de la infección se encuentra en el continente africano.
2. En la malaria importada se pueden definir cuatro grupos de casos en función del origen y residencia del individuo, cada uno de ellos con características diferentes.
3. En el momento del diagnóstico, la infección palúdica importada frecuentemente es asintomática, mientras que los casos graves son infrecuentes. Los síntomas más frecuentes son la astenia, la fiebre y la cefalea, mientras que el exantema es una forma infrecuente de presentación. La alteración analítica más frecuente es la trombopenia, en parte relacionada con el grado de parasitación por *Plasmodium*. Los individuos suelen tener una parasitación baja.
4. Es frecuente la presencia de comorbilidad en los casos de paludismo importado, sobre todo de origen infeccioso.
5. La ausencia de inmunidad parcial se asocia con más frecuencia a las formas sintomáticas, a mayor porcentaje de casos con criterios de gravedad y a mayor proporción de casos con hiperparasitación.
6. La parasitación por helmintos se asocia a formas asintomáticas, sobre todo la filariosis.

7. En el grupo de individuos con inmunidad parcial, los infectados por el VIH presentan más anemia que los no infectados.

BIBLIOGRAFÍA

(1) who.int. WHO | 2009 Edition. [sede web]. Geneve: who.int; 2009- [actualizada a 09/07/2009; acceso el 09/07/2009]. <http://www.who.int/ith/en/>

(2) Nick Lloyd. A history of malaria in Spain, malaria and the Spanish landscape, malaria and wetlands.[sede web]. No disponible: iberianature.com; 2009-[actualizada a 09/07/2009; acceso el 09/07/2009]. <http://www.iberianature.com/material/malaria.html>

(3) cdc.gov. History | CDC Malaria. [sede web].Atlanta: cdc.gov; 2009-[actualizado a 09/07/2009; acceso el 09/07/2009]. <http://www.cdc.gov/malaria/history/index.htm>

(4) Bueno Mari R, Jimenez Peydro R. Malaria in Spain: entomological aspects and future outlook. Rev.Esp.Salud Publica 2008 Sep-Oct;82(5):467-479.

(5) FERNANDEZMARUTO JJ. Sanitary and Socio-Economic Results of the Eradication of Malaria in Spain. Rev.Sanid.Hig.Publica (Madr) 1964 Jan-Mar;38:89-117.

(6) Pull JH. Report on a mission carried out in Spain in order to complete the verification of the eradication of malaria. Rev.Sanid.Hig.Publica (Madr) 1965 Jul-Sep;39(7):368-373.

(7) who.int. Malaria - Publications. [sede web]. Geneve: who.int; 2009- [actualizada a 10/07/2009; acceso el

10/07/2009].

<http://www.afro.who.int/malaria/publications/index.html>

(8) who.int. Malaria Situation in the countries of SEA Region [sede web]. Geneve: who.int; 2009- [actualizada a 09/07/2009; acceso el 09/07/2009].

<http://www.searo.who.int/en/Section10/Section21/Section1370.htm>

(9) paho.org. Documento sin título [sede web]. Washington, D.C : paho.org; 2009-[actualizada a 10/07/2009; acceso el 10/07/2009]. <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/mal-day-08.htm>

(10) Gilles HM, Sinden RE, Hommel M, Service MW, Townson H, Snow RW, et al. Essential Malariology. 4th ed. London: Arnold; 2002.

(11) Mota MM, Rodriguez A. Migration through host cells: the first steps of Plasmodium sporozoites in the mammalian host. Cell.Microbiol. 2004 Dec;6(12):1113-1118.

(12) Yuda M, Ishino T. Liver invasion by malarial parasites-- how do malarial parasites break through the host barrier? Cell.Microbiol. 2004 Dec;6(12):1119-1125.

(13) Cowman AF, Crabb BS. Invasion of red blood cells by malaria parasites. Cell 2006 Feb 24;124(4):755-766.

- (14) Barillas-Mury C, Kumar S. Plasmodium-mosquito interactions: a tale of dangerous liaisons. *Cell.Microbiol.* 2005 Nov;7(11):1539-1545.
- (15) Warrell DA. Clinical features of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, editors. *Essential Malariology*. 4^a ed. London: Arnold; 2002. p. 191-205.
- (16) Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit.Care* 2003 Aug;7(4):315-323.
- (17) Fairhurst RM, Wellens TE. *Plasmodium* species (Malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005. p. 3121-3144.
- (18) Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 2000 Apr;94 Suppl 1:S1-90.
- (19) Haldar K, Mohandas N. Erythrocyte remodeling by malaria parasites. *Curr.Opin.Hematol.* 2007 May;14(3):203-209.
- (20) Nuchsongsin F, Chotivanich K, Charunwatthana P, Omodeo-Sale F, Taramelli D, Day NP, et al. Effects of malaria heme products on red blood cell deformability. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2007 Oct;77(4):617-622.

- (21) Marsh K. Immunology of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, editors. *Essential Malariology*. 4^a ed. London: Arnold; 2002. p. 252-267.
- (22) Baird JK, Krisin, Barcus MJ, Elyazar IR, Bangs MJ, Maguire JD, et al. Onset of clinical immunity to *Plasmodium falciparum* among Javanese migrants to Indonesian Papua. *Ann.Trop.Med.Parasitol*. 2003 Sep;97(6):557-564.
- (23) Struik SS, Riley EM. Does malaria suffer from lack of memory? *Immunol.Rev*. 2004 Oct;201:268-290.
- (24) May J, Evans JA, Timmann C, Ehmen C, Busch W, Thye T, et al. Hemoglobin variants and disease manifestations in severe *falciparum* malaria. *JAMA* 2007 May 23;297(20):2220-2226.
- (25) Min-Oo G, Gros P. Erythrocyte variants and the nature of their malaria protective effect. *Cell.Microbiol*. 2005 Jun;7(6):753-763.
- (26) Bousema JT, Roeffen W, van der Kolk M, de Vlas SJ, van de Vegte-Bolmer M, Bangs MJ, et al. Rapid onset of transmission-reducing antibodies in javanese migrants exposed to malaria in papua, indonesia. *Am.J.Trop.Med.Hyg*. 2006 Mar;74(3):425-431.
- (27) Gupta S, Snow RW, Donnelly CA, Marsh K, Newbold C. Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one or two infections. *Nat.Med*. 1999 Mar;5(3):340-343.

(28) Filipe JA, Riley EM, Drakeley CJ, Sutherland CJ, Ghani AC. Determination of the processes driving the acquisition of immunity to malaria using a mathematical transmission model. *PLoS Comput. Biol.* 2007 Dec;3(12):e255.

(29) Anguita J, Pascual J, Rodríguez-García JL, Bermejo A. Anemia. In: Rodríguez-García JL, Arévalo J, Azaña JM, Balsa JA, Berbel Á, Contreras JD, et al, editors. *Diagnóstico y Tratamiento Médico*. 1ª ed. Madrid: MARBAN; 2009. p. 1213-1224.

(30) Fortún J, Álvarez MT, Ballesteros M, Pascual C, Tena D. Leucopenia. In: Rodríguez-García JL, Arévalo J, Azaña JM, Balsa JA, Berbel Á, Contreras JD, et al, editors. *Diagnóstico y Tratamiento Médico*. 1ª ed. Madrid: MARBAN; 2009. p. 1378-1378-1387.

(31) Pascual C, Álvarez MT, Pérez-Corral MT. Trombopenia. In: Rodríguez-García JL, Arévalo J, Azaña JM, Balsa JA, Berbel Á, Contreras JD, et al, editors. . 1ª ed. Madrid: MARBAN; 2009. p. 1437-1443.

(32) Burón MR, Sanchón R, Rodríguez-García JL, Balsa JA. Hipocolesterolemia. In: Rodríguez-García JL, Arévalo J, Azaña JM, Balsa JA, Berbel Á, Contreras JD, et al, editors. *Diagnóstico y Tratamiento Médico*. 1ª ed. Madrid: MARBAN; 2009. p. 1339-1342.

(33) Bone RC, Fisher CJ, Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity.

Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit.Care Med.* 1989 May;17(5):389-393.

(34) Rubio JM, Benito A, Berzosa PJ, Roche J, Puente S, Subirats M, et al. Usefulness of seminested multiplex PCR in surveillance of imported malaria in Spain. *J.Clin.Microbiol.* 1999 Oct;37(10):3260-3264.

(35) Jelinek T, TropNetEurop. Imported falciparum malaria in Europe: 2007 data from TropNetEurop. *Euro Surveill.* 2008 Jun 5;13(23):18895.

(36) Calleri G, Lipani F, Macor A, Belloro S, Riva G, Caramello P. Severe and complicated Falciparum malaria in Italian travelers. *J.Travel Med.* 1998 Mar;5(1):39-41.

(37) Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van den Enden E, Wouters R, Demey H, et al. Selective ambulatory management of imported falciparum malaria: a 5-year prospective study. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2007 Mar;26(3):181-188.

(38) Bottieau E, Clerinx J, Van Den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, et al. Imported non-Plasmodium falciparum malaria: a five-year prospective study in a European referral center. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2006 Jul;75(1):133-138.

(39) Matteelli A, Colombini P, Gulletta M, Castelli F, Carosi G. Epidemiological features and case management practices

of imported malaria in northern Italy 1991-1995. *Trop.Med.Int.Health* 1999 Oct;4(10):653-657.

(40) Miura T, Kimura M, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2005 Sep;73(3):599-603.

(41) Bunn A, Escombe R, Armstrong M, Whitty CJ, Doherty JF. Falciparum malaria in malaria-naive travellers and African visitors. *QJM* 2004 Oct;97(10):645-649.

(42) Jelinek T, Schulte 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 Mar 1;34(5):572-576.

(43) Rojo-Marcos G, Cuadros-Gonzalez J, Gete-Garcia L, Prieto-Rios B, Arcos-Pereda P. Imported malaria in a general hospital in Madrid. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2007 Mar;25(3):168-171.

(44) Salvado E, Pinazo MJ, Munoz J, Alonso D, Naniche D, Mayor A, et al. Clinical presentation and complications of Plasmodium falciparum malaria in two populations: travelers and immigrants. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2008 May;26(5):282-284.

- (45) Taylor TE, Molyneaux ME. Clinical features of malaria in children. In: Warrell DA, Gilles HM, editors. Essential Malariology. 4^a ed. London: Arnold; 2002. p. 206-218.
- (46) Laloo DG, Olukoya P, Olliaro P. Malaria in adolescence: burden of disease, consequences, and opportunities for intervention. Lancet Infect.Dis. 2006 Dec;6(12):780-793.
- (47) Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascon J, Trevino B, Munoz J, et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. Malar J. 2008 Apr 8;7:56.
- (48) Snow RW, Gilles HM. The epidemiology of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, editors. Essential Malariology. 4^a ed. London: Arnold; 2002. p. 85-106.
- (49) who.int. The gender agenda in the control of tropical diseases: A review of current evidence [sede web]. Geneva: who.int; 2009- [actualizada a 12/07/2009; acceso el 12/07/2009]. <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/gender-agenda-control-tropical-diseases>
- (50) Lopez-Velez R, Viana A, Perez-Casas C, Martin-Aresti J, Turrientes MC, Garcia-Camacho A. Clinicoepidemiological study of imported malaria in travelers and immigrants to Madrid. J.Travel Med. 1999 Jun;6(2):81-86.

(51) Van Herck K, Van Damme P, Castelli F, Zuckerman J, Nothdurft H, Dahlgren AL, et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. *J.Travel Med.* 2004 Jan-Feb;11(1):3-8.

(52) Lopez-Velez R, Bayas JM. Spanish travelers to high-risk areas in the tropics: airport survey of travel health knowledge, attitudes, and practices in vaccination and malaria prevention. *J.Travel Med.* 2007 Sep-Oct;14(5):297-305.

(53) Landry P, Iorillo D, Darioli R, Burnier M, Genton B. Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J.Travel Med.* 2006 Jan-Feb;13(1):8-14.

(54) unwto.org, Documento sin título [sede web] Madrid: unwto.org . 2008- [actualizada a 12/07/2009; acceso el 12/07/2009]. <http://www.unwto.org/estadisticas/index.htm>

(55) Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N.Engl.J.Med.* 2006 Jan 12;354(2):119-130.

(56) Bartolome Regue M, Balanzo Fernandez X, Roca Saumell C, Ferrer Argeles P, Fernandez Roure JL, Daza Lopez M. Imported paludism: an emerging illness. *Med.Clin.(Barc)* 2002 Sep 28;119(10):372-374.

- (57) Velasco M, Gascon J, Valls ME, Vilella A, Corachan M. Imported malaria from Senegal: about 17 cases in year 2000. *Med.Clin.(Barc)* 2005 Jan 15;124(1):19-21.
- (58) Valerio L, Guerrero L, Martinez O, Sabria M, Garrido P, Fabregat A, et al. Travelling immigrants. *Aten.Primaria* 2003 Oct 15;32(6):330-336.
- (59) Jauregui Ibabe C, Martinez Santos P, Fadon Gonzalez A, Sentchordi Izquierdo MJ, Mateu Paris B, Laguna Cuestas F, et al. Imported malaria: 72 cases. *Rev.Clin.Esp.* 1988 Jul;183(3):129-131.
- (60) Lehky Hagen MR, Haley TJ, Christoph Hatz FR. Factors influencing the pattern of imported malaria. *J.Travel Med.* 2005 Mar-Apr;12(2):72-79.
- (61) Castro L, Cardoso AI, Queiros L, Goncalves G. Reported cases of malaria in the north of Portugal (1993-2002). *Acta Med.Port.* 2004 Jul-Aug;17(4):291-298.
- (62) Anegon Blanco M, Esteban J, Valcarcel Rivera Y, Bastero Gil R, Gil de Miguel A. Burden of hospitalizations attributable to malaria in Spain during 1999-2002. *Med.Clin.(Barc)* 2006 Jul 1;127(5):172-174.
- (63) Cervera Miguel JI, Navarro Ibanez V, Calabuig Munoz E, Peman Garcia J. Malaria. Analysis of 31 cases (1993-2002). *Rev.Clin.Esp.* 2004 Jun;204(6):317-319.

(64) ine.es, Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [sede web]. Madrid: ine.es; 2009- [actualizada a 12/07/2009; acceso el 12/07/2009]. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&file=pcaxis&path=/t20/p311//a2003>

(65) Baas MC, Wetsteyn JC, van Gool T. Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J.Travel Med.* 2006 Jan-Feb;13(1):2-7.

(66) Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance-United States, 2006. *MMWR Surveill.Summ.* 2008 Jun 20;57(5):24-39.

(67) Thwing J, Skarbinski J, Newman RD, Barber AM, Mali S, Roberts JM, et al. Malaria surveillance - United States, 2005. *MMWR Surveill.Summ.* 2007 Jun 8;56(6):23-40.

(68) Pinilla Moraza J, San Martin Aparicio MC, Ramirez Herrero MA, Ruiz Arzallus MV, Serra Mir A, Zubillaga Garmendia G. Imported malaria in Guipuzcoa. Presentation of 21 cases. *Rev.Clin.Esp.* 1985 Jun;177(1):20-24.

(69) Ramirez-Olivencia G, Subirats M, Herrero MD, Rivas P, Lago M, Puente S. Paludismo: Experiencia clínica en el Hospital Carlos III (1996-2007). *GIV* 2008 13-15 febrero de 2008;Extraordinario:73-80.

(70) Mascarello M, Allegranzi B, Angheben A, Anselmi M, Concia E, Lagana S, et al. Imported malaria in adults and children: epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *J.Travel Med.* 2008 Jul-Aug;15(4):229-236.

(71) Smith AD, Bradley DJ, Smith V, Blaze M, Behrens RH, Chiodini PL, et al. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ* 2008 Jul 3;337:a120.

(72) Vicas AE, Albrecht H, Lennox JL, del Rio C. Imported malaria at an inner-city hospital in the United States. *Am.J.Med.Sci.* 2005 Jan;329(1):6-12.

(73) Skarbinski J, James EM, Causer LM, Barber AM, Mali S, Nguyen-Dinh P, et al. Malaria surveillance--United States, 2004. *MMWR Surveill.Summ.* 2006 May 26;55(4):23-37.

(74) Charles DM, Hart J, Davis WA, Sullivan E, Dowse GK, Davis TM. Notifications of imported malaria in Western Australia, 1990-2001: incidence, associated factors and chemoprophylaxis. *Med.J.Aust.* 2005 Feb 21;182(4):164-167.

(75) Kantele A, Marti H, Felger I, Muller D, Jokiranta TS. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia. *Emerg.Infect.Dis.* 2008 Sep;14(9):1434-1436.

- (76) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Simian malaria in a U.S. traveler--New York, 2008. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2009 Mar 13;58(9):229-232.
- (77) Bronner U, Divis PC, Farnert A, Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J.* 2009 Jan 16;8:15.
- (78) Lee KS, Cox-Singh J, Brooke G, Matusop A, Singh B. *Plasmodium knowlesi* from archival blood films: further evidence that human infections are widely distributed and not newly emergent in Malaysian Borneo. *Int.J.Parasitol.* 2009 Aug;39(10):1125-1128.
- (79) Nuesch R, Scheller M, Gyr N. Hospital admissions for malaria in Basel, Switzerland: an epidemiological review of 150 cases. *J.Travel Med.* 2000 Mar-Apr;7(2):95-97.
- (80) Lyke KE, Diallo DA, Dicko A, Kone A, Coulibaly D, Guindo A, et al. Association of intraleukocytic *Plasmodium falciparum* malaria pigment with disease severity, clinical manifestations, and prognosis in severe malaria. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2003 Sep;69(3):253-259.
- (81) Chang KH, Stevenson MM. Malarial anaemia: mechanisms and implications of insufficient erythropoiesis during blood-stage malaria. *Int.J.Parasitol.* 2004 Dec;34(13-14):1501-1516.

(82) Pawluczko wycz AW, Lindorfer MA, Waitumbi JN, Taylor RP. Hematin promotes complement alternative pathway-mediated deposition of C3 activation fragments on human erythrocytes: potential implications for the pathogenesis of anemia in malaria. *J.Immunol.* 2007 Oct 15;179(8):5543-5552.

(83) Howard CT, McKakpo US, Quakyi IA, Bosompem KM, Addison EA, Sun K, et al. Relationship of hepcidin with parasitemia and anemia among patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghana. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2007 Oct;77(4):623-626.

(84) Richards MW, Behrens RH, Doherty JF. Short report: hematologic changes in acute, imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 1998 Dec;59(6):859.

(85) Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2007 Jul;77(1):44-51.

(86) Gjorup IE, Vestergaard LS, Moller K, Ronn AM, Bygbjerg IC. Laboratory indicators of the diagnosis and course of imported malaria. *Scand.J.Infect.Dis.* 2007;39(8):707-713.

(87) Lathia TB, Joshi R. Can hematological parameters discriminate malaria from nonmalarious acute febrile illness in the tropics? *Indian J.Med.Sci.* 2004 Jun;58(6):239-244.

(88) Worku S, Bjorkman A, Troye-Blomberg M, Jemaneh L, Farnert A, Christensson B. Lymphocyte activation and subset redistribution in the peripheral blood in acute malaria illness: distinct gammadelta+ T cell patterns in Plasmodium falciparum and P. vivax infections. Clin.Exp.Immunol. 1997 Apr;108(1):34-41.

(89) Kassa D, Petros B, Mesele T, Hailu E, Wolday D. Characterization of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with acute Plasmodium falciparum and P. vivax malaria infections at Wonji Sugar Estate, Ethiopia. Clin.Vaccine Immunol. 2006 Mar;13(3):376-379.

(90) Taylor WR, Widjaja H, Basri H, Ohrt C, Taufik T, Tjitra E, et al. Changes in the total leukocyte and platelet counts in Papuan and non-Papuan adults from north-east Papua infected with acute Plasmodium vivax or uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Malar J. 2008 Dec 18;7(1):259.

(91) Cunha BA, Bohoan JT, Schlossberg D. Atypical lymphocytes in acute malaria. Arch.Intern.Med. 1997 May 26;157(10):1140-1141.

(92) Irving KG, Kemp E, Olivier BJ, Mendelow BV. Unusual presentation of malaria as a leukaemoid reaction. A case report. S.Afr.Med.J. 1987 May 2;71(9):597-598.

(93) Briand V, Bouchaud O, Tourret J, Behr C, Abgrall S, Ralaimazava P, et al. Hospitalization criteria in imported

falciparum malaria. *J.Travel Med.* 2007 Sep-Oct;14(5):306-311.

(94) Patel U, Gandhi G, Friedman S, Niranjana S. Thrombocytopenia in malaria. *J.Natl.Med.Assoc.* 2004 Sep;96(9):1212-1214.

(95) Hanscheid T, Melo-Cristino J, Grobusch MP, Pinto BG. Avoiding misdiagnosis of imported malaria: screening of emergency department samples with thrombocytopenia detects clinically unsuspected cases. *J.Travel Med.* 2003 May-Jun;10(3):155-159.

(96) Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjørup I, Coulaud JP, Clerinx J, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin.Infect.Dis.* 2003 Apr 15;36(8):990-995.

(97) Bansal D, Bhatti HS, Sehgal R. Role of cholesterol in parasitic infections. *Lipids Health.Dis.* 2005 May 9;4:10.

(98) Das BS, Thurnham DI, Das DB. Plasma alpha-tocopherol, retinol, and carotenoids in children with falciparum malaria. *Am.J.Clin.Nutr.* 1996 Jul;64(1):94-100.

(99) Faucher JF, Ngou-Milama E, Missinou MA, Ngomo R, Kombila M, Kremsner PG. The impact of malaria on common lipid parameters. *Parasitol.Res.* 2002 Dec;88(12):1040-1043.

(100) Badiaga S, Barrau K, Parola P, Brouqui P, Delmont J. Contribution of nonspecific laboratory test to the diagnosis of malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterolemia. *J.Travel Med.* 2002 May-Jun;9(3):117-121.

(101) Parola P, Gazin P, Patella F, Badiaga S, Delmont J, Brouqui P. Hypertriglyceridemia as an indicator of the severity of falciparum malaria in returned travelers: a clinical retrospective study. *Parasitol.Res.* 2004 Apr;92(6):464-466.

(102) Onongbu IC, Onyeneke EC. Plasma lipid changes in human malaria. *Tropenmed.Parasitol.* 1983 Sep;34(3):193-196.

(103) Brotons C, Ribera A, Perich RM, Abrodos D, Magana P, Pablo S, et al. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis* 1998 Jul;139(1):1-9.

(104) Baliraine FN, Afrane YA, Amenya DA, Bonizzoni M, Menge DM, Zhou G, et al. High Prevalence of Asymptomatic Plasmodium falciparum Infections in a Highland Area of Western Kenya: A Cohort Study. *J.Infect.Dis.* 2009 Jul 1;200(1):66-74.

(105) Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect.Dis.* 2005 Nov;5(11):718-725.

- (106) Elliott JH, O'Brien D, Leder K, Kitchener S, Schwartz E, Weld L, et al. Imported Plasmodium vivax malaria: demographic and clinical features in nonimmune travelers. *J.Travel Med.* 2004 Jul-Aug;11(4):213-217.
- (107) Muhlberger N, Jelinek T, Gascon J, Probst M, Zoller T, Schunk M, et al. Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Malar J.* 2004 Mar 8;3:5.
- (108) Warrell DA, Turner GD, Francis N. Pathology and pathophysiology of human malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, editors. *Essential Malariology*. 4^a ed. London: Arnold; 2002. p. 236-251.
- (109) Fakunle YM. Tropical splenomegaly. Part 1: Tropical Africa. *Clin.Haematol.* 1981 Oct;10(3):963-975.
- (110) Badiaga S, Brouqui P, Carpentier JP, Hovette P, Duigou F, Manelli JC, et al. Severe imported malaria: clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996 to 2002. *J.Emerg.Med.* 2005 Nov;29(4):375-382.
- (111) Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):684-689.

(112) Toovey S, Jamieson A, Nettleton G, Hatz C. Falciparum malaria presenting with pruritic rashes. *Travel Med.Infect.Dis.* 2004 Aug-Nov;2(3-4):189-191.

(113) Mwangi TW, Bethony JM, Brooker S. Malaria and helminth interactions in humans: an epidemiological viewpoint. *Ann.Trop.Med.Parasitol.* 2006 Oct;100(7):551-570.

(114) de Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol.* 2003 Dec;19(12):547-551.

(115) Brooker S, Akhwale W, Pullan R, Estambale B, Clarke SE, Snow RW, et al. Epidemiology of plasmodium-helminth co-infection in Africa: populations at risk, potential impact on anemia, and prospects for combining control. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2007 Dec;77(6 Suppl):88-98.

(116) Muturi EJ, Jacob BG, Kim CH, Mbogo CM, Novak RJ. Are coinfections of malaria and filariasis of any epidemiological significance? *Parasitol.Res.* 2008 Jan;102(2):175-181.

(117) Winkler S, Willheim M, Baier K, Aichelburg A, Kremsner PG, Graninger W. Increased frequency of Th2-type cytokine-producing T cells in microfilaremic loiasis. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 1999 Apr;60(4):680-686.

(118) Nacher M, Gay F, Singhasivanon P, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Mazier D, et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with protection from cerebral malaria. *Parasite Immunol.* 2000 Mar;22(3):107-113.

(119) Nacher M, Singhasivanon P, Traore B, Dejvorakul S, Phumratanaprapin W, Looareesuwan S, et al. Short report: Hookworm infection is associated with decreased body temperature during mild *Plasmodium falciparum* malaria. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2001 Aug;65(2):136-137.

(120) Nacher M, Singhasivanon P, Gay F, Phumratanaprapin W, Silachamroon U, Looareesuwan S. Association of helminth infection with decreased reticulocyte counts and hemoglobin concentration in Thai *falciparum* malaria. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2001 Oct;65(4):335-337.

(121) Nacher M, Singhasivanon P, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, Vannaphan S, Traore B, et al. Helminth infections are associated with protection from malaria-related acute renal failure and jaundice in Thailand. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2001 Dec;65(6):834-836.

(122) Nacher M, Singhasivanon P, Traore B, Vannaphan S, Gay F, Chindanond D, et al. Helminth infections are associated with protection from cerebral malaria and increased nitrogen derivatives concentrations in Thailand. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2002 Mar;66(3):304-309.

- (123) Spiegel A, Tall A, Raphenon G, Trape JF, Druilhe P. Increased frequency of malaria attacks in subjects co-infected by intestinal worms and *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 2003 Mar-Apr;97(2):198-199.
- (124) Sokhna C, Le Hesran JY, Mbaye PA, Akiana J, Camara P, Diop M, et al. Increase of malaria attacks among children presenting concomitant infection by *Schistosoma mansoni* in Senegal. *Malar J.* 2004 Nov 15;3:43.
- (125) Hillier SD, Booth M, Muhangi L, Nkurunziza P, Kihembo M, Kakande M, et al. *Plasmodium falciparum* and helminth coinfection in a semi urban population of pregnant women in Uganda. *J.Infect.Dis.* 2008 Sep 15;198(6):920-927.
- (126) Sokhna C, Le Hesran JY, Mbaye PA, Akiana J, Camara P, Diop M, et al. Increase of malaria attacks among children presenting concomitant infection by *Schistosoma mansoni* in Senegal. *Malar J.* 2004 Nov 15;3:43.
- (127) Hillier SD, Booth M, Muhangi L, Nkurunziza P, Kihembo M, Kakande M, et al. *Plasmodium falciparum* and helminth coinfection in a semi urban population of pregnant women in Uganda. *J.Infect.Dis.* 2008 Sep 15;198(6):920-927.
- (128) van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology* 2007;212(6):475-490.

(129) Jackson JA, Friberg IM, Little S, Bradley JE. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? *Immunology* 2009 Jan;126(1):18-27.

(130) Carvalho L, Sun J, Kane C, Marshall F, Krawczyk C, Pearce EJ. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: mechanisms underlying helminth modulation of dendritic cell function. *Immunology* 2009 Jan;126(1):28-34.

(131) Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Co-infection of helminths and malaria: modulation of the immune responses to malaria. *Parasite Immunol.* 2006 Oct;28(10):497-506.

(132) D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2002 May;66(5):481-486.

(133) Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria. The 12th Consensus Conference of Anti-infectious Therapy of the French-speaking Society of Infectious Diseases, 14 April 1999. *Arch.Pediatr.* 2000 Feb;7(2):201-208.

(134) D'Acremont V, Landry P, Darioli R, Stuerchler D, Pecoud A, Genton B. Treatment of imported malaria in an

ambulatory setting: prospective study. *BMJ* 2002 Apr 13;324(7342):875-877.

(135) Moore DA, Jennings RM, Doherty TF, Lockwood DN, Chiodini PL, Wright SG, et al. Assessing the severity of malaria. *BMJ* 2003 Apr 12;326(7393):808-809.

(136) Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2005 Jan;72(1):21-25.

(137) Jennings RM, DE Souza JB, Todd JE, Armstrong M, Flanagan KL, Riley EM, et al. Imported *Plasmodium falciparum* malaria: are patients originating from disease-endemic areas less likely to develop severe disease? A prospective, observational study. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2006 Dec;75(6):1195-1199.

(138) Slutsker L, Marston BJ. HIV and malaria: interactions and implications. *Curr.Opin.Infect.Dis.* 2007 Feb;20(1):3-10.

(139) Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Andrews KT. HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy. *Trends Parasitol.* 2008 Jun;24(6):264-271.

(140) Herrero MD, Rivas P, Rallon NI, Ramirez-Olivencia G, Puente S. HIV and malaria. *AIDS.Rev.* 2007 Apr-Jun;9(2):88-98.

(141) Suri V, Bhalla A, Sharma N, Jain S, Varma S. HIV immunosuppression and malaria: is there a correlation? Indian J.Med.Sci. 2006 Sep;60(9):376-379.

(142) Kublin JG, Steketee RW. HIV infection and malaria-- understanding the interactions. J.Infect.Dis. 2006 Jan 1;193(1):1-3.

(143) Idemyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) and malaria interaction in sub-Saharan Africa: the collision of two Titans. HIV.Clin.Trials 2007 Jul-Aug;8(4):246-253.

(144) Van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, Chalwe V, Moerman F, Chilengi R, et al. HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. J.Infect.Dis. 2006 Oct 1;194(7):917-925.

(145) who.int, WHO | HIV/AIDS [sede web]. Geneve: who.int; 2009- [actualizada a 09/07/2009; acceso el 09/07/2009]. http://www.who.int/topics/hiv_aids/en/

(146) Bernardino de la Serna JI, Xavier Zamora F, Luisa Montes M, Garcia J, Ramon Arribas J. Hypertension, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy. Enferm.Infecc.Microbiol.Clin. 2009 Apr 29.

(147) Mattana J, Siegal FP, Sankaran RT, Singhal PC. Absence of age-related increase in systolic blood pressure in

ambulatory patients with HIV infection. *Am.J.Med.Sci.* 1999 Apr;317(4):232-237.

(148) Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, Kain KC, Bloland PB, Slutsker L, et al. HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. *J.Infect.Dis.* 2006 Dec 1;194(11):1519-1528.

(149) Van Geertruyden JP, Mulenga M, Chalwe V, Michael N, Moerman F, Mukwamataba D, et al. Impact of HIV-1 infection on the hematological recovery after clinical malaria. *J.Acquir.Immune Defic.Syndr.* 2009 Feb 1;50(2):200-205.

ANEXOS

ANEXO 1: Publicaciones



The International Society of Travel Medicine

ISTM Executive Board Members

Frank von Sonnenburg, Munich, Germany – President
Alan J. Magill, Silver Spring, MD, USA – President-elect
Prativa Pandey, Kathmandu, Nepal – Past-President
Ron Behrens, London, UK – Counselor
Eric Caumes, Paris, France – Counselor
Nancy Piper-Jenks, Peekskill, NY, USA – Counselor
David R. Shlim, Jackson Hole, WY, USA – Counselor
David O. Freedman, Birmingham, AL, USA – Secretary/Treasurer
Robert Steffen, Zurich, Switzerland – Editor, Journal of Travel Medicine

ISTM Committee Chairs

Michele Barry, New Haven, CT, USA – Professional Education
Ron Behrens, London, UK – Health of Migrant & Refugees
Jane Chiodini, London, UK – Practice & Nursing Issues
Bradley A. Connor, New York, NY, USA – Membership
Kenneth Dardick, Storrs, CT, USA – Certificate of Knowledge Exam
Charles D. Ericsson, Houston, TX, USA – Publications
Assunta Marcolongo, Guelph, ON, Canada – Host Countries
Anne McCarthy, Ottawa, ON, Canada – Research
Karl Neumann, New York, NY, USA – NewsShare Editor
Hans D. Nothdurft, Munich, Germany – Web Editor

ISTM Secretariat

Brenda Bagwell – Administrative Director
Brooke Gouge – Administrative Assistant

2386 Clower Street, Ste A102
Snellville, GA 30078, USA
Phone: +1 770-736-7060
Fax: +1 770-736-0313
E-Mail: istm@istm.org

Abstracts - Poster Presentations

PO01.03

Malaria: Comparison between Non-immune and Semi-immune Travellers

G. Ramirez-Olivencia¹, M.D. Herrero¹, P. Rivas¹, M. Lago¹, M. Subirats², S. Puente¹

¹Hospital Carlos III, Tropical Medicine Unit, Infectious Diseases Department, Madrid, Spain, ²Hospital Carlos III, Service of Microbiology, Madrid, Spain

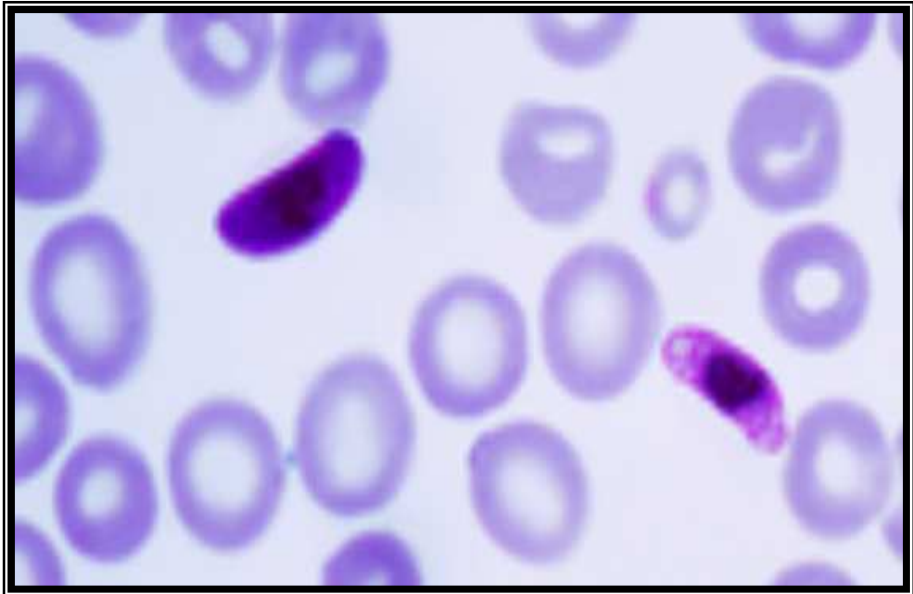
Introduction and aim: Malaria is one of the most important diseases acquired in the tropics. It is known that it is more aggressive in non-immune travellers than in natives living in an endemic region (semi-immunes). Little is known about this illness affecting persons borned in an endemic region but living in non endemic countries. Long term semi-immunity in these patients is controversial. The objective of this study is comparing clinical characteristics and laboratory test between non immune travellers and semi-immune travellers.

Methods: A retrospective observational study was carried out between 1st January 2003 and 31st December 2007. Patients diagnosed of malaria attended in Hospital Carlos III in Madrid, were selected. Non immune long term travellers (> 2 years) and immigrants living < 2 years in non endemic regions were excluded. Epidemiological and clinical characteristics (fever, headache, ocular pain, asthenia, arthralgias, myalgias, diarrhea, vomiting abdominal pain, cough, exanthema, hepatomegaly, splenomegaly) and usual laboratory tests (liver and renal function, haemolysis) were recorded. Comparison between non immune and semi-immune travellers was performed, using non parametrics tests or chi-squared test (Fisher when necessary). Statistical significance was considered if $p < 0.05$.

Results: 158 patients were included (74 non immune and 84 semi-immune travellers). Median age was 35 years (range 18-64). 92 patients (58.2%) were male. Reasons for the trip were tourism (15.2%), humanitarian cooperation (12.7%), labour motives (19.6%) and visiting relatives and friends (52.5%). Antipaludic chemoprophylaxis was taken in 25.9% of patients, but only 8 (5%) patients properly. Africa was the principal continent of adquisition (91.2%). *P. falciparum* was identified in 140 cases (88.6%). 124 patients were admitted. No patients died. Epidemiological characteristics were similar in both groups. There were 6 HIV positive patients in the semi-immune group. There were no differences in clinical manifestations between the two groups. Hemoglobin blood levels were lower in semi-immune travelers. ALT serum levels were higher in non immunes.

Conclusions: According to these results, long term semi-immunity seems to be lost after living in non endemic malarial regions. Maintained stimulation of immune system may be necessary to supply a protective response for severe manifestations. Main limitation of this study is the size of the sample.

ANEXO 2: Fotografías



**FOTO 1. *Plasmodium falciparum*
(gametocito)**

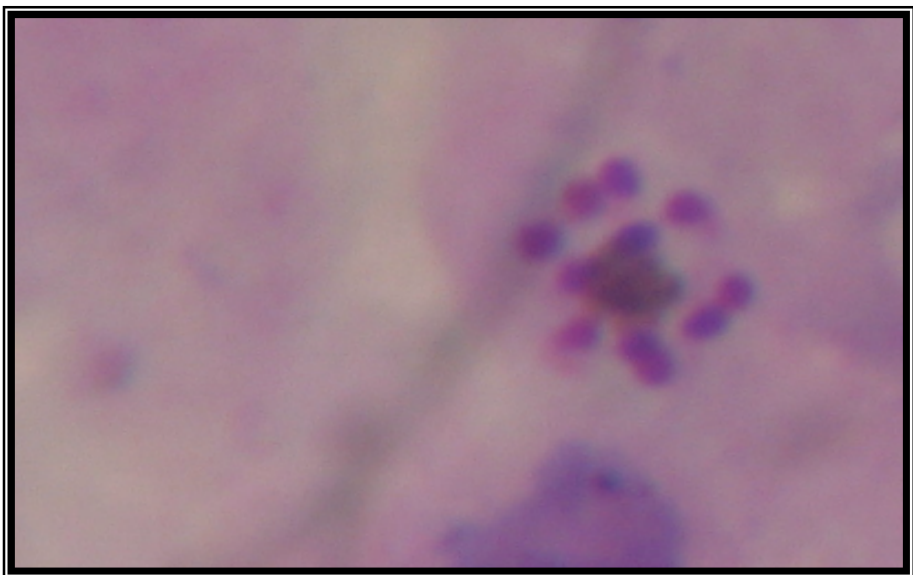


FOTO 2. *Plasmodium malariae* (esquizonte)

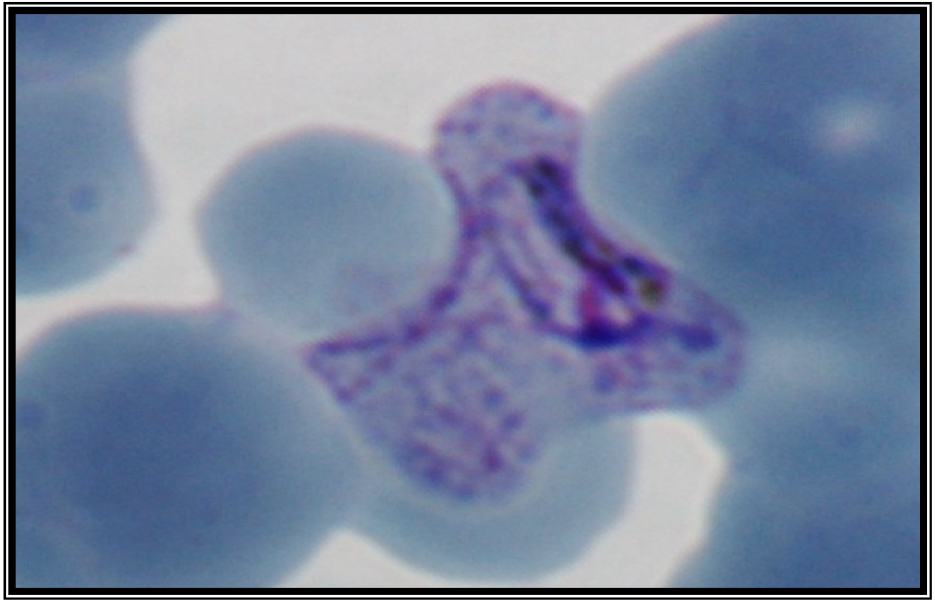


FOTO 3. Plasmodium vivax (trofozoíto ameboide)

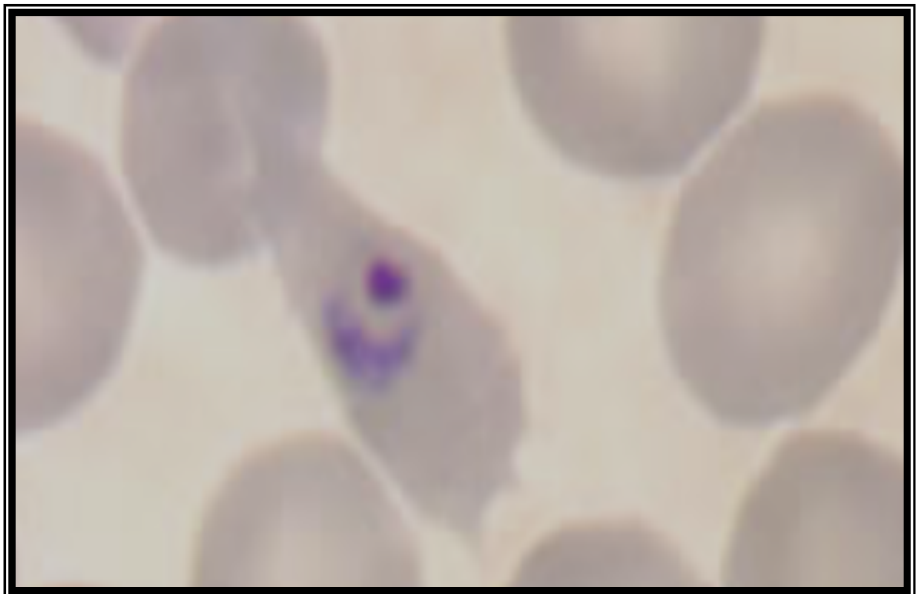


FOTO 4. Plasmodium ovale (trofozoíto)

ANEXO 3: Listado de abreviaturas

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
a.C.	Antes de Cristo
ABC	Abacavir
ALT/GPT	Alanino aminotransferasa
AntiHBc	Anticuerpos frente al core del VHB
AntiHBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB
AST/GOT	Aspartato aminotransferasa
AZT	Zidovudina
Bt	Bilirrubina total
CDPK4	Proteína quinasa dependiente de calcio-4
Col	Colesterol
CMH	Coinfección malaria-helminfos
CMP	Coinfección malaria-parásitos
Cr	Creatinina
CS	Circumsporozoíto
CTRP	Proteína relacionada con TRAP y CS
d.C.	Después de Cristo
D4T	Estavudina
DdI	Didanosina
dl	Decilitros
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Etilen diamín tricloroacético
EFV	Efavirenz
EIA	Enzimoimmunoanálisis
FA	Fibrilación auricular
FIO ₂	Fracción inspirada de Oxígeno
FTA-Abs	Prueba no reagínica
FTC	Emtricitabina
G	Gramos
G6PD	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Gluc	Glucosa
GPI	Glicosilinositol
GTPasa	Guanisin trifosfatasa
Hb	Hemoglobina
HBsAg	Antígeno de superficie del VHB
HGF/MET	Factor de crecimiento hepático/receptor
HRP	Proteína rica en histidina
IC95%	Intervalo de confianza al 95%

ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular
ICT	Inmunocromatografía
IFN	Interferón
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IP	Índice de parasitación
IQR	Rango intercuartílico
ITU	Infección del tracto urinario
L	Leucocitos
LDH	Enzima Láctico Deshidrogenasa
Lf	Linfocitos
MAOP	Proteína del ooquineto de ataque a membrana
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógenos
mcl	Microlitro
mg	Miligramos
MHC	Molécula de histocompatibilidad
ml	Mililitros
mm ³	Milímetros cúbicos
Mo	Monocitos
MSH	Malaria sin helmintos
N	Nativos
NI	No inmunes
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PfEMP-1	Proteína de membrana eritrocitaria derivada de <i>Plasmodium falciparum</i>
Plaq	Plaquetas
PM	Matriz peritrófica
pO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre
QPA	Quimioprofilaxis antipalúdica
R.D.	República Democrática
RGE	Reflujo gastroesofágico
RPR	Prueba reagínica
RZE	Residentes en zona endémica
SEARO	Oficina Regional del Sudeste Asiático
SI	Semi-inmunes
SOAP	Proteína de adhesión secretada por el ooquineto
TARGA	Terapia antiretroviral de gran actividad
TDF	Tenofovir

TDS	Tiempo de duración de los síntomas
TEE	Tiempo en Europa
TIH	Tiempo de ingreso hospitalario
TPIg	Inmunoglobulina frente a <i>Treponema Pallidum</i>
TRAP	Proteína de adhesión relacionada con la trombospondina
U	Urea
UI	Unidades Internacionales
V	Viajeros
VCAM	Molécula de adhesión de células vasculares
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHE	Virus de la hepatitis E
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia humana
VIH +	Infectados por el VIH
VIH -	No infectados por el VIH
WARP	Proteína relacionada con el dominio A del factor von Willebrand
WB	Western Blott
ZEP	Zona endémica de paludismo