

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO FIN DE MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL**



**VARIABLES PREDICTORAS DE MALARIA Y ARBOVIRIASIS
EN PACIENTES CON SÍNDROME FEBRIL IMPORTADO**

Autor: Ana Isabel López Amorós

Tutores: Diego Torrés Tendero. Mónica Romero Nieto

Curso 2020-2021. Convocatoria Septiembre 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSIÓN	16
6. CONCLUSIONES	22
7. BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN

El síndrome febril es la causa más frecuente de consulta en el viajero procedente del trópico, después de la diarrea, y la más importante. La malaria es la primera causa de fiebre en viajeros que provienen del África subsahariana, su reconocimiento precoz e inicio de tratamiento es importante por la potencial mortalidad que presenta. El objetivo del trabajo es diseñar un modelo predictivo de malaria y arboviriasis en pacientes que consultan por síndrome febril tras la vuelta de un viaje al trópico. Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo, donde se analizan pacientes derivados a la consulta de Enfermedades Importadas por síndrome febril tras un viaje al trópico. De los 291 pacientes analizados, 108 tenían malaria y 21 arboviriasis. Los pacientes tienen más riesgo de padecer malaria si provienen del África subsahariana (OR=45,85), son VFR (visiting friends and relatives) (OR=3,55), presentan cefalea (OR=10,62) o trombopenia (OR=16,47). En el caso de las arboviriasis, tenían más riesgo si proceden de América Latina (OR=5,07), presentan exantema (OR=5,10) o artromialgias (OR=14,5). Los pacientes con síndrome febril importado procedentes del África subsahariana, VFR, que presentan trombopenia y/o cefalea deberían recibir tratamiento antimalárico empírico si la confirmación de laboratorio no es posible o se va a demorar en el tiempo.

Palabras clave: Malaria, Arbovirus, fiebre, viajero

ABSTRACT

Fever is the main and most important cause of consultation in patients which have travelled to the tropics, after diarrhea. Malaria is the first etiology of fever in patients returning from Sub-saharan Africa. Doctors should recognise it promptly and start treatment, due to the mortality of cerebral malaria. The aim of the study is to design a predictive model of malaria and arboviriasis in patients with fever that return from tropical zones. We retrospectively investigate patients derived to the Imported Diseases Department for this reason. We include a total of 291 patients, 108 in the malaria group and 28 with arboviriasis. Patients have more risk of malaria if they come from sub-saharian Africa (OR=45,85), they are VFR (OR = 3,55), have headache (OR=10,62) or thrombopenia (OR=16,47). In the group of arboviriasis, patients have more risk if they come from America (OR=5,07), present with cutaneous rash (OR=5,10) or arthromyalgia (OR=14,5). Patients with imported febrile syndrome returning from Sub-saharan Africa, VFR, with thrombopenia and/or headache should receive an empiric treatment for malaria if the microbiological confirmation is not available or is delayed.

Keywords: Malaria, Arboviruses, fever, returning traveler

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en los viajeros procedentes de regiones tropicales y subtropicales después de la diarrea, afectando a un 10-20% de los mismos. La fiebre suele presentarse antes de dos semanas de la fecha de retorno pero, en alrededor del 10% de los casos lo hace después de seis meses, e incluso años después del regreso y puede estar relacionada con el viaje. Muchos de estos viajeros acuden a los servicios de urgencias hospitalarias en primera instancia, sobre todo cuando la enfermedad causal tiene un período de incubación corto y los síntomas se presentan de forma aguda antes o durante el viaje de vuelta. Además del especialista en Medicina Tropical o del viajero, los médicos a menudo se encuentran inseguros cuando se enfrentan a un síndrome febril importado por la falta de práctica y conocimientos adquiridos sobre enfermedades tropicales, el amplio diagnóstico diferencial y las numerosas pruebas complementarias que pueden ser utilizadas. Además, algunas enfermedades tropicales pueden ser graves y potencialmente mortales cuando no son diagnosticadas y tratadas correctamente a tiempo, tales como la malaria, la fiebre tifoidea o la leptospirosis. Si el paciente procede de áreas donde existe transmisión malárica debe suponerse que la fiebre es malaria mientras no se demuestre lo contrario(1).

La malaria es la primera causa de síndrome febril en viajeros procedentes del África subsahariana. *Plasmodium falciparum*, se distribuye a lo largo del trópico y es la causa de más del 75% de las infecciones por malaria en África (2). La malaria por *P. falciparum* puede producir cuadros de malaria grave que pueden llegar a ser mortales si no se diagnostican y tratan precozmente. Ésta, además, suele afectar a personas no inmunes, como es el caso de los viajeros. Existen estudios que describen un retraso de hasta 7 días en el diagnóstico y tratamiento de la malaria por *P. falciparum* (3). Es primordial incluir el paludismo en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con antecedentes de viajes o estancias en regiones tropicales donde esta enfermedad es endémica y que acude con fiebre, incluso aunque haya otro foco infeccioso claro (infección respiratoria, urinaria, gastrointestinal...) puesto que éstas y la malaria pueden coexistir. Por ello a cualquier viajero con fiebre procedente de un área endémica de malaria se le deben practicar pruebas para descartar esta enfermedad. Además del frotis de sangre periférica es muy recomendable realizar gota gruesa ya que aumenta la sensibilidad diagnóstica, y un test rápido de detección de antígenos de *Plasmodium* para disponer rápidamente del

resultado. Tan pronto como uno de los tests sea positivo e independientemente de la especie de *Plasmodium* el médico debe decidir si es necesaria la hospitalización y administrar el tratamiento antipalúdico más apropiado, dependiendo de la gravedad, de la especie y del grado de parasitemia, del origen de la infección, de las potenciales contraindicaciones y de las recomendaciones terapéuticas nacionales.

Un problema frecuente en muchos hospitales es que los resultados de las pruebas de malaria pueden demorarse bastante tiempo (incluso varios días) debido principalmente a la falta de microscopistas con suficiente experiencia durante la franja horaria de las guardias, los días festivos o la ausencia de test rápidos de detección de antígenos. En esta situación, debe administrarse tratamiento antimalárico empírico si la probabilidad de malaria es alta. Por todo ello, es preciso identificar variables clínicas, analíticas y epidemiológicas que sean predictoras de malaria en los pacientes con síndrome febril importado. En la literatura existen estudios que describen variables predictivas para malaria con valores de sensibilidad y especificidad que resultan dispares. La mayoría coinciden en que el proceder del África subsahariana, y tener fiebre, trombopenia y haber realizado una profilaxis inadecuada, se asocian de forma independiente con el riesgo de padecer malaria. Sin embargo, la población incluida difiere entre dichos estudios y ninguno de ellos se ha realizado en España, por lo que consideramos importante saber si estas variables predictivas se pueden aplicar tanto a la población de inmigrantes como de viajeros de nuestra área (4–6).

En cuanto a las arboviriasis, el dengue es la primera causa de síndrome febril en pacientes que acuden del Sudeste Asiático y América Latina. La manifestación más grave de esta enfermedad es el síndrome hemorrágico, aunque en España es poco frecuente puesto que nuestra población previamente no se ha infectado por otros serotipos. El tratamiento es únicamente de soporte, no obstante, es importante reconocerla especialmente dados los casos descritos de dengue autóctono(7). Por otro lado, desde 2015, a raíz de la epidemia de zika, ha aumentado el diagnóstico de esta enfermedad, dada la especial relevancia que tiene en embarazadas. La infección por virus del zika, durante o en los 6 meses previos al embarazo, puede provocar malformaciones fetales o en el posterior desarrollo del recién nacido, por lo que el diagnóstico de esta infección tiene consideraciones especiales (8).

No existe ningún estudio en el que se describan variables predictivas para el diagnóstico de síndrome febril por virus del dengue, zika y chikungunya.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es definir las variables clínicas, analíticas y epidemiológicas que puedan ser predictoras de malaria y arboviriasis en pacientes que acuden a consulta por síndrome febril tras la vuelta de un viaje a regiones tropicales/subtropicales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es retrospectivo. Se recogen los pacientes que han acudido a la Consulta de Enfermedades Importadas y Parasitología Clínica (CEIPC) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) entre los años 2000-2020 con síndrome febril tras haber realizado un viaje a regiones tropicales/subtropicales. Se tienen en cuenta tanto a los inmigrantes (nacidos en países tropicales pero que actualmente viven en España), a la población inmigrante que vive en España pero vuelve a su lugar de origen para visitar familiares y amigos (VFR (visitingfriends and relatives)) y a la población autóctona que viaja por otros motivos (turismo, cooperación, trabajo, visitas a familiares...). No se ha establecido un límite de tiempo desde la vuelta del viaje al desarrollo de los síntomas, los casos han sido analizados individualmente para excluir las posibles infecciones comunitarias en los pacientes en los que el viaje fue hace años. Se excluye a los pacientes asintomáticos derivados a la consulta para realizar exámenes de salud y los que consultan por síntomas que no incluyen la fiebre.

Las variables recogidas corresponden a las características del paciente (edad, sexo, lugar al que ha viajado y tipo de viaje, si son inmigrantes o no y el tiempo que llevan en España, si ha tomado correctamente profilaxis para malaria si estaba indicada), enfermedades previas (VIH, TBC,...), la clínica que presentaba en el momento de consulta (cefalea, artromialgias, exantema, diarrea, anemia, y si han precisado o no ingreso hospitalario), signos clínicos (hepatoesplenomegalia, adenopatías), analíticos (leucocitos [$3,8-11,5 \times 10^3/uL$], linfocitos [$1,3-4 \times 10^3/uL$], plaquetas [$150-450 \times 10^3/uL$], hemoglobina [$12-17g/dL$], lactato deshidrogenasa (LDH) [$125-250UI/L$], bilirrubina total

[0-1mg/dL], creatinina [0,5-1,5mg/dL], GOT/GPT [5-40UI/L], PCR [0-0,5mg/dL], Quick [70-100%]) y el diagnóstico final clínico y microbiológico.

Los datos se han obtenido a partir de la base de datos anonimizada de registro de pacientes de la Consulta de Enfermedades Importadas y Parasitología Clínica (CEIPC) del HGUA y de las historias clínicas digitalizadas (ORION y MIZAR) de los pacientes identificados. Se ha diseñado una base de datos Excel anonimizada, identificando a los pacientes por número de historia clínica, y con las variables mencionadas anteriormente. El protocolo para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante (PI2021-086 (ISABIAL 2021-0179)).

Se define como diagnóstico de arbovirosis tener síntomas compatibles y serología IgM, seroconversión o PCR positiva para virus de dengue, zika y chikungunya. Se define como diagnóstico de malaria la visualización en el frotis de sangre periférica de formas parasitarias de *Plasmodium* o positividad de los tests rápidos de detección de antígenos de *Plasmodium* o una Multiplex-PCR de *Plasmodium* positiva.

El análisis estadístico de los resultados se ha realizado con el programa IBM SPSS statistics versión 22 y XLSTAT 2021. Los pacientes se han distribuido en tres grupos, aquellos con diagnóstico de malaria, los que tienen diagnóstico de arbovirosis y los que tienen otros diagnósticos. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables continuas determinando el porcentaje para las variables categóricas, y calculando las medias y desviaciones estándar o medianas y rango de las variables cuantitativas, dependiendo si siguen una distribución normal. Por otro lado, se ha realizado un análisis estratificado de las variables clínicas, analíticas y epidemiológicas comparando los casos de malaria frente al resto de diagnósticos, por otra parte, comparando los casos de arbovirosis frente al resto de diagnósticos, y por último comparando los casos de malaria frente a los de arbovirosis. La comparación de variables categóricas se ha realizado mediante la prueba de Chi-cuadrado de Paerson o la prueba exacta de Fisher, cuando la frecuencia esperada de una celdilla fue < 5 . Se ha utilizado la T- student o la U de Mann-Whitney para la comparación de las variables cuantitativas, dependiendo si siguen o no una distribución normal, y las varianzas son o no homogéneas mediante la prueba de Barlett. Posteriormente, las variables que han resultado significativas en el análisis

estratificado ($p < 0,05$) se han incluido en un análisis multivariante mediante regresión logística con el método “paso a paso” (stepwise regression) para identificar las variables asociadas de manera independiente con el diagnóstico de malaria y otro análisis multivariante para identificar las variables asociadas de manera independiente con el diagnóstico de arboviriasis. En último lugar, se han estimado los índices de exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y cocientes de probabilidad) para las variables que han resultado significativas en el análisis final. Se entiende por sensibilidad la proporción de personas enfermas con resultado de un test positivo, o en nuestro caso, de la variable a estudio, y por especificidad la proporción de gente sin la enfermedad que no presentan la variable a estudio. Se define como valor predictivo positivo (VPP) la probabilidad de que una persona con un resultado positivo esté realmente enferma, y como valor predictivo negativo (VPN) la probabilidad de que

RV positiva	RV negativa	Utilidad
>10	<0,1	Altamente relevante
5-10	0,1-0,2	Buena
2-5	0,5-0,2	Regular
<2	>0,5	Mala

Figura 1. Rango de valores de razones de verosimilitud y su impacto en utilidad clínica

una persona con un resultado negativo no tenga la enfermedad. Se incluyen también los cocientes de probabilidad (CP) o razón de verosimilitud (RV) ya que éstos no están influidos por la prevalencia de la enfermedad. La RV positiva es el cociente entre la sensibilidad y los falsos positivos, y expresa cuánto aumenta la probabilidad de tener la enfermedad con un resultado positivo. La RV negativa, por el contrario, se

obtiene del cociente entre la especificidad y los falsos negativos, y expresa cuánto disminuye la probabilidad de tener la enfermedad ante un resultado negativo. Los rangos de valores de razón de verosimilitud y su impacto en cuanto a utilidad clínica se muestran en la **Figura 1** (9).

4. RESULTADOS

Entre los años 2000 y 2020, un total de 1672 pacientes fueron atendidos en las consultas de enfermedades importadas tras haber realizado un viaje. Entre todos ellos, en 398 pacientes el motivo de consulta fue síndrome febril. De los 107 excluidos, 7 fueron por haber realizado un viaje a un área

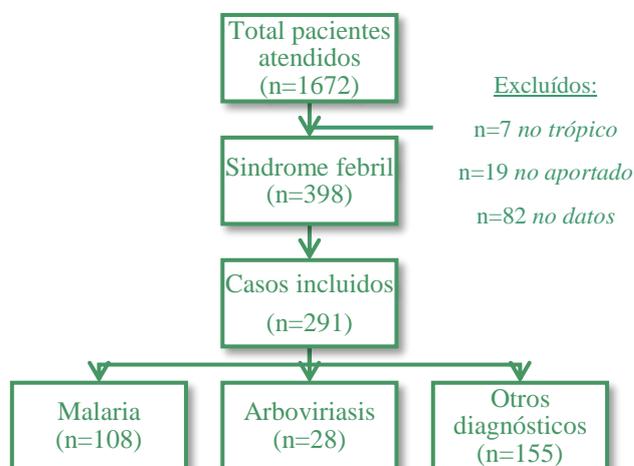


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes recogidos y finalmente incluidos en el estudio

fuera del trópico, 82 por no disponer de datos clínicos para su recogida y 18 por haber desarrollado fiebre tras varios años del regreso y el diagnóstico final no relacionarse con una enfermedad importada. En el análisis final se incluyeron un total de 291 pacientes, de los cuales 108 se diagnosticaron de malaria, 28 de arboviriasis y 155 de otros diagnósticos. La prevalencia de malaria en nuestra serie fue del 37,1%, y de arboviriasis del 9,6% (**Figura 2**).

De entre todos los pacientes atendidos, se observó una relación entre síndrome febril y lugar de procedencia. Existe más riesgo de desarrollar fiebre si se procede de un país del África subsahariana (OR= 3,38 (2,631-4,24)), respecto a Asia (OR=1,213 (0,777-1,893)) o América Latina (OR=0,346 (0,225-0,477)).

De los pacientes incluidos en nuestro estudio, los diagnósticos más frecuentes se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 1**). Las causas más frecuentes de síndrome febril en los pacientes del grupo que no presentaban malaria ni arboviriasis fueron en primer lugar las infecciones respiratorias, seguido de las enfermedades gastrointestinales y de infecciones del tracto urinario. Dentro del grupo de las malaras, fue más frecuente *Plasmodium falciparum* (n=95), seguido de *P.vivax* (n=9), *P.ovale* (n=2) y *P.malariae* (n=2). En dos casos no se pudo identificar la especie, y en dos casos se encontró infección por dos especies. En la distribución por continentes, las especies más frecuentemente encontradas en África subsahariana fueron *P.falciparum* (93%), *P.vivax* (3%), *P.ovale* (2%), *P.malariae* (2%). En América Latina predominó *P.falciparum* (66%) seguido de *P.vivax* (33%), y en Asia *P.vivax* (75%) seguido de *P.falciparum* (25%). La arboviriasis más frecuente fue el dengue (n=18, 63%), seguida del chikungunya (n=10, 34%), y en último lugar el zika (n=1, 3%).

Diagnóstico	Nº de casos
Malaria	108
Infección respiratoria viral	54
Dengue	18
Enfermedad tuberculosa	15
Diarrea del viajero	11
Infección tracto urinario	11
Chikungunya	10
Neumonía	8
Rickettsiosis	7
Leishmaniasis	6
Fiebre tifoidea	6
Esquistosomiasis aguda	5
Fiebre Q	5
Enfermedad sistémica	3
Enfermedad hematológica	3
Hepatitis aguda	3
Zika	1

Tabla 1. Diagnósticos más frecuentes en pacientes atendidos por síndrome febril tras viaje al trópico.

Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la **Tabla 2**. Existe heterogeneidad entre los grupos en cuanto al sexo, la edad, el tipo de paciente, el lugar de procedencia, si requirieron o no ingreso, el tiempo desde el regreso al inicio de la fiebre, el tiempo de fiebre hasta consultar en el hospital y si realizaron la quimioprofilaxis antipalúdica de forma correcta. Como se puede observar dentro del grupo de la malaria predominaban los varones, que eran más jóvenes, la mayoría eran inmigrantes VFR y procedían del África subsahariana. El 84% de éstos requirieron ingreso hospitalario. En el grupo de pacientes con arboviriasis, en cambio, la mayoría eran VFR y viajeros, y provenían sobre todo de América Latina. Los pacientes con otros diagnósticos provenían en su mayoría del África subsahariana, seguido de América Latina y de Asia. En los pacientes en los que estaba indicada la profilaxis antipalúdica, la mayoría la realizaron de forma incompleta o no la realizaron; siendo mayor en el grupo de malaria y arboviriasis. El tiempo desde que el paciente regresa a España hasta que se inician los síntomas fue más corto en el caso de arboviriasis, iniciándose en muchas ocasiones antes del viaje de regreso, y más largo para el grupo del resto de diagnósticos.

		Malaria	Arbovirus	Otros Diagnósticos	p-valor
Sexo ^[a]	♂	64 (59,3)	8 (28,6)	87 (56,1)	0,013
	♀	44 (40,7)	20 (71,4)	68 (43,9)	
Edad ^[b]		32,2 ± 14,6	39,4 ± 13,4	38,3 ± 12,9	0,001
Tipo de Paciente	VFR	64 (59,3)	12 (42,9)	40 (25,8)	0,000
	Inmigrante	16 (14,8)	1 (3,6)	46 (29,7)	
	Viajero	28 (25,9)	15 (53,6)	69 (44,5)	
Tiempo en España (días) ^[c]		108 ± 118	88,7 ± 80,8	94,3 ± 105,9	0,273
Tiempo inicio síntomas (días)		46 ± 248	0,5 ± 19	356 ± 821	0,000
Tiempo hasta consulta (días)		7,6 ± 15,9	5,1 ± 3,6	20,4 ± 39,4	0,001
Continente	África subsahariana	100 (92,6)	2 (7,1)	70 (45,2)	0,000
	Magreb	1 (0,9)	0	16 (5,5)	
	Latinoamérica	3 (2,8)	21 (75)	69 (23,7)	
	Asia	4 (3,7)	5 (17,9)	34 (11,7)	
VIH		10 (9,3)	0	15 (9,7)	0,232
Ingreso		91 (84,3)	8 (28,6)	77 (49,7)	0,000
Quimioprofilaxis incompleta ^[d]		86/92 (94)	13/14 (93)	50/76 (65)	0,000

^[a] Número de personas (porcentaje respecto al grupo, entre paréntesis)

^[b] Expresado como media y desviación típica

^[c] En el caso de pacientes inmigrantes

^[d] Se expresa sobre el total de pacientes en los que estaba indicada.

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

En la **Tabla 3** se recogen las variables clínicas y analíticas, así como el análisis por grupos, siendo el grupo A los pacientes con malaria frente a aquellos con arbovirosis, el grupo B los pacientes con malaria frente al resto de diagnósticos, y el grupo C los pacientes con arbovirosis frente al resto de diagnósticos.

	Malaria	Arbovirus	Resto diagnósticos	p-valor (A; Malaria vs arbovirus)	p-valor (B; Malaria vs resto)	p-valor (C; arbovirus vs resto)
Cefalea	55 (51)	16 (57)	47 (30)	0,557	0,001	0,006
Exantema	1 (0,9)	15 (53)	17 (11)	0,000	0,002	0,000
Artromialgias	36 (33)	26 (93)	52 (33)	0,000	0,97	0,000
Diarrea	19 (17)	8 (28)	42 (27)	0,194	0,07	0,872
Hepatomegalia	21 (19,6)	1 (3,6)	13 (8,4)	0,04	0,008	0,378
Esplenomegalia	20 (18,7)	0	8 (5,2)	0,01	0,001	0,219
Adenopatías	8 (7,5)	3 (11,5)	23 (14,8)	0,45	0,074	0,657
Leucocitos	6047,8 ± 3283	5206,4 ± 3406	7524,8 ± 4586	0,234	0,004	0,012
Linfocitos	1519,5 ± 1605,8	1766,5 ± 2100	1843 ± 1529	0,504	0,116	0,82
Plaquetas (x10 ³)	104 ± 63,6	202,8 ± 95,2	230,4 ± 107,7	0,000	0,000	0,206
Hemoglobina	12,1 (3,9-17,6)	14,1 (11,5-16,5)	13 (6,2-18,2)	0,000	0,001	0,017
GOT	35 (3-283)	29 (13-279)	26 (8-1011)	0,392	0,002	0,324
GPT	32 (7-396)	26,5 (10-356)	24 (5-622)	0,774	0,013	0,258
Bilirrubina [‡]	1,1 (0,2-21,5)	0,42 (0-2,3)	0,49 (0-12)	0,000	0,000	0,337
LDH [‡]	449 ± 276	289 ± 143	339 ± 229	0,016	0,011	0,527
Cr	0,86 (0,3-10,1)	0,72 (0,4-1,3)	0,84 (0,3-4,3)	0,052	0,543	0,048
PCR [‡]	9,6 ± 7,2	2,2 ± 4,4	6,3 ± 9,3	0,000	0,000	0,006
Quick [‡]	83 (50-100)	100 (81-100)	88.5 (24-100)	0,000	0,037	0,005
APTT [‡]	1,01 ± 0,33	0,95 ± 0,12	1,47 ± 3,55	0,47	0,335	0,574

[‡]Para estas variables existen datos perdidos en cada uno de los grupos.

Tabla 3 Características clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio.

Respecto al grupo A, los pacientes con malaria presentaron más hepatoesplenomegalia y menos artromialgias y exantemas mucocutáneos respecto a los pacientes con arbovirosis de forma estadísticamente significativa. Además, los pacientes con malaria presentaron más trombopenia, anemia, hiperbilirrubinemia, aumento de LDH, PCR y alteración del Quick respecto a aquellos con arbovirosis. Cuando se comparan dichos pacientes respecto al resto de diagnósticos (grupo B), se puede observar como las variables analíticas anteriores continúan manteniendo significancia estadística y como los pacientes con malaria tienen cifras más bajas de leucocitos y menor tendencia a la hipertransaminasemia respecto al resto de diagnósticos. En este caso, los pacientes

con malaria presentaron más cefalea y hepatoesplenomegalia, menos exantemas, menos diarrea que el grupo del resto de diagnósticos y no hubo diferencias en cuanto a la presencia de artromialgias. En cuanto al grupo C, se puede ver como los pacientes con arboviriasis presentaban más cefalea, exantemas y artromialgias de forma estadísticamente significativa respecto al resto de diagnósticos. Además, presentaban menor tendencia a la leucocitosis, a la anemia, a la insuficiencia renal, a la elevación de PCR y a la coagulopatía que el resto. En la **Tabla 4** se recogen la estimación de riesgo (Odds ratios) de cada variable para cada grupo y la significación estadística.

	Grupo A (Malaria vs Arbovirus)	Grupo B (Malaria vs resto)	Grupo C (Arbovirus vs resto)
VFR	3,3 (1,4-7,8)	2,23 (1,3-3,8)	0,67 (0,3-1,51)
África subsahariana	187,6 (36,7-956,9)	11,6 (5,05-26,5)	0,07 (0,01-0,27)
América Latina	0,01 (0,002-0,04)	0,07 (0,02-0,24)	7,57 (3-19)
Asia	0,17 (0,04-0,71)	0,2 (0,07-0,6)	1,13 (0,39-3,25)
Diarrea	0,53 (0,2-1,4)	0,57 (0,31-1,06)	1,07 (0,44-2,62)
Cefalea	0,78 (0,33-1,8)	2,3 (1,4-3,9)	3,07 (1,35-6,9)
Exantema	0,008 (0,001-0,066)	0,07 (0,01-0,57)	9,37 (3,8-22,9)
Artromialgias	0,038 (0,009-0,171)	0,9 (0,6-1,7)	25,7 (5,8-112,7)
Hepatomegalia	6,6 (0,8-51,3)	3,67 (1,27-5,6)	0,4 (0,05-3,2)
Esplenomegalia	-	4,22 (1,8-9,9)	-
Adenopatías	0,62 (0,15-2,54)	0,47 (0,2-1,1)	0,75 (0,2-2,7)

Tabla 4. Estimación de riesgo (odds ratio) para cada grupo con IC 95%

Por otro lado, se ha realizado un análisis univariante dentro de cada uno de los grupos. Así, para el grupo de pacientes con malaria (**Tabla 5**), las variables que se asociaron con un mayor riesgo de forma estadísticamente significativas fueron: ser VFR, provenir del África subsahariana, no haber realizado una quimioprofilaxis correcta y adecuada, tener hepatoesplenomegalia, cefalea, trombopenia, anemia, linfopenia, hiperbilirrubinemia, cifras mayores de LDH y PCR elevada. Los pacientes con arboviriasis (**Tabla 6**) tienen más riesgo si son mujeres, han viajado a América Latina o tienen exantema o artromialgias.

	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Sexo (♂)	1,35	0,83-2,18	0,224
África subsahariana	15,57	6,87-35,33	0,000
VFR	3,67	2,22-6,04	0,000
Exantema	0,04	0,006-0,33	0,000
Artromialgias	0,67	0,41-1,10	0,117
Cefalea	1,97	1,22-3,21	0,006
Diarrea	0,57	0,31-1,03	0,059
Hepatomegalia	2,95	1,43-6,08	0,003
Esplenomegalia	5,03	2,13-11,87	0,000
Adenopatías	0,5	0,21-1,12	0,085
Quimioprofilaxis inadecuada	6,14	2,39-15,76	0,000
Leucocitos <5000	1,52	0,94-2,48	0,089
Linfocitos<1000	1,95	1,16-3,29	0,012
Plaquetas <150000	15,73	8,6-28,75	0,000
Hemoglobina <12	3	1,8-5	0,000
LDH ≥250	3,59	1,67-7,67	0,001
Bilirrubina >1	2,9	1,77-4,75	0,000
GOT >50	1,37	0,8-2,3	0,248
GPT >50	1,39	0,8-2,4	0,224
Quick <70	1,52	0,61-3,78	0,483
PCR>10	2,8	1,6-5,01	0,000

Tabla 5. Análisis univariante de pacientes con malaria frente a aquellos que no presentaron malaria

	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Sexo (♂)	0,29	0,13-0,7	0,004
América Latina	13,78	5,5-34,31	0,000
VFR	1,15	0,52-2,52	0,73
Exantema	15,7	6,5-37,9	0,000
Artromialgias	25,85	5,9-111,41	0,000
Cefalea	2,1	0,96-4,6	0,06
Diarrea	1,32	0,56-3,16	0,53
Hepatomegalia	0,25	0,03-1,89	0,146
Adenopatías	0,97	0,27-3,4	0,959
Leucocitos <5000	2	0,92-4,39	0,07
Plaquetas <150000	0,55	0,24-1,25	0,15
Hemoglobina <12	0,15	0,03-0,63	0,003
LDH ≥250	1,4	0,47-2,67	0,79
Bilirrubina >1	0,44	0,18-1,07	0,066
GOT >50	0,96	0,39-2,35	0,92
GPT >50	1,12	0,47-2,67	0,79
Linfocitos<1000	1,32	0,59-2,95	0,49
Quick<70	1,14	1,08-1,21	0,132
PCR>10	0,096	0,01-0,72	0,005

Tabla 6. Análisis univariante de pacientes con arbovirosis frente aquellos que no presentaron arbovirosis.

Además, se ha realizado el análisis multivariante mediante el método de regresión logística para las variables que han resultado estadísticamente significativas en el análisis anterior. Para el caso de la malaria, como se puede apreciar en la **Tabla 7** se mantienen con significancia estadística: provenir del África subsahariana, ser VFR, tener cefalea y presentar trombopenia. En el caso de las arboviriasis (**Tabla 8**), el riesgo es mayor para los pacientes que proceden de América Latina, tienen exantema y artromialgias de forma estadísticamente significativa.

	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
África subsahariana	45,85	9,45-222,49	0,000
VFR	3,55	1,21-10,46	0,021
Cefalea	10,62	3,20-35,28	0,000
Trombopenia	16,47	5,46-49,7	0,000

Tabla 7. Análisis multivariante del grupo de pacientes con malaria

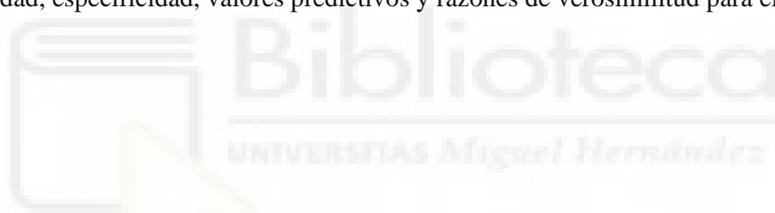
	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
América Latina	5,07	1,73-14,92	0,003
Exantema	5,10	1,72-17,02	0,004
Artromialgias	14,50	3,05-68,80	0,001

Tabla 8. Análisis multivariante del grupo de pacientes con arboviriasis

En último lugar, se ha realizado un análisis de sensibilidad y especificidad, valores predictivos (VP) y cocientes de probabilidad o razón de verosimilitud (RV), con los intervalos de confianza al 95%, para las variables individuales así como para la combinación de ellas. En la **Tabla 9**, vemos como en el caso de la malaria las razones de verosimilitud negativas son las que tienen más significación en el caso de las variables individuales. Cuando se introducen las variables combinadas, se pierde sensibilidad a costa de aumentar la especificidad y aumentan también las razones de verosimilitud positivos. En la **Tabla 10** se muestran los resultados para pacientes con arboviriasis, en este caso, la combinación de proceder de América y tener artromialgias es la que ofrece mayor cociente de verosimilitud positivo.

	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	RVP (IC 95%)	RVN (IC 95%)
África	93,5 (86,9-97)	51,9 (44,7-59)	53,4 (46,3-60,6)	93,1 (88,2-98)	1,95 (1,66-2,28)	0,13 (0,06-0,26)
VFR	59,3 (49,8-68)	71,6 (64,6-77,6)	55,2 (46,1-64,2)	74,9 (68,4-81,3)	1,52 (1,23-1,89)	0,42 (0,26-0,68)
Cefalea	50,9 (41,6-60,2)	65,6 (58,4-72,1)	46,6 (37,6-55,6)	69,4 (62,5-76,2)	1,48 (1,13-1,94)	0,75 (0,60-0,93)
Trombopenia	82,4 (74-88,5)	76 (69,2-81,6)	66,9 (58,9-74,9)	88 (82,9-93)	3,43 (2,61-4,49)	0,23 (0,15-0,35)
África + VFR	56,5 (47,1-65,4)	89,1 (83,6-92,9)	75,3 (65,9-84,7)	77,6 (72-83,3)	5,17 (3,3-8,07)	0,49 (0,39-0,61)
VFR + Trombopenia	51,9 (42,5-61)	90,7 (85,5-94,2)	76,7 (67-86,4)	76,1 (70,5-81,8)	5,58 (3,43-9,09)	0,53 (0,43-0,65)
África + Trombopenia	75,9 (67-83)	90,2 (84,9-93,7)	82 (74,5-89,5)	86,4 (81,5-91,3)	7,72 (4,92-12,12)	0,27 (0,19-0,38)
Cefalea + Trombopenia	41,7 (32,8-51,1)	91,8 (86,8-95)	75 (64-86)	72,7 (67-78,5)	5,08 (2,98-8,67)	0,64 (0,54-0,75)
África + VFR + Trombopenia	49,1 (39,8-58,4)	96,7 (92,8-98,6)	89,8 (82,1-97,5)	76,3 (70,8-81,8)	14,97 (6,66-33,65)	0,53 (0,44-0,64)
África + VFR + Cefalea + Trombopenia	25,9 (18,6-35)	98,9 (95,8-99,9)	93,3 (84,4-100)	69,3 (63,8-74,9)	23,72 (5,76-97,62)	0,75 (0,67-0,84)

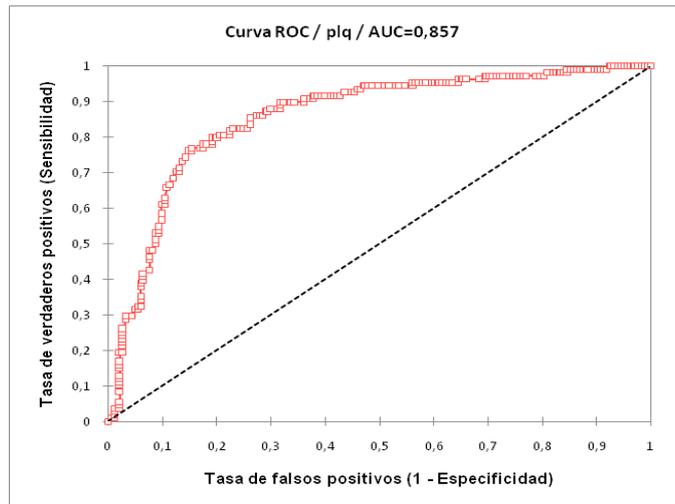
Tabla 9. Análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para el grupo de pacientes con malaria



	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	RVP (IC 95%)	RVN (IC 95%)
América Latina	75 (56,3-87,5)	82,1 (77-86,3)	30,9 (19,9-41,9)	96,9 (94,6-99,1)	4,2 (2,99-5,87)	0,30 (0,16-0,58)
Exantema	53,6 (35,8-70,4)	93,2 (89,4-95,7)	45,5 (28,5-62,4)	95 (92,3-97,6)	7,83 (4,46-13,76)	0,49 (0,33-0,74)
Artromialgias	92,9 (76-99)	66,5 (60,6-72)	22,8 (15,1-30,5)	98,9 (97,3-100)	2,78 (2,27-3,39)	0,11 (0,03-0,41)
América + Exantema	39,3 (23,6-57,6)	96,6 (93,5-98,3)	55 (33,2-76,8)	93,7 (90,8-96,6)	11,48 (5,2-25,29)	0,67 (0,47-0,85)
América + Artromialgias	40 (26,4-55,4)	98,4 (95,8-99,5)	80 (62,5-97,5)	91,1 (87,8-94,5)	25,1 (8,84-71,27)	0,61 (0,47-0,77)
Exantema + Artromialgias	50 (32,7-67,3)	96,6 (93,5-98,3)	60,9 (40,9-80,8)	94,8 (92-97,4)	14,61 (6,96-30,66)	0,52 (0,36-0,75)
América + Exantema + Artromialgias	39,3 (23,6-57,6)	98 (95,5-99,3)	68,7 (46-91,5)	93,8 (91-96,7)	20,66 (7,74-55,21)	0,62 (0,46-0,83)

Tabla 10. Análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para el grupo de pacientes con arbovirosis.

Se ha realizado la curva ROC para la única variable que ha resultado cuantitativa, que es la trombopenia, en el grupo de pacientes con malaria. La cifra de plaquetas de $128.000 \times 10^3/uL$ supone el punto de corte con la sensibilidad y especificidad conjunta más alta para el diagnóstico de malaria, siendo la sensibilidad de 0,769 y la especificidad de 0,847 y su área bajo la



curva 0,857 (IC 95% 0,811-0,902). Esto sugiere un 86% de probabilidad de distinguir correctamente un paciente con malaria de uno sin malaria basándonos únicamente en la trombopenia.

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra resultados concordantes a los descritos en la revisión de la literatura realizada. La malaria es la primera causa de fiebre en pacientes procedentes del África subsahariana, y el *Plasmodium falciparum* el agente etiológico más frecuente. Las causas de fiebre en pacientes no diagnosticados de malaria ni arboviriasis son similares a las series de otros trabajos (10). En nuestro estudio las causas más frecuentes de síndrome febril fueron las infecciones respiratorias, seguidas de la diarrea y las infecciones del tracto urinario. Sin embargo, Casalino et al.(4) describen una mayor prevalencia de diarrea, seguida de infecciones del tracto urinario e infecciones respiratorias. Estas variaciones probablemente se deban a las diferencias en las zonas de procedencia geográfica de los pacientes. La profilaxis antipalúdica incorrecta o incompleta es constante a lo largo de los trabajos y supone un factor de riesgo para el desarrollo de malaria. En el grupo de Casalino et al. (4) solamente el 17,8% de la población completó de forma correcta la profilaxis antipalúdica, lo que concuerda con nuestra serie de pacientes donde únicamente el 18% del total la ha realizado correctamente.

Los estudios publicados en la literatura que han intentado diseñar un modelo predictivo para el diagnóstico de malaria en zonas no endémicas se recogen en la **Tabla II**. La prevalencia de malaria en cada grupo es variable, siendo nuestro trabajo uno de los que más prevalencia presenta (37%). Los resultados de estos estudios son difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de la población que recogen. Por ejemplo, el grupo de Casalino et al. (4) recoge pacientes a los que se les ha realizado una prueba de malaria, tanto por fiebre como por examen de salud, incluyendo por tanto pacientes que pueden estar asintomáticos. Además, las variables escogidas en ocasiones son subjetivas como dolor abdominal, sudoración, mala situación global de salud... o difícilmente reproducibles como puede ser objetivar la esplenomegalia. En un estudio (11) se observa que el hallazgo de hipocolesterolemia se asocia más frecuentemente con malaria que los que no la presentan, no obstante, esta determinación sólo se ha registrado en menos de la mitad de pacientes de cada grupo, y en la mayoría de los hospitales la medición del colesterol no es considerada un parámetro para realizar en los laboratorios de urgencias. Los estudios de sensibilidad y especificidad muestran resultados similares. La ventaja de utilizar cocientes de probabilidad es que éstos no se muestran influidos por la prevalencia de la enfermedad. En nuestro trabajo, en el caso de la malaria, las razones de verosimilitud aumentan cuando las variables se combinan entre sí, de forma que es hasta 23 veces más probable encontrar malaria en un paciente VFR, procedente de África subsahariana, y que presente cefalea y trombopenia. En el caso de las arboviriasis, es hasta 25 veces más frecuente encontrarla en un paciente con artromialgias y procedente de América Latina. La razón de verosimilitud aumenta cuando dejamos fuera la variable exantema, debido a que de los 16 pacientes que se incluyeron en esta categoría, 5 presentaron enfermedades exantemáticas diferentes a la arboviriasis, tales como rubeola, parvovirus B19, fiebre botonosa y varicela. El trabajo de Casalino (4) incluye curvas ROC para el diagnóstico de malaria según un modelo que incluye las variables clínicas y analíticas que han resultado significativas en el análisis univariante. Concluyen que no tienen suficiente sensibilidad o especificidad para el diagnóstico de malaria.

El estudio de Bottieau (12) es el único que hace un análisis de riesgo para los pacientes con dengue, comparándolo frente a otras causas de fiebre, excluyendo la malaria. En ese caso, existe más probabilidad de tener la enfermedad si se proviene de América Latina (LR=29), Pacífico/Sur Asia (LR=3,3), se tiene leucopenia (LR=3,3), exantema (LR=2,8) o trombocitopenia (LR=2). En nuestro caso se comparte la variable de América Latina y

tener exantema, aunque probablemente el pequeño tamaño muestral limita la valoración. En otro estudio (13) se obtienen unos resultados similares, en este caso se analizan pacientes que acuden a la consulta por cualquier síntoma tras volver de un viaje, en la mayoría de los casos fiebre, y se comparan pacientes con dengue confirmado frente a aquellos con clínica similar a dengue, excluyendo la malaria. Los primeros presentaban más fiebre, rash y leucopenia, frente al resto de diagnósticos. La mayoría de estos pacientes proceden de Asia, a diferencia de nuestro trabajo, donde predominan los viajes a América Latina debido a la mayor inmigración, probablemente por motivos de idioma o culturales. Ambos trabajos, excluyen la malaria a la hora de realizar el análisis comparativo, que aunque es más riguroso, es menos extrapolable a la práctica clínica habitual.

Un aspecto para discutir sería la variabilidad en cuanto al tiempo de desarrollo de la fiebre desde que el paciente regresa a España. En algunos trabajos se limita a 3 meses(6) y en otros a 6 meses(10). En un estudio(12) se incluyen pacientes que desarrollan la fiebre al año del regreso y se realiza un análisis estratificado. Se observa que cuando la fiebre se desarrolla en el primer mes tras el regreso, la causa más frecuente es malaria por *P.falciparum*, sin embargo a partir del segundo y tercer mes los porcentajes se empiezan a igualar, y a partir del cuarto es más frecuente la infección por especies *no falciparum*. Es sabido que la infección por *P.vivax* y *P.ovale* puede ocasionar fiebre a largo plazo por la activación de hipnozoitos hepáticos y la liberación de merozoitos al torrente, que sólo se detectaría realizando una determinación durante el pico febril. Por este motivo, acotar el tiempo de desarrollo de la fiebre podría infraestimar la prevalencia de malaria. Su trabajo concluye que debido a que los resultados son similares tanto si la fiebre se desarrolla pronto (primer mes tras el viaje) como más tarde (hasta el año). En caso de que un paciente presente trombopenia, esplenomegalia o hiperbilirrubinemia se debe insistir en el diagnóstico de malaria, independientemente del tiempo del viaje, y repetir el estudio si inicialmente fuera negativo.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo de hasta 20 años, por lo que algunos datos no se han podido recoger al no disponer de las historias informatizadas y algunos pacientes se han excluido al no haber una confirmación microbiológica por no disponer de las técnicas de diagnóstico actuales. Además, el número de datos incluidos a lo largo del año 2020 ha sido menor

debido a las restricciones de viajes por la situación de pandemia por COVID-19. En segundo lugar, el tamaño muestral para arboviriasis es bajo y probablemente haya influido a la hora de mostrar asociación con alguna variable. Asimismo, el aumento en la prevalencia de las arboviriasis en los últimos años ha obligado a la implantación de técnicas diagnósticas más rápidas y a su accesibilidad, por lo que es probable que algunos casos hayan quedado fuera al no disponer de confirmación microbiológica. En tercer lugar, aunque la población incluida es joven, el número de niños es escaso como para extrapolar los resultados, especialmente cuando está descrito que en estos casos una forma de presentación frecuente es la gastrointestinal, con síntomas como dolor abdominal y vómitos, variables que no han sido no estudiadas por nosotros.

Consideramos que también tiene una serie de ventajas. Es el primero realizado en este país. Además, los resultados permiten crear un modelo predictivo que nos permita realizar una mayor aproximación diagnóstica y tener más seguridad en la toma de decisiones sobre el inicio de un tratamiento empírico en centros donde no hay microbiólogo de guardia o no haya medios para el diagnóstico correcto.



	Tipo estudio	Población	Análisis multivariante		Resultados
Ansart et al. Francia. 2010 (6)	Casos y controles prospectivo (n = 272; 54 casos malaria)	Síndrome febril y viaje en los últimos 3 meses.	África (OR=11,9) Dolor abdominal (OR=14,1) Vómitos (OR=19,4) Mialgias (OR=6,3)	Profilaxis inadecuada (OR=10,1) Plaquetas <150000 (OR=25,2)	Trombocitopenia más sensibilidad (98,1%). * Ninguna característica clínica o biológica tiene buena S o E para predecir malaria.
D'acremont et al. Suiza. 2002 (5)	Casos y controles prospectivo (n=336; 97 casos malaria)	Pacientes con fiebre o malestar a los que se les ha realizado test de malaria	Profilaxis inadecuada (OR=4,65) Sudoración (OR=2,13) Ausencia dolor abdominal (OR=4,05) T ^a > 38°C (OR=3,45) Esplenomegalia (OR=7,71)	Mala situación salud (OR=4,41) Hemoglobina <12 (OR=6,92) Leucocitos <10000 (OR=19,1) Plaquetas < 150000 (OR=12,4) Eosinofilia <5% (OR=4,68)	CP+ mejor para esplenomegalia (13,6) y trombopenia (11). Probabilidad post-test 85% esplenomegalia, 82% trombopenia, 98% combinación. (Tratar si >80%).
Casalino et al. Francia. 2002. (4)	Estudio prospectivo (n=783; 145 casos malaria)	Pacientes a los que se les realiza test de malaria.	África subsahariana (OR=7,7) T ^a ≥38,5°C (OR=6,2) Escalofríos (OR=3) Plaquetas <130000 (OR=16,5)	Bilirrubina ≥1,05 (OR=21,5)	Las curvas ROC de las variables solas o combinadas no tienen la suficiente sensibilidad o especificidad para permitir el diagnóstico de malaria.
Svenson et al. Canadá. 1995. (14)	Casos y controles (n=314; 174 casos malaria)	Síndrome febril y viaje a área endémica.	Duración síntomas <7 días T ^a >38°C Patrón fiebre terciano	Estado semi-inmune Esplenomegalia	Ninguna variable se puede usar para realizar predicciones por la baja sensibilidad
Doherty et al. Reino Unido. 1995. (10)	Observacional prospectivo (N=195; 82 casos malaria)	Síndrome febril que ingresa en el hospital tras volver del trópico en los últimos 6 meses	Análisis bivariante frente a infección viral (resultados significativos): Anemia, trombopenia, bilirrubina elevada		Plaquetas <150000 + Bilirrubina >18UI/L -> S 75%, E 98%, VPP 95%.

Kutsuna et al. Japón. 2014. (15)	Observacional retrospectivo (N=202; (86 malaria, 85 Dengue, 31 Fiebre tifoidea)	Fiebre en viajeros que fueron diagnosticados de malaria, dengue o fiebre tifoidea.		Volver de África = S 72%, E 99% para malaria Lugar distinto a África + PCR <10 = S 76%, E 98% para Dengue Lugar distinto a África + PCR >10 = S 96%, E 75% para fiebre tifoidea Lugar distinto a África + PCR >10 + proceder sudeste asiático + trombopenia = S 51%, E 99% para fiebre tifoidea	
Bottieu et al. Bélgica. 2007 (12)	Observacional prospectivo (n=2071 – casos de fiebre; malaria n=553)	Viajeros a regiones tropical o subtropical con fiebre hasta un año tras la vuelta.	Plaquetas <150000 (OR=15,8) LDH ≥700 (OR=2,4) ALT ≥70 (OR=0,5) Bilirrubina ≥ 1,3 (OR=6,9) Cefalea (OR=4,1) Esplenomegalia (OR=4,1)	África subsahariana (OR=20,2) VFR (OR=1,8) Quimioprofilaxis incorrecta (OR=3,5) Vómitos (OR=2,6) Síntomas no localizables (OR=7,3)	*Síntomas y CP similares para el grupo de fiebre de inicio reciente y tardío. *CP más alto para trombopenia (5,8), hiperbilirrubinemia (5,2), esplenomegalia (5,1), síntoma no localizable (4,5)



Tabla 11. Aspectos más importantes de los diferentes trabajos publicados sobre variables predictoras de malaria y arboviriasis.

6. CONCLUSIONES

Las variables proceder del África subsahariana, ser VFR, tener cefalea y trombopenia; se asocian de forma independiente con malaria. Los pacientes con síndrome febril importado procedentes del África subsahariana, VFR, que presentan trombopenia y/o cefalea deberían recibir tratamiento antimalárico empírico si la confirmación de laboratorio no es posible o se va a demorar en el tiempo.

Los viajeros con síndrome febril que proceden de América Latina y tienen artromialgias tienen una probabilidad muy alta de tener arboviriasis.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aparicio Azcárraga P, Torrús Tendero D, Treviño Maruri B, Zubero Sulibarria, Z. Guías Clínicas SEIMC: Guía de aproximación al viajero con fiebre al regreso del trópico, 2006.
2. Bell D, Lalloo D. Malaria. In: Beeching N, Gill G, editors. Tropical Medicine. 7th ed. Oxford: WILEY Blackwell; 2014. p. 53–69.
3. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: Prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(1):142–9.
4. Casalino E, le Bras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(14):1625–30.
5. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pécoud 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. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002;66(5):481–6.

6. Ansart S, Perez L, Thellier M, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers seen as outpatients. *Journal of Travel Medicine*. 2010;17(2):124–9.
7. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad C y B Social G España. EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO Dengue autóctono en España 2ª actualización Resumen de la situación y conclusiones. 2019; Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR_Dengue_autoctono_mayo2019.pdf
8. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection — After the Pandemic. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(15):1444–57.
9. Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: A powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decisionmaking. *Annals of Emergency Medicine*. 1999;33(5):575–80.
10. Doherty JF, Grant AD, Bryceson ADM. Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *Qjm*. 1995;88(4):277–81.
11. 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. *Journal of Travel Medicine*. 2002;9(3):117–21.
12. Bottieau E, Clerinx J, van den Enden E, van Esbroeck M, Colebunders R, van Gompel A, et al. Fever after a stay in the tropics: Diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine*. 2007;86(1):18–25.
13. Sung V, O'Brien DP, Matchett E, Brown G v., Torresi J. Dengue fever in travelers returning from Southeast Asia. *Journal of Travel Medicine*. 2003;10(4):208–13.

14. Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1995;53(5):518–21.
15. Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2015;21(4):272–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2014.12.004>

