

# Presentación clínica y complicaciones de malaria importada por *Plasmodium falciparum* en dos grupos de población: viajeros e inmigrantes

Elisa Salvadó<sup>a</sup>, María Jesús Pinazo<sup>b</sup>, José Muñoz<sup>a</sup>, David Alonso<sup>a</sup>, Denise Naniche<sup>c</sup>, Alfredo Mayor<sup>c</sup>, Llorenç Quintó<sup>d</sup> y Joaquim Gascón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Medicina Tropical. Centro de Salud Internacional. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. <sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital Sant Joan de Déu. Fundació Althaia. Red asistencial de Manresa. Manresa. Barcelona. <sup>c</sup>Laboratorio de Malaria. Centro de Salud Internacional. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. <sup>d</sup>Sección de Estadística. Centro de Salud Internacional. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

**INTRODUCCIÓN.** La malaria por *Plasmodium falciparum* es la forma más agresiva de esta enfermedad, que se registra en el 90% en África. Sólo adquieren cierto grado de inmunidad los originarios de zonas endémicas. Es incierto si la inmunidad se pierde al perder el contacto con el parásito.

**PACIENTES Y MÉTODOS.** Estudio retrospectivo de los pacientes con malaria importada de África por *P. falciparum* en el Hospital Clínic de Barcelona, en el período 1999-2005. Comparamos características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio entre inmigrantes y viajeros.

**RESULTADOS.** De 187 pacientes, 85 eran inmigrantes de zona endémica, la mayoría de los cuales residían desde hacía más de 5 años en zona no endémica y presentaron menos complicaciones.

**DISCUSIÓN.** Estos datos podrían apuntar a cierta persistencia de la inmunidad cuando personas previamente semiinmunes migran a zonas no endémicas.

**Palabras clave:** Malaria. *Plasmodium falciparum*. Viaje. África. Complicaciones.

Clinical presentation and complications of *Plasmodium falciparum* malaria in two populations: travelers and immigrants

**INTRODUCTION.** *Plasmodium falciparum* malaria is the most aggressive form of this disease, with 90% of cases occurring in Africa. Only natives of malaria-endemic areas can acquire a certain degree of immunity to the disease. It is not known whether immunity is lost when contact with the parasite is discontinued.

**PATIENTS AND METHODS.** Retrospective study of cases of *falciparum* malaria imported from Africa, performed in Hospital Clínic, Barcelona (Spain), from 1999 to 2005.

Correspondencia: Dra. E. Salvadó.  
Sección de Medicina Tropical.  
Centro de Salud Internacional. Hospital Clínic.  
Rosselló, 132. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: Elisasal@yahoo.es

Manuscrito recibido el 18-12-2006; aceptado el 18-6-2007.

**Clinical, epidemiological and laboratory parameters were compared between travelers and African immigrants.**  
**RESULTS.** Among 187 patients, 85 were immigrants from an endemic area who had been living in a non-endemic area for more than 5 years. These patients presented fewer complications than travelers.

**DISCUSSION.** These data may point to a certain persistence of immunity in previously semi-immune persons who migrate to non-endemic areas.

**Key words:** Malaria. *Plasmodium falciparum*. Travel. Africa. Complications.

## Introducción

La malaria continúa siendo un problema de salud mundial. La incidencia anual se estima en 300-500 millones de casos, con una gran morbilidad y con un registro de entre 1 y 2 millones de muertes anuales, a expensas de la forma más agresiva, causada por *Plasmodium falciparum*. La mayor carga de la enfermedad se encuentra en África, donde se registra el 90% de los casos<sup>1</sup>.

Los residentes de zonas endémicas adquieren cierto grado de inmunidad después de la exposición repetida al parásito, disminuyendo con la edad la frecuencia y la gravedad de los episodios palúdicos<sup>1</sup>. Se cree que la inmunidad se pierde con el cese de exposición al parásito; no obstante, no hay estudios que demuestren esta clásica afirmación<sup>2</sup>. El riesgo de malaria complicada es mayor en niños y embarazadas de zona endémica y en viajeros procedentes de zona no endémica, sin inmunidad previa frente al parásito<sup>3</sup>.

Se comparan las características epidemiológicas y clínicas de la malaria por *P. falciparum*, importada de África, en dos grupos de pacientes, viajeros europeos e inmigrantes africanos residentes actualmente en Europa.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de malaria por *P. falciparum* importados del continente africano y diagnosticados en el Hospital Clínic de Barcelona, entre enero de 1999 y junio de 2005.

Las variables epidemiológicas estudiadas fueron edad, sexo, país de origen y años de residencia en Europa en caso de inmigrantes. Los datos del viaje incluyeron país visitado, duración del viaje en días y realización de quimioprofilaxis. Los datos clínicos recogidos fueron: mo-

**TABLA 1. Características epidemiológicas según el lugar de origen**

	Originarios de zona endémica (n = 85)	Originarios de zona no endémica (n = 102)	p
<b>Edad (años)</b> (media)	37	42	0,004
<b>Sexo</b>			0,549
Hombres	32 (37,6%)	42 (41,2%)	
Mujeres	53 (62,4%)	60 (58,8%)	
<b>Zona visitada</b>			0,973
<b>África central</b>	45 (52,9%)	22 (21,6%)	
Guinea Ecuatorial	29	10	
Camerún	2	9	
Nigeria	13	0	
Congo	1	3	
<b>África occidental</b>	35 (41,2%)	63 (61,8%)	
Burkina Faso	0	9	
Guinea-Conakry	1	1	
Benin	0	3	
Guinea Bissau	1	0	
Togo	1	8	
Senegal	14	25	
Costa de Marfil	1	8	
Mali	4	6	
Gambia	9	1	
Ghana	4	2	
<b>África oriental</b>	3 (3,5%)	7 (6,9%)	
Chad	0	1	
Sudán	0	1	
Uganda	1	2	
Kenia	1	1	
Tanzania	1	1	
Etiopía	0	1	
<b>África meridional</b>	1 (1,2%)	10 (9,7%)	
Mozambique	1	7	
Sudáfrica	0	1	
Madagascar	0	1	
Angola	0	1	
Varias zonas	1 (1,2%)	0	
<b>Corta/larga estancia</b>			0,004
< 180 días	60 (70,6%)	66 (64,7%)	
> 180 días	5 (5,9%)	23 (22,5%)	
Sin datos	20 (23,5%)	13 (12,8%)	
<b>Años de residencia en España</b>			
< 1	2 (2,4%)		
1-5	17 (20%)		
5-10	12 (14,1%)		
10-20	20 (23,5%)		
> 20	9 (10,6%)		
Sin datos	25 (29,4%)		
<b>Parasitemia (%)</b> (mediana)	0,135	0,2	0,1338
<b>Complicaciones</b>	1	17	0,0001
<b>Muertes</b>	0	5	0,064
<b>Quimioprofilaxis</b>			0,043
Completa	4	14	
Mefloquina	1	5	
Cloroquina + proguanil	2	5	
Cloroquina	1	4	
Incompleta o no realizada	76	74	
Sin datos	5	14	

tivo de consulta, período de incubación, tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico y la aparición de las complicaciones. La malaria complicada se definió según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2000<sup>3</sup>. El diagnóstico se realizó únicamente mediante extensión fina y gota gruesa, cuantificándose la parasitemia. El tratamiento para ambos grupos se realizó durante 7 días con quinina 10 mg/kg/8 h y doxiciclina 100 mg/12 h, i.v. o v.o., según tolerancia y gravedad clínica. En caso de contraindicación se utilizaron los fármacos de segunda línea disponibles (clindamicina, mefloquina o atovacuona-proguanil).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las distintas variables (proporciones, media  $\pm$  desviación estándar), comparación de variables categóricas mediante el test de chi al cuadrado y comparación de variables cuantitativas mediante la t de Student (si seguían una distribución normal) y test de Ranksum (si seguían una distribución no normal). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El procesamiento de los datos obtenidos se realizó con el paquete estadístico STATA.

## Resultados

Durante el período descrito, se diagnosticaron 187 casos de malaria por *P. falciparum* importada de África, de los cuales 102 (54,5%) eran originarios de zona no endémica (99 europeos, 2 marroquíes, 1 libanés) y 85 (45,5%) eran inmigrantes africanos originarios de zona endémica de malaria, residentes en España. Las características de cada grupo se describen en la tabla 1. El grupo de originarios de zona endémica tenía menor edad, había realizado viajes más cortos, realizó menos quimioprofilaxis y presentó menor tasa de complicaciones. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Cabe destacar que el 96% de los originarios de zona endémica (de los que se disponía este dato) residía hacia más de 1 año en Europa y el 70% más de 5 años. No pudimos recoger los datos sobre los viajes a su país de origen durante este período por ausencia de dicha información en la mayoría de los casos. De todos los pacientes, 52 realizaron quimioprofilaxis (27,8%), aunque sólo la completaron 18 (9,6%). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al período de incubación, el tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, ni tampoco en el grado de parasitemia.

Se produjeron complicaciones en 18 pacientes, 17 de los cuales eran originarios de zona no endémica y 1 era una in-

**TABLA 2. Complicaciones clínicas según el lugar de origen**

Complicaciones*	Originarios de zona endémica**	Originario de zona no endémica
Malaria cerebral	0	4
EAP	0	3
Distrés respiratorio	0	4
Insuficiencia renal aguda	0	8
Acidosis metabólica	0	2
CID	0	3
Hipoglucemia	1	1
Anemia aguda	1	1
Muerte	0	5

\*En algunos de los pacientes se dio más de una complicación pese a que hemos descrito la incidencia de cada una de ellas de manera aislada.

\*\*La única paciente originaria de zona endémica que tuvo complicaciones era una inmigrante embarazada que residía en España desde hacía 2 años.

CID: coagulación intravascular diseminada; EAP: edema agudo pulmonar.

migrante africana embarazada ( $p = 0,0001$ ). Las complicaciones registradas se muestran en la tabla 2. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mediana de edad entre grupo con complicaciones (51,5 años) y sin complicaciones (38 años) ( $p = 0,001$ ), aunque estratificándose en dos grupos de edad (0-60 y > 60 años) no se observaron diferencias respecto a la aparición de complicaciones. El grado de parasitemia fue mayor en el grupo de complicados (mediana del 2,4%) que en el de no complicados (0,17%) ( $p = 0,0001$ ). No se encontró relación entre la duración del viaje y la aparición de complicaciones ( $p = 0,738$ ). De los pacientes con complicaciones sólo 2 (11,1%) habían realizado quimioprofilaxis completa (uno con cloroquina y el otro con cloroquina-proguanil).

Fallecieron cinco pacientes, todos originarios de zona no endémica. Todos ellos presentaron fallo multiorgánico y en cuatro hubo clínica compatible con malaria cerebral. La mortalidad entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa probablemente debido al insuficiente número de la muestra. Solamente realizó quimioprofilaxis uno de ellos y fue incompleta. Las parasitemias en el momento del diagnóstico de dichos pacientes fueron el 0,5, el 1,7, el 3,1, el 17,5 y el 36%, respectivamente.

## Discusión

El hallazgo más relevante de este estudio es la tasa de complicaciones significativamente mayor en pacientes originarios de zona no endémica que en inmigrantes africanos originarios de zona endémica, a pesar de que más del 70% de estos últimos residían desde hacía más de 5 años en zona no endémica y de su uso significativamente menor de quimioprofilaxis antipalúdica. El único caso de complicación en inmigrante africano fue una mujer embarazada, situación que es conocida como de riesgo para los episodios maláricos debido a la inmunosupresión temporal que conlleva el embarazo<sup>4</sup>. Aunque se observó una diferencia de edad significativa entre los diferentes grupos según el lugar de origen, ésta no influyó en cuanto a la aparición de complicaciones, a diferencia de otros estudios en los que sí se ha observado mayor tasa de complicaciones en viajeros de más de 60 años<sup>5</sup>. Así mismo, la duración del viaje (viaje de corta o larga estancia, según la definición más ampliamente extendida) tampoco pareció influir en la aparición de complicaciones. Estos resultados, que se han observado en pocas series publicadas en la literatura médica durante los últimos años<sup>6-9</sup>, apuntan a una cierta persistencia de la inmunidad adquirida contra la malaria en personas previamente semiinmunes, a pesar del tiempo transcurrido en zona no malárica. Este hecho iría en contra de la clásica afirmación de que la inmunidad contra la malaria se pierde después de la pérdida de contacto con el parásito, después de meses o años de vivir en zonas no endémicas de malaria<sup>2</sup>. La gran complejidad del parásito en cuanto a variabilidad antigénica y de polimor-

fismos genéticos hace que de momento no se conozcan con certeza todos los mecanismos de la inmunidad natural adquirida contra la malaria. Son necesarios más estudios que profundicen sobre dichos mecanismos para conocer el desarrollo y la duración de inmunidad natural contra la malaria. Un factor limitante de este estudio es no disponer de los datos referentes a si los inmigrantes residentes en zona no endémica, habían realizado viajes durante este período a zona endémica, puesto que podría influir en cuanto a la persistencia de la inmunidad.

Se objetivó una parasitemia significativamente mayor en el grupo de malaria complicada, corroborándose el grado de parasitemia como factor asociado a enfermedad grave, especialmente en pacientes no inmunes<sup>3</sup>.

En cuanto a la quimioprofilaxis, se halló una tasa alta de incumplimiento o no realización significativamente mayor entre pacientes africanos y entre viajeros no inmunes que presentaron complicaciones. Llama la atención que cinco de los pacientes tomaron cloroquina como único fármaco quimioprofiláctico, cuando ya no está indicado para zonas donde *P. falciparum* es resistente<sup>10</sup>. Estos datos deberían hacer reflexionar al personal sanitario que da consejos al viajero y ser usados para recomendar de manera contundente la realización de profilaxis antipalúdica a todos los viajeros que viajan a zonas endémicas de alto riesgo de malaria por *P. falciparum*.

## Financiación

La Dra. E. Salvadó está becada por la Fundación LAIR. El Dr. D. Alonso está contratado con cargo a fondos de RICET. El Centro de Salud Internacional recibe financiación de RICET y RCESP.

## Bibliografía

- White NJ. Malaria. En: Cook GC, editor. Manson's Tropical Diseases. 20th ed. London: WB Sanders; 1996. p. 1087-164.
- Struik SS, Riley EM. Does malaria suffer from lack of memory? Immunol Rev. 2004;201:268-90.
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94 Suppl 1.
- Menendez C. Malaria during pregnancy. Curr Mol Med. 2006;6:269-73.
- Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjorup I, Coulad JP, Clerinx J, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. Clin Infect Dis. 2003;36:990-5.
- Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? Am J Trop Med Hyg. 2005;72:21-5.
- Calleri G, Lipani F, Macor A, Belloro S, Riva G, Caramello P. Severe and complicated *Falciparum* malaria in Italian travellers. J Travel Med. 1998; 5:39-41.
- Matteelli A, Colombini P, Gulletta M, Castelli F, Carosi G. Epidemiological features and case management practices of imported malaria in northern Italy (1991-1995). Trop Med Int Health. 1999;4:653-7.
- Jensenius M, Ronning EJ, Blystad H, Bjorneklett A, Hellum KB, Bucher A, et al. Low frequency of complications in imported falciparum malaria: a review of 222 cases in south-eastern Norway. Scand J Infect Dis. 1999;31:73-8.
- World Health Organization. International travel and health publication. 2005;132-51. Disponible en: www.who.int/ith