



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PALUDISMO IMPORTADO. ESTUDIO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO EN ALICANTE

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Álvaro Guillemín Ballesta

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Diego Torrús Tendero, Fernando Jorge Bornay Llinares

RESUMEN

El paludismo es una de las enfermedades parasitarias más prevalentes en el mundo, y la responsable del mayor número de muertes, principalmente en niños de África subsahariana. Aunque España ya no es considerada zona endémica cuenta con más de 400 casos anuales de paludismo importado, y parece que la tendencia es ascendente en los últimos años. El objetivo de este estudio es realizar un análisis epidemiológico y clínico de los pacientes con diagnóstico de paludismo importado en el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 1995 y 2017. Se diagnosticaron 147 casos de paludismo, siendo el 27,9% de ellos viajeros, el 25,9% inmigrantes y el 46,3% VFR (del inglés, *visiting friends and relatives*). El 92,6 % de los casos procedían de África subsahariana, especialmente de Guinea Ecuatorial. La especie con mayor número de casos fue *P. falciparum* con 116 pacientes. De todos los casos diagnosticados solo 8 refirieron una correcta quimioprofilaxis. Un total de 71 pacientes (48,3%) indicaron episodios previos de paludismo. La fiebre fue el síntoma por el que más se acudía a consulta (95,2%), seguido de los escalofríos (68,7%) y la cefalea (50,3%). La gota gruesa se realizó a todos los pacientes, siendo diagnosticados de esta manera 126 (85,7%). La trombopenia (plaquetas < 150.000 mm³), la hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 1 mg/dl) y la leucopenia (leucocitos < 4.000/mm³) son más frecuentes en los viajeros y VFR que en los inmigrantes. Tras el tratamiento se curaron el 96,6% de los pacientes y un paciente (0,7%) sufrió una recaída, que remitió tras una segunda tanda de tratamiento. La mortalidad fue del 2,7% (4 pacientes).

INDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Sintomatología	4
1.2 Diagnóstico	5
1.3 Tratamiento	7
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo general	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
3.1 Población de estudio	10
3.2 Diseño del estudio	10
3.3 Recogida de datos	11
3.3.1 Fuentes de información	11
3.3.2 Variables de estudio	11
3.4 Análisis de los resultados	15
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN	25
6. CONCLUSIONES	29
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUCCIÓN

El paludismo, también conocido como malaria, es una enfermedad parasitaria causada por protozoos del género *Plasmodium*. Este protozoo es inoculado a los humanos a través de la picadura de un vector, en este caso la hembra del género *Anopheles*¹.

Tradicionalmente se hablaba de cuatro especies de *Plasmodium* causantes de la enfermedad en humanos, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, pero recientemente se ha añadido otra especie causante de malaria, el *P. knowlesi*. Esta especie se conocía como causante de malaria en simios, principalmente en el sudeste asiático. En los últimos años se ha descubierto que también afecta a humanos, transmitiéndose a éstos desde los monos, en lo que se conoce como malaria zoonótica^{2,3}. Otro caso de este tipo de transmisión de malaria se conoce desde el año 2017 en Brasil, cuya especie implicada es el *Plasmodium simium*⁴. De todas las especies, la más frecuente, sobre todo en África subsahariana es el *P. falciparum*, responsable también de la forma más grave de la enfermedad. Aunque la transmisión vectorial es la vía principal, se encuentran otras posibles vías de transmisión como la vía vertical, las transfusiones sanguíneas, el trasplante de órganos y el intercambio de jeringuillas en usuarios de drogas por vía parenteral⁵.

La distribución geográfica de la enfermedad es bastante extensa. Sucede en más de 100 países y se estima que la mitad de la población mundial está en riesgo. Es típica en regiones cálidas como los países tropicales y subtropicales, ya que en estos climas se favorece tanto el desarrollo del vector, como el del parásito dentro de éste. Según datos de la OMS, en 2016 se estimaron 216 millones de casos en todo el mundo, siendo la mayoría registrados en la Región de África (90%) seguidos de Asia Sudoriental (7%) (Figura 1)⁶. Las regiones más afectadas coinciden con aquellas con un bajo Índice de Desarrollo Humano (IDH) tal y como se muestra en la Figura 2. Como dato positivo, la OMS publicó que la tasa de incidencia disminuyó en un 18% a nivel mundial entre 2010 y 2016^{5,7}.

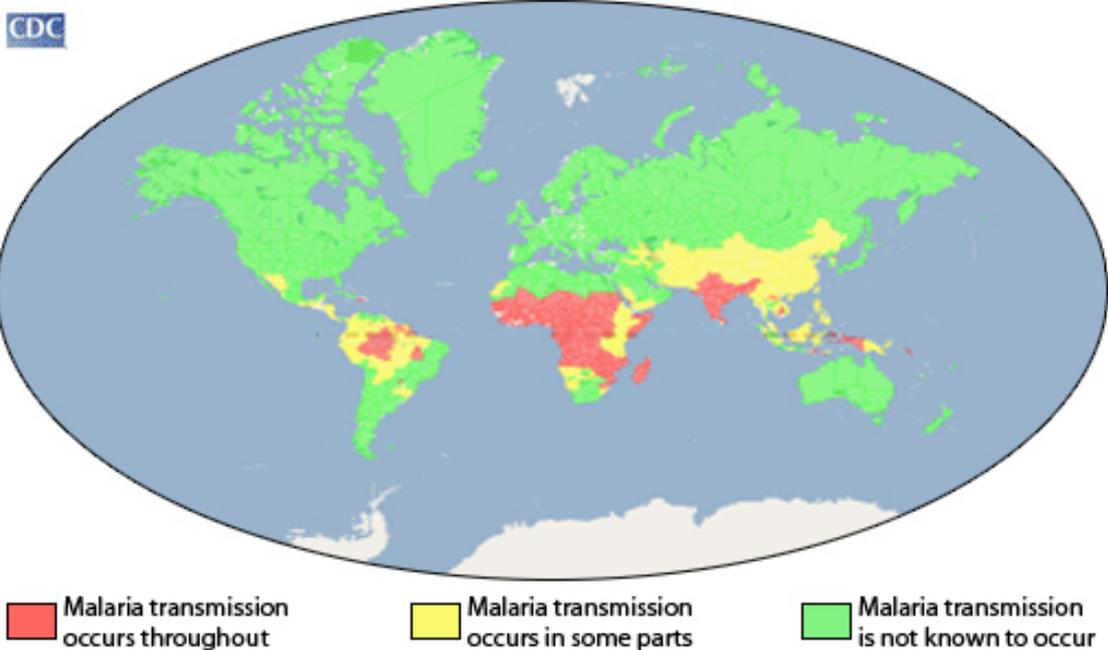


Figura 1. Distribución mundial de la malaria.

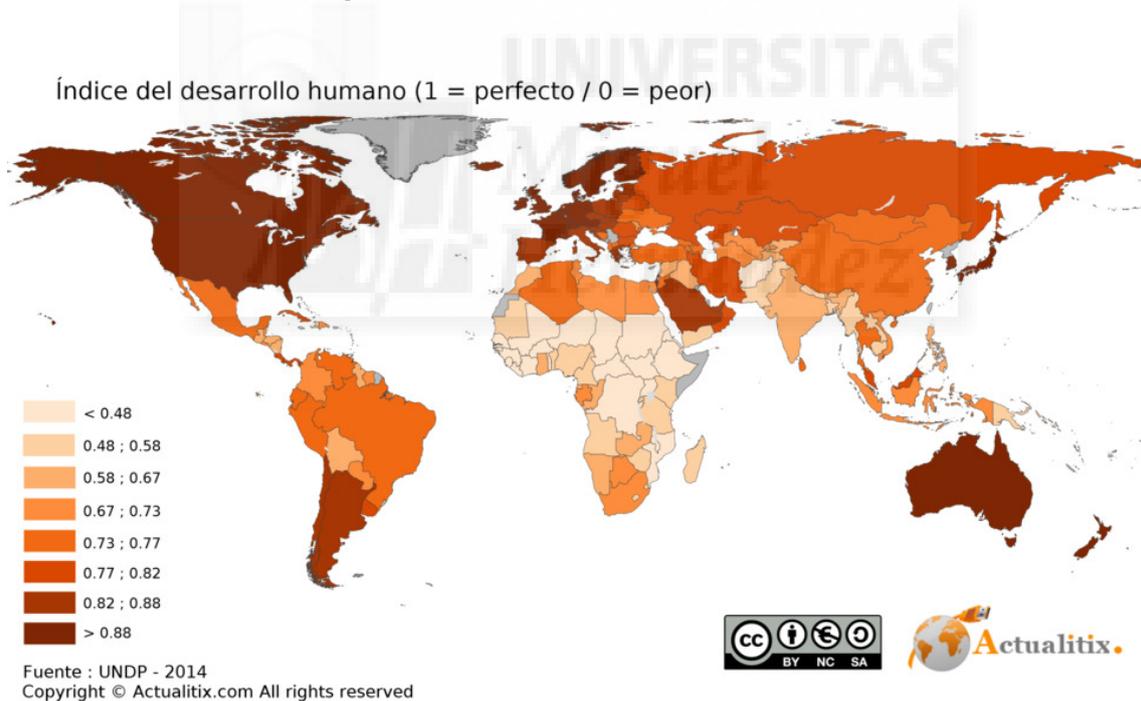


Figura 2. Planisferio del Índice de Desarrollo Humano

Aunque España no es considerada zona endémica, es una enfermedad de declaración obligatoria, pues en lo que llevamos de siglo se estiman entre 350 y 600 casos anuales de malaria importada⁸. Un ejemplo de esto lo encontramos en un estudio realizado utilizando la base de datos de la Red cooperativa para el estudio de las infecciones Importadas por Viajeros e Inmigrantes (+REDIVI), en

la que podemos disponer de datos de malaria importada entre los años 2009 y 2016. Esta red de colaboración española registra datos de enfermedades infecciosas importadas, ocupando la malaria el 7,2% de todos los casos de infecciones registrados para esos años. La mayoría de casos fue en inmigrantes asentados en España que volvían a su país de origen a visitar a familiares y amigos, también conocidos como *VFR* (del inglés, *visiting friends and relatives*). Por otra parte, la región más común de adquisición de malaria en estos viajeros fue África subsahariana. En ese intervalo de tiempo se registraron datos de 850 casos de malaria importada, siendo en la mayoría de los casos la especie implicada *P. falciparum* (81,5%), seguida de *P. vivax/P. ovale* (17%). De esos 850 casos, tan solo 217 refirieron una adecuada quimioprofilaxis antes del viaje, lo que da cuenta de la importancia de la mejora de las campañas de información y salud pública a las que se debe someter a la población con posibilidad de viajar a zonas endémicas⁹.

Se observa que los datos de la región de adquisición y la especie más frecuente concuerda con los datos de la OMS y el CDC^{6,7}. La mortalidad estimada del paludismo importado es del 2-3%¹⁰.

Para una correcta quimioprofilaxis se debe contemplar el riesgo-beneficio, el coste-beneficio, el lugar de destino (especie presente y resistencia a cloroquina), y la persona que va a recibir el tratamiento (adulto, embarazada o niño)¹¹. Tres de los fármacos o combinaciones más recomendados son: Atovacuna + proguanil, mefloquina y doxiciclina^{12,13}.

En lo que se refiere a casos de malaria autóctona en España, en octubre de 2010 se reportó el primer caso desde que, en 1964 la OMS declarara España libre de la enfermedad. Este suceso tuvo lugar en la provincia de Huesca, después que un paciente de 40 años acudiera a consulta refiriendo fiebre. Tras un primer diagnóstico de amigdalitis, fue hospitalizado cuatro días más tarde. Aunque el paciente no había viajado a zona endémica ni tenía factor de riesgo alguno, tras varias pruebas, el 4 de octubre el Centro Nacional de Microbiología de Madrid confirmó la presencia de *P. vivax* en pruebas de microscopía y PCR¹⁴. Un segundo caso ocurrió en 2014 en un hombre de 62 años también con *P. vivax*,

aunque en esta ocasión se atribuyó el contagio a otro ciudadano diagnosticado de malaria que había viajado recientemente a Pakistán. Este hecho justifica que sea necesaria la vigilancia epidemiológica y entomológica en España, pues es hábitat natural de varias especies de *Anopheles* importantes en la transmisión de malaria, siendo su mayor exponente el *A. atroparvus* (Figura 3) y aunque es refractario a *P. falciparum* tiene una alta capacidad de transmitir *P. vivax*^{10,15}. Esta situación se define como “anofelismo sin paludismo”, situación que podría cambiar (reintroducción de la transmisión vectorial) si no se lleva a cabo la vigilancia epidemiológica y entomológica¹⁵.

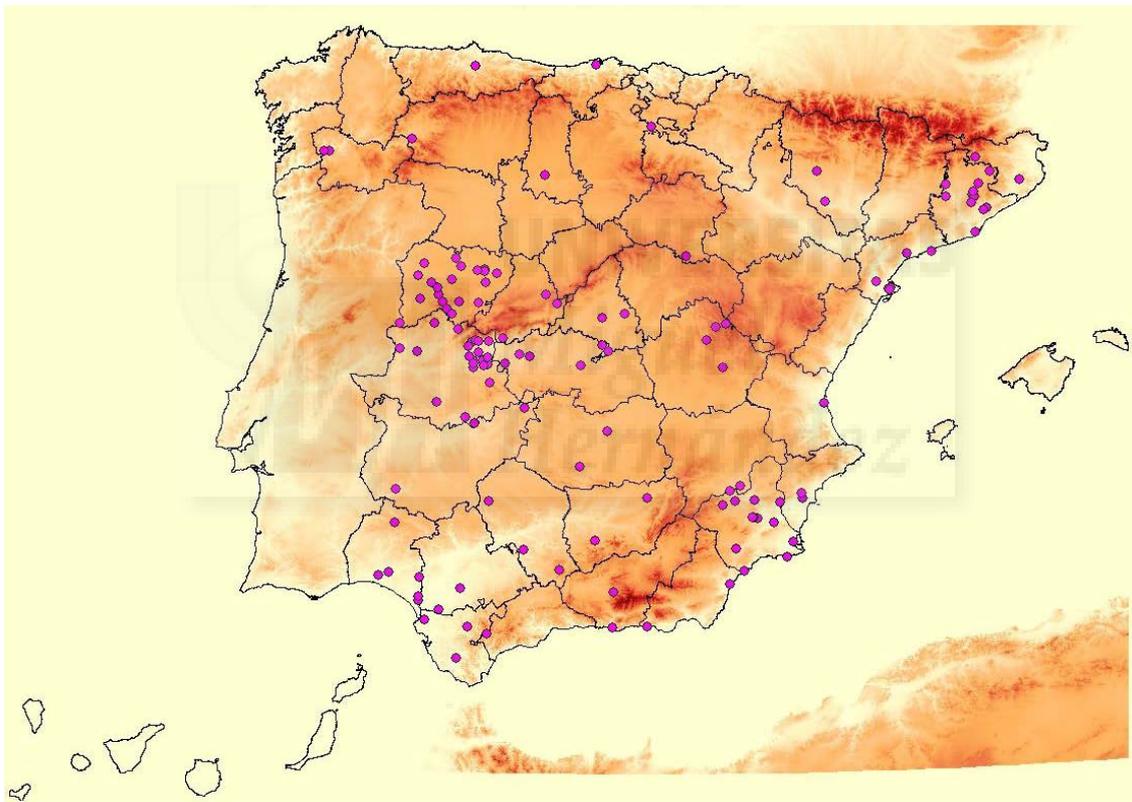


Figura 3. Distribución de *Anopheles atroparvus* en la península ibérica.

1.1 Sintomatología

En lo que respecta a la sintomatología se ha de diferenciar entre las personas no inmunes (no nacidas ni criadas en zonas endémicas) de aquellas que provienen de zonas endémicas, y que, por tanto, presentan cierta inmunidad ante la enfermedad (semiinmunes). En éstos últimos la sintomatología será más liviana y la parasitemia será, en la mayoría de casos, menor que en no inmunes,

pudiendo retrasarse la aparición de dichos síntomas¹⁶. Es por esto que afecta en mayor medida a niños de entre 6 meses y 5 años, pues ya han perdido la inmunidad adquirida a través de la madre y todavía no han desarrollado su propio sistema inmune frente al parásito, pese a haber nacido en zona endémica¹⁷. La semiinmunidad se va perdiendo progresivamente a medida que pasa el tiempo en las personas que salen de zonas endémicas para vivir en países no endémicos, de tal forma que después de los 3 años deben considerarse como no inmunes a efectos de la quimiopprofilaxis antipalúdica si planean realizar un viaje a sus países de origen (VFR)¹⁵.

Los síntomas de esta enfermedad son variados, aunque los más frecuentes son cefaleas, escalofríos, artromialgias y la fiebre. Esta última se produce tras la ruptura de los hematíes parasitados y la consecuente liberación de los protozoos al torrente sanguíneo^{18,19}. Es el signo de la enfermedad que aporta mayor información, pues ante un paciente proveniente de zona endémica con fiebre siempre se le ha de realizar pruebas para descartar malaria²⁰. También se ha de descartar cuando se presenta en un viajero junto a convulsiones, alteración de la conciencia, esplenomegalia, anemia o ictericia, pues son altos indicadores de la enfermedad²¹. A parte de los ya mencionados, también se puede producir hipoglucemia, afectaciones a nivel renal, gastrointestinal, cerebral (paludismo cerebral) y pulmonar, lo que la convierte en una infección devastadora si no se diagnostica y trata a tiempo^{5,16,19,21}. Es por esto por lo que es fundamental un diagnóstico rápido y preciso para poder iniciar un tratamiento adecuado, pues el retraso en él está asociado a un mal pronóstico de la enfermedad^{20,22}.

1.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico lo primero es extraer sangre al paciente con sospecha de malaria, haya o no fiebre en el momento de la consulta.

El diagnóstico actual del paludismo se basa en el uso combinado y secuencial de los tests rápidos de detección de antígenos (TRD) de *Plasmodium* spp. y la visualización posterior del parásito teñido con solución de Giemsa en un frotis y una gota gruesa en muestras de sangre total capilar o venosa. Si no se dispone de un microscopista experto, debe realizarse siempre un TRD muy sensible para

descartar la infección por *P. falciparum*, emitir inmediatamente el resultado y preparar gotas gruesas (secadas al aire) y extensiones finas (fijadas con metanol) para su posterior tinción y revisión por un microscopista experto del propio laboratorio o de un laboratorio de referencia. Se informará como mínimo si el paciente tiene o no paludismo, y en caso afirmativo si es o no por *P. falciparum*. Cuando esté disponible el resultado de la microscopía, se añadirá al informe la identificación de especie y el grado de parasitemia (expresada como porcentaje de hematíes parasitados). La parasitemia tiene valor pronóstico y es una variable importante, junto con los datos clínicos y de laboratorio, para adoptar decisiones terapéuticas (como la vía de administración y el fármaco más adecuado) y si el tratamiento será ambulatorio y hospitalario.

Los TDR se basan en la detección rápida de antígenos parasitarios especie-específicos de *P. falciparum* (HPR-2 o LDH Pf) en sangre mediante técnicas inmunocromatográficas. Los TRD deben utilizarse como prueba inicial de cribado, pero no deben sustituir a las técnicas de microscopía, las cuales deben hacerse en paralelo, ya que presentan un elevado número de falsos negativos en casos de malaria no-*falciparum*^{20,22}.

El diagnóstico de la malaria debe ser realizado inmediatamente tras la sospecha clínica. El retraso en el diagnóstico de laboratorio (demora mayor de 3 horas) no debe impedir el inicio de tratamiento antimalárico empírico si la probabilidad de malaria es alta. Si el primer examen microscópico y TRD son negativos, éstos deben repetirse diariamente en pacientes con alta sospecha de paludismo. Si esta sospecha permanece tras tres resultados negativos, debe solicitarse la opinión de un experto en enfermedades tropicales. Los métodos de amplificación genómica (PCR) son útiles como confirmación del diagnóstico microscópico, para caracterizar infecciones mixtas no detectables por otros métodos y para caracterizar infecciones asintomáticas por debajo del nivel de detección microscópica²². Como puntos negativos se puede destacar la complejidad de la técnica y el no estar disponible en la mayoría de laboratorios clínicos, lo que la deriva a técnica de diagnóstico de segunda línea²⁰.

Las técnicas serológicas no son útiles, pues no diferencian infecciones actuales de las pasadas. El interés en la práctica clínica se limita a la evaluación

retrospectiva cuando se desea confirmar el diagnóstico previo en pacientes no inmunes que sufrieron un proceso febril durante un viaje, aunque su baja sensibilidad no permite certificar la ausencia de malaria previa en los casos negativos^{20,22}.

1.3 Tratamiento

Una vez diagnosticada la especie se ha de iniciar un tratamiento. La Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional, recomienda las siguientes pautas para el tratamiento de malaria importada según la especie y la gravedad de la enfermedad¹⁹:

- Tratamiento de *P. falciparum* sin criterios de gravedad: Los fármacos de elección para el tratamiento de *P. falciparum* tienen eficacia similar y superior al 95%. Se ha de tener en cuenta que las combinaciones con artemisininas han demostrado una mayor rapidez en el aclaramiento de la parasitemia. Los autores de estas guías recomiendan como tratamiento de primera elección en el momento actual el uso de dihidroartemisinina + piperaquina o atovaquona + proguanil, en base a su eficacia y a la disponibilidad en el mercado español. Las combinaciones de artesunato + lumefantrina son también eficaces, pero no están comercializadas en España, aunque pueden obtenerse a través de la solicitud de medicación extranjera. El tratamiento se administra por vía oral. Si el paciente vomita la medicación repetidamente, debe tratarse entonces con medicación parenteral, aunque no existan otros signos de gravedad.
- Tratamiento de *P. vivax*, *ovale*, *malariae* o *knowlesi* sin criterios de gravedad: El tratamiento de primera elección es la cloroquina excepto en casos de *P. vivax* que provienen del sureste asiático, donde la probabilidad de resistencias a este fármaco es alta. Si existe cualquier duda sobre la sensibilidad a la cloroquina por el origen geográfico o por la identificación de especie, o presentan algún criterio de gravedad presente en la Tabla 1, debe tratarse con cualquiera de los fármacos

disponibles para *P. falciparum*. En caso de *P. vivax* o *P. ovale* hay que utilizar un ciclo de tratamiento con primaquina para eliminar hipnozoítos hepáticos y evitar recidivas de la infección durante el tratamiento de la fase aguda o inmediatamente después.

- Infecciones mixtas: las infecciones mixtas que incluyen *P. falciparum* deben recibir tratamiento activo contra esta especie. Si se identifican varias especies de *Plasmodium*, todas sensibles a cloroquina, es razonable usar únicamente este fármaco. Si la infección mixta incluye *P. vivax* o *P. ovale*, siempre hay que añadir primaquina, salvo contraindicaciones.
- Tratamiento de malaria grave en adultos (si presenta alguno de los criterios de la Tabla 1¹⁹): La malaria grave suele ser producida por *P. falciparum*, y en menor frecuencia por otras especies. Los derivados de la artemisinina se han convertido recientemente en la primera opción para el tratamiento de la malaria con criterios de gravedad. La inyección intravenosa de artesunato es más simple que la de la quinina y consigue enseguida niveles elevados del principio activo, que reduce rápidamente la parasitemia circulante. Debe administrarse medicación intravenosa por un mínimo de 24 horas (3 dosis), aunque el paciente tolere la medicación oral antes. Se debe completar siempre el tratamiento con una de las combinaciones con artemisininas orales o atovacuona + proguanil.

La quinina intravenosa asociada a doxiciclina o clindamicina está indicada en los casos de malaria grave en los que existe contraindicación para el uso de artesunato, como en el caso de embarazada en el primer trimestre.

Criterios	Definición
Alteración del nivel de conciencia	Cualquiera no atribuible a otras causas
Postración	No puede andar o sentarse sin ayuda
Múltiples convulsiones	>2 crisis en 24h
Insuficiencia respiratoria aguda	PaO ₂ < 60 mmHg
Shock	PAS < 70 mmHg en adulto, PAS < 50 mmHg en niños
Ictericia asociada a lesión de órgano diana	Ictericia clínica o valores de bilirrubina > 2,5 mg/dL
Sangrado espontáneo	Cualquiera no atribuible a otra causa
Hipoglucemia	<2,2 mmol/L o 40 mg/dL
Acidosis metabólica	pH < 7,35 o bicarbonato < 15 mmol/L
Anemia normocítica grave	Hb < 5g/dL, Hto < 15%
Hemoglobinuria	Presencia de hemoglobina en orina
Hiperlactacidemia	>5 mmol/L o >45 mg/dL
Insuficiencia renal aguda	Creatinina sérica > 3 mg/dL o > 265 μmol/L
Edema agudo de pulmón o síndrome de distrés respiratorio agudo	Infiltrados alveolares bilaterales en radiografía de tórax
Hiperparasitemia	>2,5% en no inmunes, >20% en cualquier paciente

Tabla 1. Criterios de gravedad en malaria importada.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Realizar un análisis clínico y epidemiológico de los casos de paludismo importado diagnosticados en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) entre los años 1995 y 2017.

2.2 Objetivos específicos

- Describir el patrón clínico y epidemiológico del paludismo en los pacientes atendidos en el HGUA entre los años 1995 y 2017.
- Analizar si existen diferencias en el cuadro clínico del paludismo entre pacientes inmigrantes (semiinmunes) y pacientes viajeros o VFR (no inmunes).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de paludismo atendidos en el HGUA entre el 01-01-1995 al 31-12-2017.

3.2 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de carácter descriptivo (serie de casos).

3.3 Recogida de datos

3.3.1 Fuentes de información

Base de datos de los pacientes atendidos en la Consulta de Enfermedades Importadas y Parasitología Clínica (CEIPC) del HGUA.

Historias clínicas electrónicas de los pacientes con diagnóstico principal de paludismo (CIE-9: 084.0 = *P. falciparum*; 084.1 = *P. vivax*; 084.2 = *P. malariae*; 084.3 = *P. ovale*; 084.5 = Infecciones mixtas; 084.6 = Paludismo).

3.3.2 Variables de estudio

Se recogieron las variables mencionadas a continuación en una base de datos creada en formato Excel.

- Variables epidemiológicas:
 - Año del caso
 - Sexo: 1 Hombre, 2 Mujer
 - País de nacimiento
 - Tipo de paciente: 1 Viajero, 2 Inmigrante, 3 VFR (Inmigrantes asentados en un país que regresan a su país de origen a visitar a familiares y/o amigos).
 - Motivo del viaje: 1 Turismo, 2 Cooperación, 3 Trabajo, 4 Misionero/a, 5 Visitar familiares y amigos
 - País de adquisición del paludismo: país de viaje (para viajeros y VFR) o de procedencia (para inmigrantes)
 - Quimioprofilaxis: 1: Si, correcta; 2: Si, incorrecta; 3 No realizada
 - Antecedentes de paludismo: 1 Si, 2 No, 3 No sabe

- Variables clínicas:

➤ Signos y síntomas: Donde 1 es sí y 2 es no

- Fiebre
- Escalofríos
- Sudoración
- Nauseas
- Vómitos
- Diarrea
- Disnea
- Tos
- Dolor torácico
- Cefalea
- Alteración de la conciencia
- Convulsiones
- Focalidad neurológica
- Hematuria
- Ictericia
- Deshidratación
- Artromialgias
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia

➤ Parámetros hematológicos y bioquímicos (de la analítica realizada en la primera visita)

- Leucocitos/mm³
- Plaquetas/mm³

- Hemoglobina (Hb)/ (g/dl)
- AST (UI/l)
- ALT (UI/l)
- Bilirrubina total (mg/dl)
- VSG mm/1^a hora
- Urea (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- Glucosa (mg/dl)
- Na⁺/K⁺ (mEq/l)
- Coagulación: APTT (s), índice de Quick (%); INR
- Orina elemental: tira reactiva y/o sedimento orina

➤ Pruebas diagnósticas microbiológicas

- Gota gruesa/Frotis: 1 Positiva, 2 Negativa
- TDR: 1 Antigenemia positiva para *P. falciparum*; 2 Antigenemia positiva para *P. vivax/P. ovale/P. malariae*; 3 Negativa
- Multiplex PCR *Plasmodium*: 1 Positiva; 2 Negativa; 3 No realizada
- Serología *Plasmodium*: 1 Positiva; 2 Negativa; 3 No realizada

➤ Especie de *Plasmodium*

- 1 *P. falciparum*
- 2 *P. vivax*
- 3 *P. ovale*
- 4 *P. malariae*
- 5 *Plasmodium sp.* (especie no diagnosticada)
- 6 *Infección mixta*

➤ Grado de parasitemia: En porcentaje de hematíes parasitados

➤ Tratamiento:

- 1 Quinina + Doxiciclina vía oral
- 2 Quinina + Clindamicina vía oral
- 3 Quinina + Doxiciclina vía intravenosa
- 4 Quinina + Clindamicina vía intravenosa
- 5 Mefloquina
- 6 Quinina + Doxiciclina/Clindamicina + Primaquina
- 7 Cloroquina
- 8 Cloroquina + Primaquina
- 9 Atovacuona + Proguanil
- 10 Tratamiento combinado con artemisininas vía oral
- 11 Artesunato vía intravenosa + tratamiento combinado con artemisininas vía oral

➤ Complicaciones: Donde 1 es sí y 2 es no

- Paludismo cerebral (Según la OMS la malaria cerebral se define como un síndrome caracterizado por coma, que persiste al menos una hora después de la finalización de una crisis convulsiva o de la corrección de una hipoglucemia, asociada a la detección de formas asexuales de *Plasmodium falciparum*. Debe excluirse otras causas de encefalopatía).
- Convulsiones (Síntoma transitorio caracterizado por actividad neuronal anormal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos peculiares como la contracción y distensión repetida y temblorosa de uno o varios músculos de forma brusca y generalmente violenta, así como de alteraciones del estado mental del sujeto).
- Insuficiencia renal (aumento de la urea por encima de 40 mg/dL o de la creatinina por encima de 1,2 mg/dL)
- Hipoglucemia (glucosa < 70 mg/dL)

- Trastornos electrolíticos (Hiponatremia: Sodio en sangre < 135 mEq/L; Hipernatremia: Sodio en sangre > 145 mEq/L; Hipokalemia: Potasio en sangre < 3,5 mEq/L; Hiperkalemia: Potasio en sangre > 5,3 mEq/L)
- Acidosis metabólica (descenso del pH plasmático por debajo de 7,35 junto con disminución del bicarbonato y de forma compensadora de una disminución de la pCO₂).
- Edema pulmonar (acumulación anormal de líquido en los pulmones que provoca dificultad respiratoria)
- Shock (situación de colapso circulatorio con una intensa disminución de la perfusión tisular, caracterizado por hipotensión arterial – TAS < 90 mmHg y/o TAD < 65 mmHg y oliguria – diuresis < 0,5 ml/kg/hora)
- Coagulopatía de consumo (proceso patológico que se produce como resultado de la formación excesiva de trombina y que induce el consumo de factores de coagulación y plaquetas en la sangre)
- Hemorragia digestiva (sangrado que puede provenir de uno o más de los siguientes: esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, recto y ano)
- Hiperparasitemia (considerado > 5% de hematíes parasitados en frotis de sangre periférica)
- Hemoglobinuria (presencia de hemoglobina en orina, visible o no)

➤ Evolución: 1 Curación, 2 Exitus, 3 Recaída

3.4 Análisis de los resultados

El análisis estadístico de los resultados se ha realizado con el programa IBM SPSS statistics 22.

- Análisis descriptivo de las variables determinando el porcentaje para las variables categóricas, y calculando las medias y desviación estándar o medianas y rango intercuartílico de las variables cuantitativas, dependiendo si siguen o no una distribución normal.
- Análisis estratificado de las variables clínicas comparando un grupo de personas consideradas semiinmunes (inmigrantes) frente a aquellas que no tienen o que han perdido la semiinmunidad (viajeros y VFR). La comparación de variables categóricas se ha realizado mediante la prueba χ^2 y el test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada de una celdilla era < 5 . Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la T-student o la U de Mann-Whitney dependiendo si seguían o no una distribución normal y las varianzas eran o no homogéneas mediante la prueba de Barlett.

4. RESULTADOS

Se detectaron 147 pacientes con paludismo entre los años 1995 y 2017, distribuidos como se indica en la Figura 4. De ellos 68 (46,3%) eran VFR, 41 (27,9 %) fueron viajeros y 38 (25,9 %) inmigrantes (Figura 5). Del total de pacientes 77 (52,4%) eran hombres y la media de edad fue de 33,5 años, siendo la mediana 34 (edades comprendidas desde 1 hasta 79 años). Hubo 21 casos pediátricos (14,4%). Como se puede observar en la figura 4, hay un aumento considerable de casos a partir del año 1999, destacando los años 2003, 2006 y 2011, que se superan los 10 casos por año.

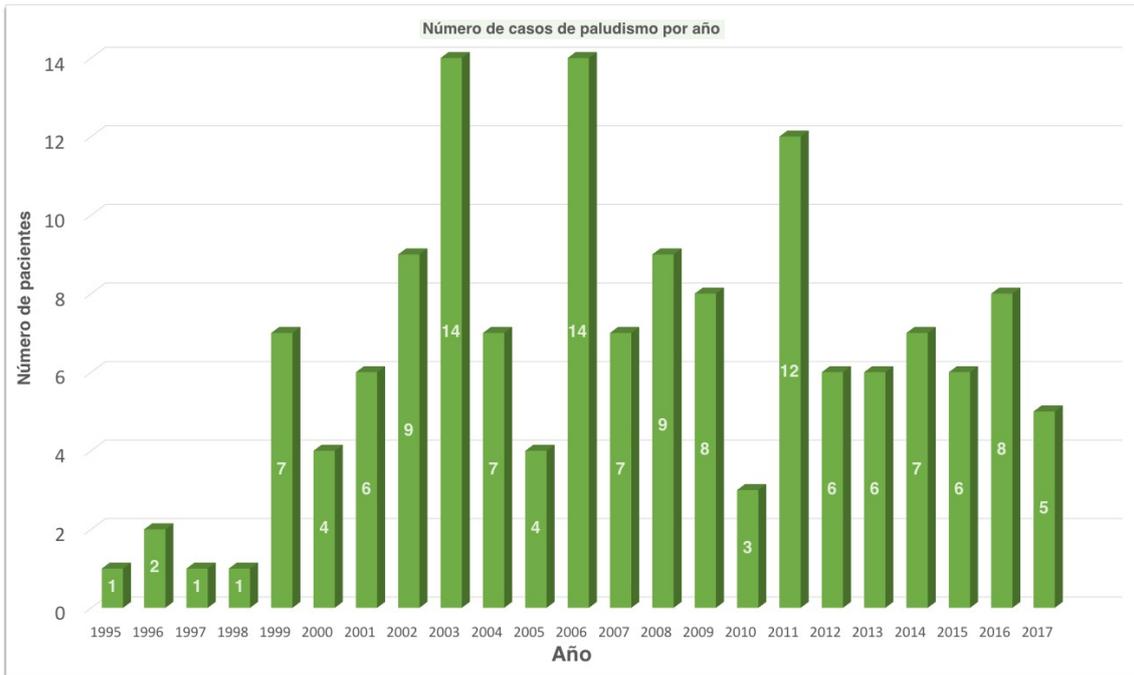


Figura 4. N° de casos registrados de Paludismo por año en el HGUA

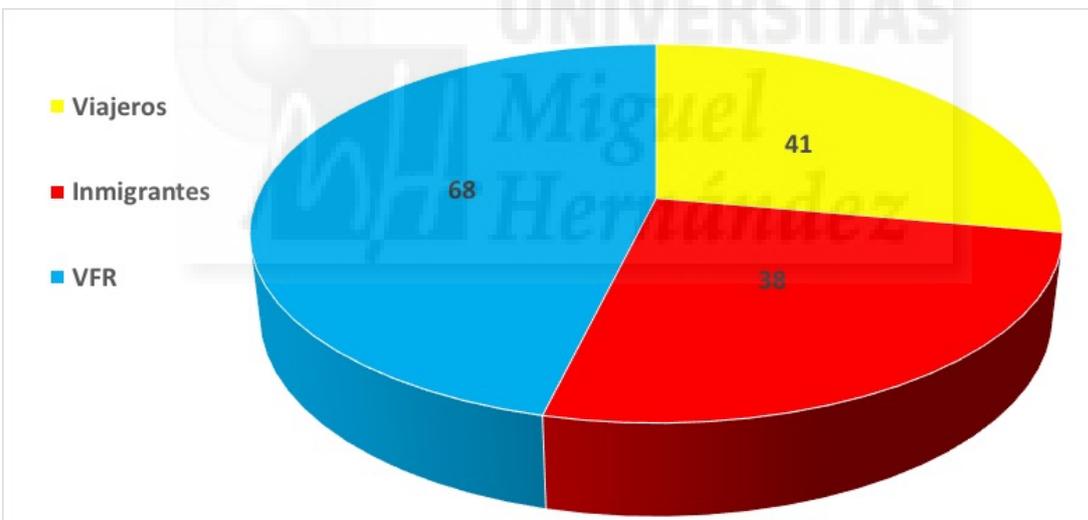


Figura 5. Tipos de pacientes

El motivo del viaje (para viajeros y VFR, 109 pacientes), más frecuente fue la visita a familiares o amigos en 70 (63%) de ellos, seguido del turismo (15,2%) y del trabajo (13%), tal como vemos en la Figura 6.

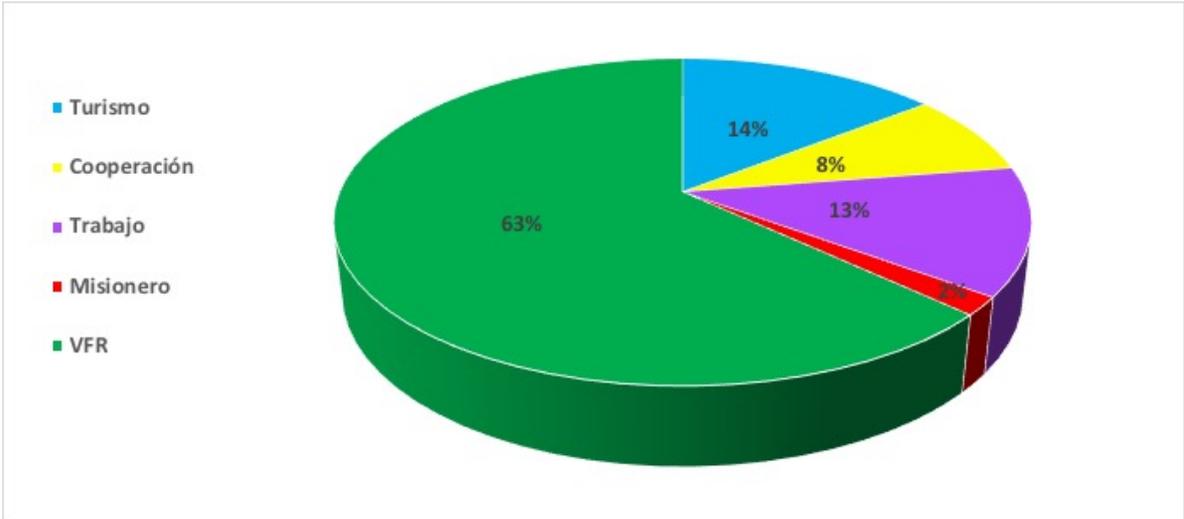


Figura 6. Distribución de los pacientes según el motivo del viaje

La distribución de los países de procedencia se indica en la Tabla 2, siendo mayoritaria la región del África subsahariana (90,3%) y el país más frecuente Guinea Ecuatorial (45,7%).

Se tienen datos de quimioprofilaxis antipalúdica en 113 pacientes (viajeros y VFR). De ellos tan solo 8 (7%) refirieron una adecuada quimioprofilaxis, y en 22 (20%) aunque indicaron algún tipo de pauta, no fue completa en dosis y/o tiempo. Se observa en la Figura 7 como la gran mayoría no hizo uso de quimioprofilaxis alguna (73%).

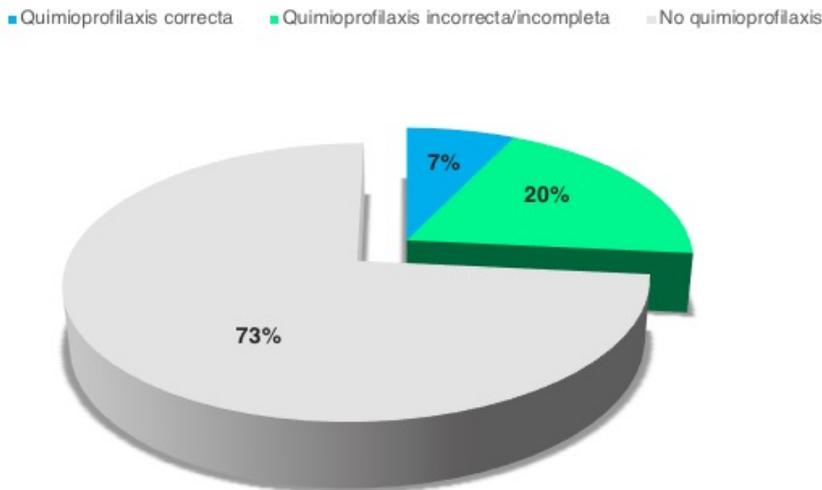


Figura 7. Quimioprofilaxis en pacientes diagnosticados de Paludismo en el HGUA

Zona geográfica	País	Numero de casos	% acumulado
África subsahariana	Guinea Ecuatorial	69	45,7
	Nigeria	26	62,9
	Senegal	9	68,9
	Costa de Marfil	4	71,6
	Camerún	4	74,3
	Ghana	3	76,3
	Kenia	3	78,3
	Etiopía	2	79,6
	Guinea Conakry	2	80,9
	Malawi	2	82,2
	Mali	2	83,5
	Rep. Democrática del Congo	2	84,8
	Tanzania	2	86,1
	Burkina Faso	1	86,8
	Chad	1	87,5
	Guinea Bissau	1	88,2
	Níger	1	88,9
Rep. Centroafricana	1	89,6	
Zimbawe	1	90,3	
África norte	Mauritania	2	91,6
Asía	Pakistán	2	92,9
	Nepal	1	93,6
	India	1	94,3
América del Sur	Ecuador	4	97
	Colombia	1	97,7
	Venezuela	1	98,4
América Central/Caribe	Rep. Dominicana	3	100

Tabla 2. Número de casos de Paludismo registrados en el HGUA según la zona geográfica y el país

De todos los pacientes, 104 (70,7%) habían nacido en zona endémica y 71 (48,3%) tenían antecedentes de paludismo.

Los síntomas y signos que presentaron los pacientes se recogen en la Figura 8, siendo los más frecuentes la fiebre (n=140; 95,2%), los escalofríos (n=101; 68,7%), la cefalea (n=74; 50,3%), la sudoración (n=68; 46,3%) y las artromialgias (n=64; 43,5%). Presentaron diarrea el 23,8% y vómitos el 27,9% de los pacientes. No hubo ningún paciente con convulsiones o focalidad neurológica.

El diagnóstico de paludismo se realizó mediante frotis/gota gruesa en 126 (85,7%) pacientes. En 86 (58,5%) pacientes fue positivo el test de antigenemia frente a *P. falciparum*, a 6 (4,1%) les resultó positiva la antigenemia frente a *P. vivax/ovale/malariae* y en 17 (11,6%) se obtuvo positividad en una Multiplex-PCR de *Plasmodium*. En aquellos pacientes en los que el frotis/gota gruesa resultó negativo, el diagnóstico se realizó mediante test rápido de detección de antígenos de *Plasmodium* en 11 pacientes y mediante Multiplex-PCR en 8 pacientes.

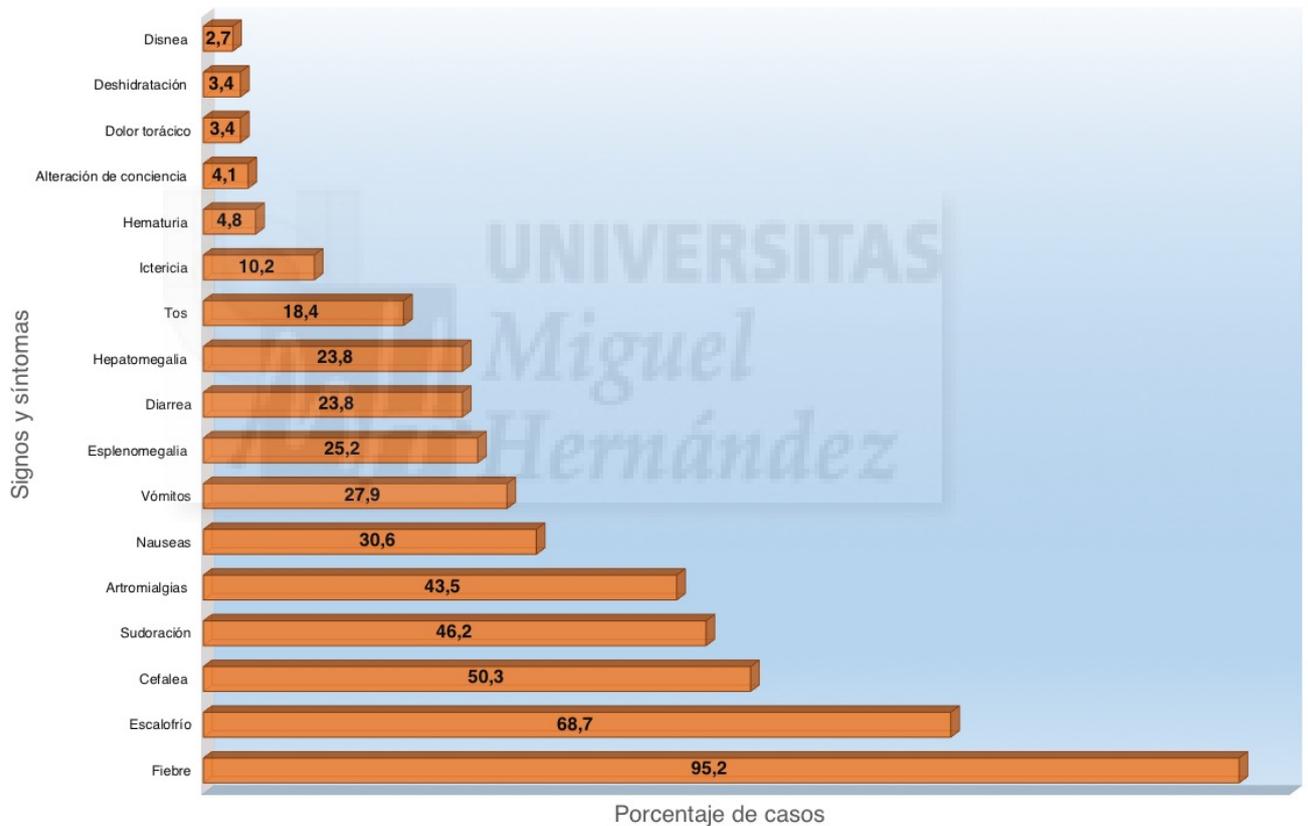


Figura 8. Signos y síntomas más frecuentes y su frecuencia

En lo que respecta a los resultados de los análisis clínicos que más frecuentemente se encuentran alterados, destacan los siguientes: bilirrubina total (1,49 media; 1,16 mediana), recuento de plaquetas (123.831 media; 106.000 mediana), las transaminasas AST (51,55 media; 33 mediana) y ALT (45,33 media; 31 mediana) y la LDH (485,13 media; 435,5 mediana). Las alteraciones

del laboratorio más frecuentemente encontradas en porcentaje de pacientes quedan recogidas en la Figura 9.

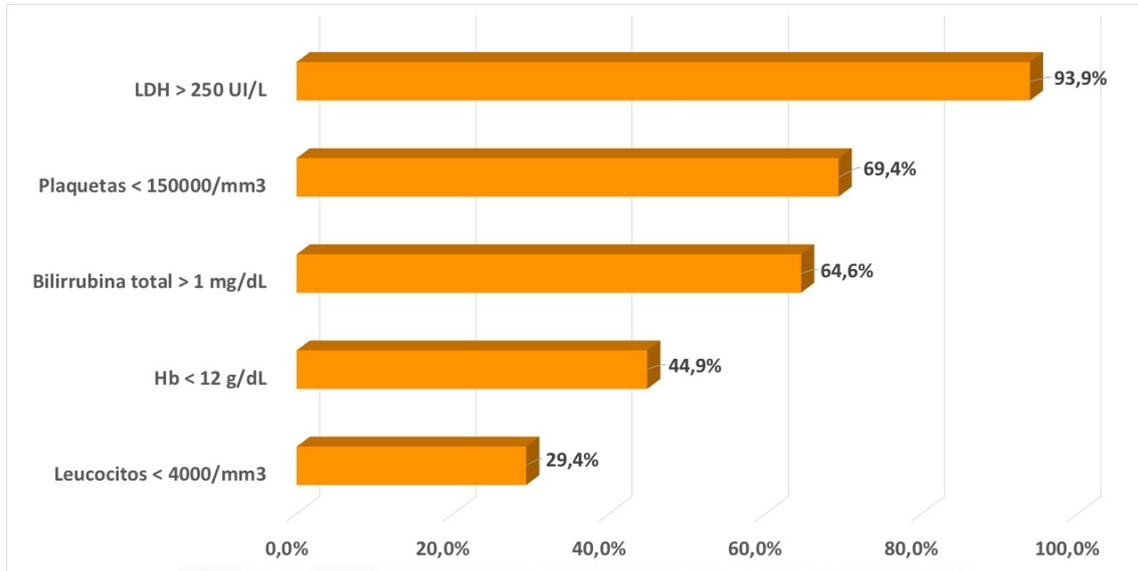


Figura 9. Alteraciones de laboratorio más frecuentes.

Se realizó un análisis bivalente (tablas 2x2) en el que se comparan los signos y síntomas y las alteraciones de laboratorio entre pacientes inmigrantes (semiinmunes) y en pacientes viajeros y VFR (viajeros, que nunca tuvieron esa semiinmunidad, o VFR que la perdieron por el paso de los años fuera de zona endémica). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuatro variables: esplenomegalia (OR 0,719), hiperbilirrubinemia (OR 1,79), trombocitopenia (OR 3,58) y leucopenia (OR 1,33). En el resto de variables analizadas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3). La especie responsable de un mayor número de casos fue *Plasmodium falciparum* (n=116; 78,9%), seguida de *Plasmodium vivax* (n=10; 6,8%). En 10 casos no se consiguió identificar la especie (Figura 10), y hubo un solo caso de malaria mixta en la cual las especies implicadas fueron *P. falciparum* y *P. ovale*.

	Inmigrantes	Viajeros/VFR	OR	IC 95%	Valor P
Fiebre	91,9%	97,2%	2,946	0,621-13,967	0,156
Diarrea	18,9%	25,9%	1,095	0,904-1,326	0,390
Vómitos	35,1%	25,9%	0,876	0,674-1,138	0,283
Cefalea	18,9%	18,5%	1,226	0,867-1,734	0,272
Esplenomegalia	42,1%	19,4%	0,719	0,540-0,957	0,006
Hepatomegalia	32,4%	21,3%	0,859	0,673-1,096	0,172
Anemia (Hb < 12 mg/dl)	57,9%	40,4%	0,706	0,472-1,057	0,061
Leucopenia (leucocitos < 4000/mm³)	13,2%	34,9%	1,333	1,108-1,064	0,011
Trombocitopenia (plaquetas < 150.000/mm³)	34,2%	81,7%	3,586	2,269-5,666	0
Hiperbilirrubinemia (BT > 1 mg/dl)	47,4%	70,6%	1,793	1,179-2,727	0,01
HiperLDH (LDH > 250 UI/l)	94,7%	93,6%	0,820	0,178-3,775	0,797
Parasitemia ≥ 5%	40,6%	48,8%	1,160	0,828-1,626	0,367

Tabla 3. Análisis bivariante

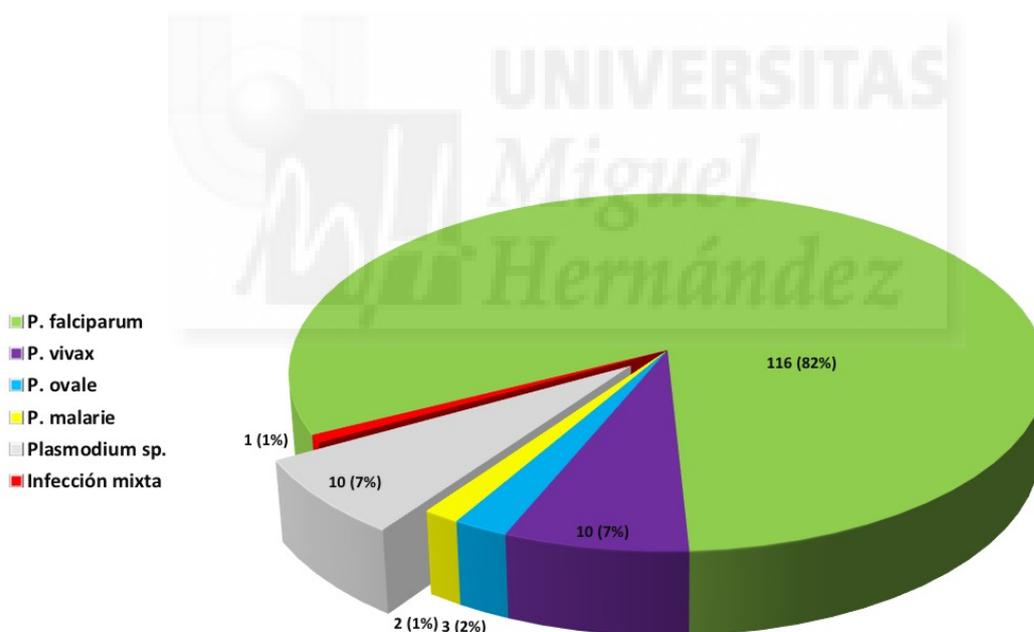


Figura 10. Especies de Plasmodium diagnosticadas

Los tratamientos administrados se observan en la Figura 11. Se eligieron atendiendo a la especie de *Plasmodium* asociada y a la gravedad de los

síntomas. El más utilizado fue quinina + doxiciclina vía oral (38,8%), seguido de dihidroartemisinina + piperacuina (14,3%).

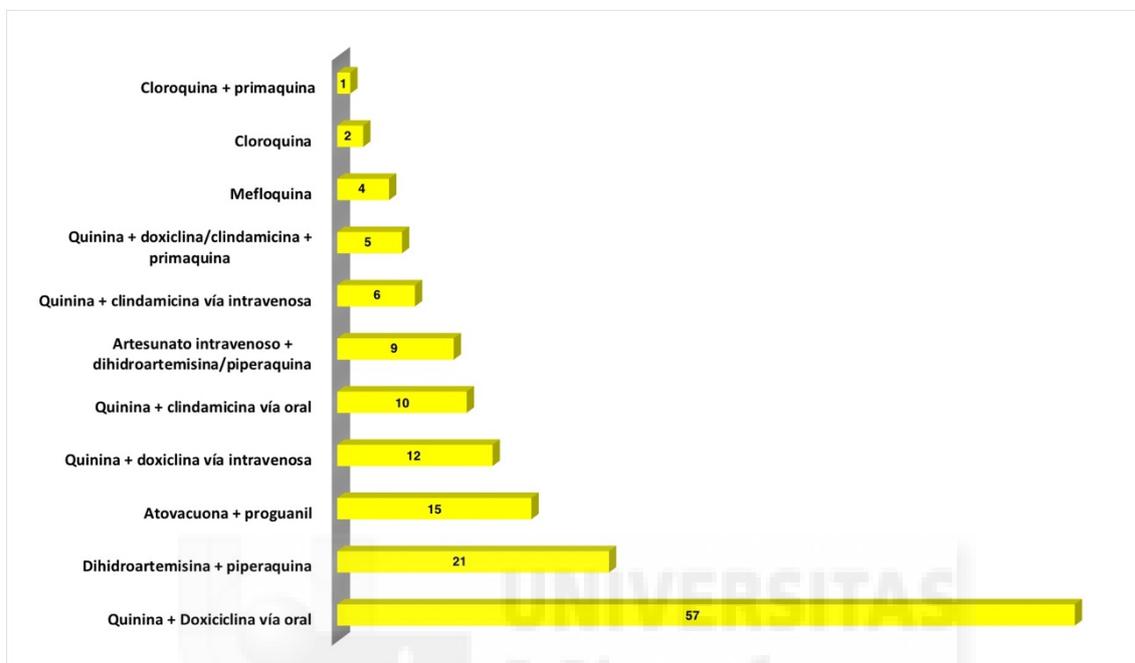


Figura 11. Tratamientos administrados a los pacientes

Diecinueve pacientes (12,9%) presentaron algún tipo de complicación de la enfermedad, siendo la principal la hiperparasitemia (\geq a 5% de hematíes parasitados). La distribución de las complicaciones se muestra en la Figura 12. En 142 (96,6%) pacientes se consiguió una completa curación de paludismo y 4 pacientes finalizaron en exitus (2,7%).

Uno de estos cuatro casos fue un paciente con paludismo grave y complicado que tuvo una parada cardiorrespiratoria durante el tratamiento con quinina intravenosa y quedó con graves secuelas neurológicas (coma por encefalopatía anóxica) tras la reanimación cardiopulmonar. Aunque a este paciente se le dio el alta con frotis y gota gruesa negativos, falleció al cabo de un año debido a las secuelas neurológicas. En tres pacientes hubo retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento y dos de ellos tenían comorbilidades (uno secuelas pleuropulmonares post-tuberculosis e insuficiencia renal crónica y el otro cirrosis hepática).

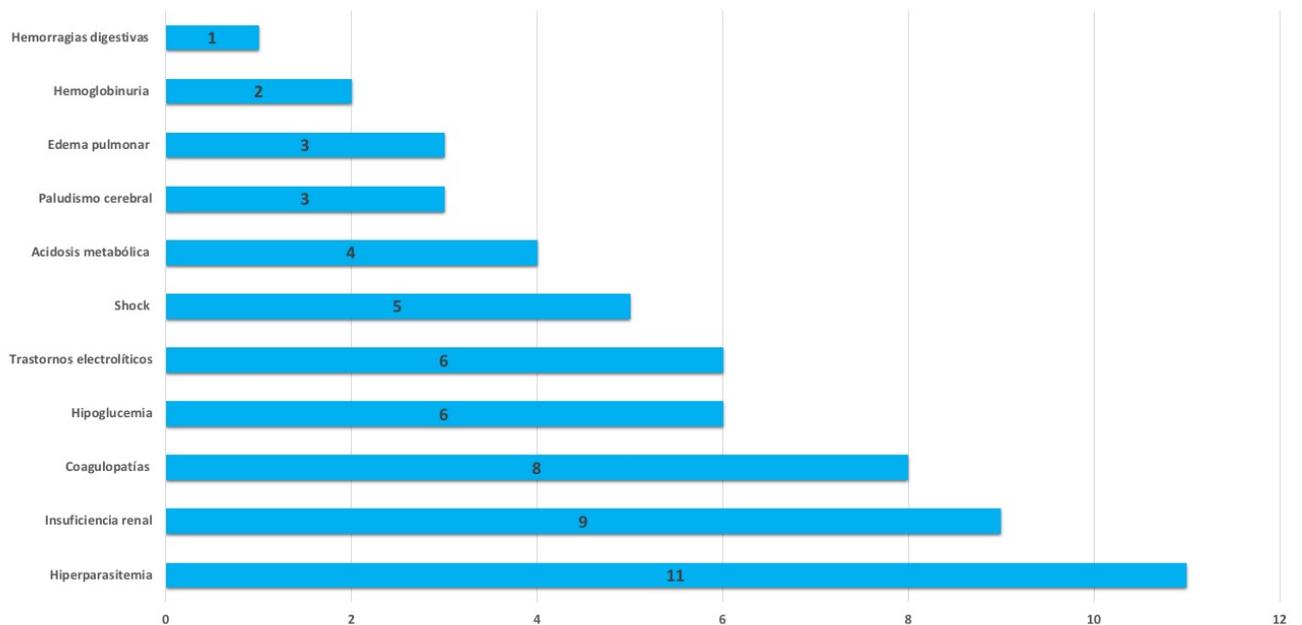


Figura 12. Complicaciones sufridas por algunos pacientes

Se muestra en la tabla 4 el número de complicaciones que presentó cada uno de los casos de exitus, siendo la región de procedencia de 3 de ellos África subsahariana y de uno de ellos Asia.

Paciente	Procedencia	Nº complicaciones	Evolución
1	África subsah.	6	Exitus
2	África subsah.	11	Exitus
3	Asia	9	Exitus
4	África subsah.	7	Exitus

Tabla 4. Número de complicaciones en pacientes que finalizaron en exitus

Hubo 1 paciente con recaída por *P. vivax* que remitió con una segunda tanda de tratamiento con cloroquina seguida de primaquina.

5. DISCUSIÓN

Aunque actualmente el paludismo no sea una enfermedad endémica en España, sigue siendo una Enfermedad de Declaración Obligatoria, ya que se siguen registrando muchos casos anuales debido a la inmigración, al turismo y a la visita de inmigrantes ya asentados hace tiempo a familiares que continúan viviendo en zona endémica¹⁶. Esto sumado a la presencia de vectores en la península capaces de transmitir la enfermedad hace que sea de especial importancia la declaración de esta enfermedad cada año^{8,15}.

Con los datos del número de casos de este estudio es muy difícil observar una tendencia temporal, pues contamos con pocos casos y su distribución no parece seguir una tendencia fija. Quizás observando los últimos 10 años (2007-2017) se pueda apreciar una tendencia lineal en el número de casos, teniendo el mínimo en el año 2010 (3 casos) y el máximo en el año 2011 (12 casos). Según el informe de Enfermedades Transmitidas por Vectores 2016 de la Comunidad Valenciana, la tendencia en los últimos años para el paludismo importado a nivel nacional y regional es creciente (Figura 13²³).

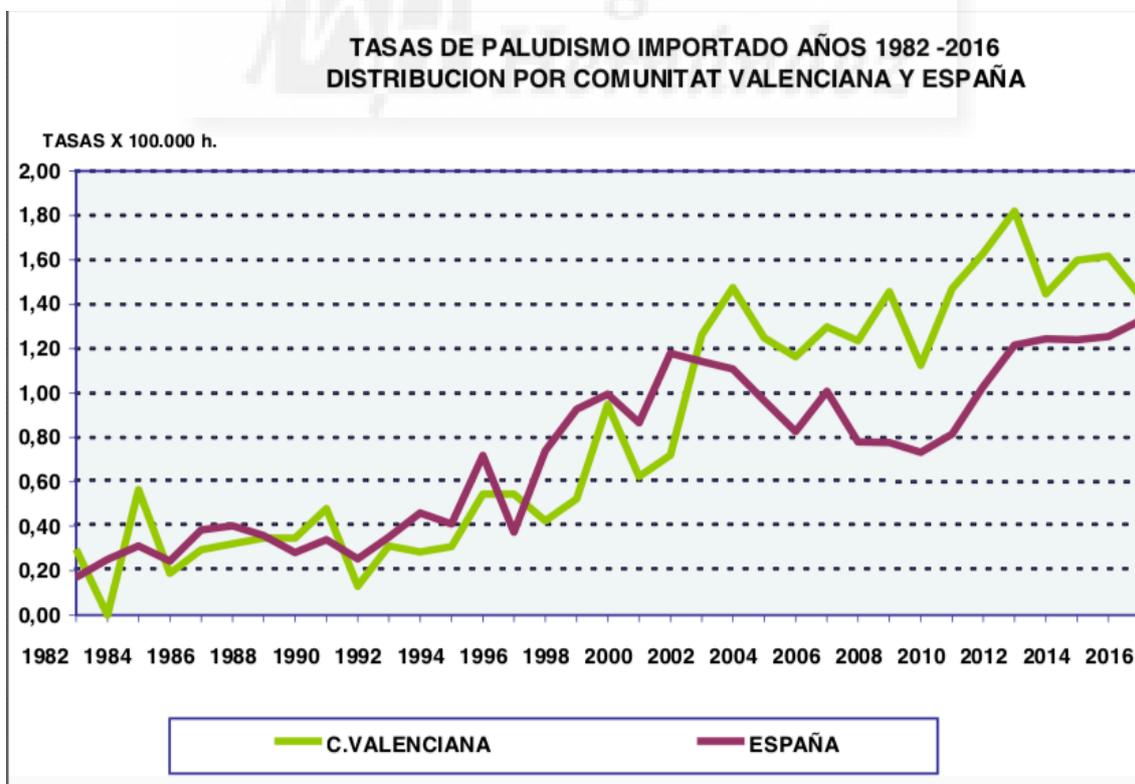


Figura 13. Tasas de paludismo importado en España y Comunidad Valenciana entre 1982 y 2016

La distribución de las regiones implicadas en la adquisición de paludismo guarda relación con lo esperado, pues un 92,6% de los pacientes de este estudio adquirieron la enfermedad tras viaje a África subsahariana. Tiene sentido, ya que la OMS estima que el 90% de los casos de transmisión ocurren en esta región⁷. El país con mayor número de casos es Guinea Ecuatorial, responsable de un 46,9 % del total, donde la única especie presente es *P. falciparum*²⁴. Llama la atención que casi la mitad de los casos se den en Guinea Ecuatorial, pues es un país pequeño, con apenas 1.200.000 habitantes. Tiene su explicación si se tiene en cuenta que fue una colonia española hasta el 12-10-1968, lo que podría tener influencia en la decisión de sus habitantes de emigrar a España, teniendo aún cierta influencia cultural e histórica en el país.

En lo que respecta a la especie, también concuerdan los resultados, pues en 116 pacientes (82%) del total de 142 de los que se obtuvieron datos de especie, presentan infección por *P. falciparum*, además de ser una de las especies implicadas en el único caso de malaria mixta (*P. falciparum* y *P. ovale*). El *P. falciparum* es la especie más prevalente en África. Un mayor número de casos de adquisición de paludismo en África subsahariana implica un mayor número de casos de *P. falciparum*^{7,24}.

De un total de 109 pacientes que realizaron un viaje (no inmigrantes) de los que se tenía información en este estudio, solo 8 (7%) refirieron una adecuada quimioprofilaxis (entendiendo por tal fármaco, dosis y duración correctos) lo que da una idea de la importancia de esta variable y de la posible mejora que se puede tener en este aspecto aumentando el número de personas que acude a las consultas pre-viaje y aumentando el porcentaje de cumplimiento de las pautas de quimioprofilaxis. Se estima que el porcentaje de casos de paludismo importado sin una adecuada quimioprofilaxis oscila entre un 85 y un 97%, a la vez que solo un 30% aproximadamente de los viajeros a zonas endémicas realizan la quimioprofilaxis de manera adecuada^{19,26}.

Hablando de los signos y síntomas, los más frecuentes en este estudio son la fiebre, escalofrío, cefalea, sudoración y artromialgias. Es complejo discernir si la fiebre es independiente de la sudoración o los escalofríos, al igual que es posible que un paciente con fiebre que acude a consulta omita alguna de las dos últimas, dando prioridad a la fiebre. Si tomamos solo la fiebre las cefaleas y las artromialgias podemos afirmar que coincide con lo indicado por el Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI) respecto a paludismo importado¹⁹, aunque hubo otros como las náuseas (30,6%), vómitos (27,9%) o diarrea (23,8%) que también se presentaron con relativa frecuencia. Esto es importante, ya que puede dar lugar a error por parte de los médicos en Urgencias y diagnosticarse como diarrea del viajero, cuando en realidad son síntomas frecuentes en el paludismo (aproximadamente en 1 de cada 4 pacientes en este estudio). La esplenomegalia se dio en 1 de cada 4 pacientes (25,2 %), entrando en el rango de los valores indicados en la guía de la SEMTSI de malaria importada¹⁹. Este dato junto con la presencia de fiebre en el 95,2 % de casos es un alto indicativo de la presencia de la enfermedad, ya que cuando cursan juntos la malaria es el diagnóstico más probable²¹. El análisis bivariante ha demostrado que los pacientes inmigrantes presentan esplenomegalia con mayor frecuencia que los no inmunes (42,1% vs. 19,4%). Tiene sentido que sea así debido a que han vivido en zona endémica y es frecuente que el organismo haya estado en contacto con el parásito en repetidas ocasiones, con la hiperestimulación inmune que ello conlleva.

En cuanto a las alteraciones hematológicas y bioquímicas, las más frecuentes del presente estudio fueron la trombocitopenia, la hiperrubilinemia, la elevación de las transaminasas ALT y AST y los altos niveles de LDH. Respecto a esta última, fue la que se obtuvo una muestra más baja, tan solo se obtuvo datos de un total de 92 pacientes del total de 147 que formaban parte del estudio, aunque los datos de la media y mediana (485,1 U/L y 435,5 U/L) son superiores al rango normal esperado en un paciente sin patologías (105-333 U/L). Tanto de la bilirrubina total como de las plaquetas tenemos datos de 143 pacientes. En el caso de las plaquetas la media y la mediana (123831,4/mm³ y 106000/mm³) se

sitúan en valores patológicos por déficit de las mismas, considerando valor normal $\geq 150.000/\text{mm}^3$. La bilirrubina total también se presenta afectada, pero en este caso por exceso (media 1,49 mg/dl y mediana 1,16 mg/dl; valor patológico considerado si > 1 mg/dl).

El análisis bivariante ha demostrado que los inmigrantes presentan dichas alteraciones en menor medida que los no inmunes. Los resultados fueron: hiperbilirrubinemia presente en el 70,6% de los no inmunes por el 47,4% (OR 1,79) de los semiinmunes. Trombocitopenia presente en el 81,7 % de los no inmunes por el 34,2% de los semiinmunes (OR 3,59). Leucopenia presente en el 34,9 % de los no inmunes por el 13,2% de los semiinmunes (OR 1,3). Estos datos podrían indicar una mayor gravedad del paludismo en pacientes no inmunes.

Las complicaciones derivadas del paludismo fueron muy variadas, y todos los casos con complicaciones estuvieron producidos por *P. falciparum*, que es la especie que suele estar asociada a los casos graves^{1,3,5,13,15}. En el caso del presente estudio, 18 pacientes (94,7%) de los 19 que hicieron complicaciones tuvieron el origen de la infección en África subsahariana.

En lo que respecta a las limitaciones de este estudio, podemos indicar como la principal el carácter retrospectivo del mismo. Esto hace que en algunas variables haya valores nulos o perdidos por falta de información en las historias clínicas. Otras de las limitaciones es el tamaño de la muestra (n=147) y que el estudio se haya realizado en un único centro hospitalario, por lo que podría no tener mucha validez externa. De cualquier forma, desde el HGUA se declaran aproximadamente un 45% de todos los casos de paludismo de la provincia de Alicante²³ y la mayoría de los resultados obtenidos concuerdan con los datos de los informes de vigilancia epidemiológica del paludismo a nivel nacional y de la Comunidad Valenciana, y con diversos estudios realizados en España^{9,19, 27}.

6. CONCLUSIONES

- Pese a que la transmisión autóctona en España es prácticamente nula, la malaria sigue siendo un importante problema debido a los altos flujos migratorios y a una tendencia creciente de casos importados.
- La región más frecuente de adquisición de paludismo importado es el África subsahariana, así como la especie más frecuente es el *P. falciparum*.
- Un porcentaje muy pequeño de los pacientes del estudio realizó correctamente una quimioprofilaxis antipalúdica, lo que hace necesario una mayor incidencia en campañas que conciencien a los viajeros a zonas endémicas de la importancia de dicha quimioprofilaxis.
- Las personas no inmunes (viajeros y VFR) presentan algunas alteraciones hematológicas y bioquímicas asociadas con la gravedad del paludismo con más frecuencia que las personas con semiinmunidad (inmigrantes).
- El paludismo es una enfermedad que puede producir fallo multiorgánico y muerte aún después de eliminar el parásito de la sangre, y esto sucede en la mayoría de ocasiones si no se diagnostica y trata con rapidez.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ European Centre for Disease Prevention and Control [sede web]. Solna (Suecia) [citado 9 marzo 2018]. Factsheet about malaria. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/malaria/facts/factsheet>
- ² Luchavez J, Espino F, Curameng P, Espina R, Bell D, Chiodini P, et al. Human infections with *Plasmodium Knowlesi*, the Philippines. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(5), 811-813.
- ³ Centers for Disease Control and Prevention [sede web]. Atlanta (USA) [actualizado 20 diciembre 2017; consultado 9 marzo 2018]. Frequently Asked Questions about Malaria. Disponible en: <https://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html>
- ⁴ de Alvarenga DAM, Culleton R, de Pina-Costa A, Rodrigues DF, Bianco C Jr., Silva S, et al. An assay for the identification of *Plasmodium simium* infection for diagnosis of zoonotic malaria in the Brazilian Atlantic Forest. *Sci Rep.* 2018;8(1):86.
- ⁵ Velasco E, Gomez-Barroso D, Varela C, Diaz O, Cano R. Non-imported malaria in non-endemic countries: a review of cases in Spain. *Malar J.* 2017;16:260.
- ⁶ Centers for Disease Control and Prevention [sede web]. Atlanta (USA) [actualizado 17 marzo 2017, consultado 12 marzo 2017]. Where Malaria Occurs. Disponible en: <https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>
- ⁷ World Organization Health [sede web]. Ginebra (Suiza) [citado 9 marzo 2018]. Puntos clave: Informe mundial sobre el paludismo 2017. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/es/>
- ⁸ Velasco E, Díaz O, Rodríguez E. Cincuenta años sin paludismo. *Bol Epidemiol Semanal.* 2014;22(8):91-9
- ⁹ Norman F, López-Polín A, Salvador F, Treviño B, Calabuig E, Torrús D, et al. Imported malaria in Spain (2009–2016): results from the +REDIVI Collaborative Network. *Malar J.* 2017;16:407.
- ¹⁰ Legros F, Danis M. Surveillance of malaria in European Union countries. *Euro Surveill.* 1998 May;3(5):45-7.
- ¹¹ Schwartz E. Prophylaxis of Malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;4(1):e2012045
- ¹² Shellvarajah M, Hatz C, Schlagenhauf P. Malaria prevention recommendations for risk groups visiting sub-Saharan Africa: A survey of European expert opinion and international recommendations. *Travel Med Infect Dis.* 2017;19:49-55.

¹³ Centers for Disease Control and Prevention [sede web]. Atlanta (USA) [actualizado 26 enero 2018; consultado 14 marzo 2018]. *Malaria Informa Information and Prophylaxis, by Country*. Disponible en: https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/t.html.

¹⁴ Santa-Olalla P, Vazquez-Torres M C, Latorre-Fandós E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azón A, et al. *First autochthonous malaria case due to Plasmodium vivax since eradication, Spain, October 2010*. *Euro Surveill*. 2010;15(41):19684

¹⁵ Suárez B, Sierra M, Gil S, Sánchez A, Santos S, Morales I, et al. *Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo, 2015 [monografía en internet]*. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2015 [citado 15 marzo 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_paludismo_2015_FINAL.pdf

¹⁶ Askling H, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini P, Grobusch M, et al. *Management of imported malaria in Europe*. *Malar J*. 2012;11:328.

¹⁷ Schumacher R, Spinelli E. *Malaria in Children*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012073.

¹⁸ Prats G. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Madrid: Médica Panamericana; 2012

¹⁹ Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez J, et al. *Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:e1-e13.

²⁰ Torrús D, Carranza C, Ramos J, Rodríguez J, Rubio J, Subirats M, et al. *Diagnóstico Microbiológico de la Malaria Importada*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(Supl 2):40-46.

²¹ Aparicio P, Torrús D, Treviño B, Zubero Z. *Guía de aproximación al viajero con fiebre al regreso al trópico [monografía en internet]*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2006 [citado 18 marzo]. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-GuiaClinica1_2006_Viajero.pdf

²² Cañavate C, Cuadros J, Martínez R, Martín-Rabadán P. *Procedimientos en Microbiología Clínica [monografía en internet]*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2009 [citado 18 de marzo]. Disponible en:

<http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia35.pdf>

²³ Generalitat valenciana [sede web]. Valencia: DGSP [citado 10 de mayo]. Dirección general de salud pública. Informes epidemiológicos. Disponible en: https://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/informe_etv_CV2016.pdf

²⁴ World Organization Health [sede web]. Ginebra (Suiza) [citado 10 mayo 2018]. Guinea Ecuatorial. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_gnq_en.pdf?ua=1

²⁵ Paludismo.org [Sede web]. [Citado 11 mayo 2018]. Distribución geográfica del paludismo en el mundo. Disponible en: <http://www.paludismo.org/distribucion-geografica/>

²⁶ Arcos S, Salinas F. Cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica en ASPFOR XXXIII. *Sanid Mil.* 2015;71(2):103-108.

²⁷ Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascón J, Treviño B, Muñoz 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.

