



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**Malalties infeccioses emergents
a la zona Metropolitana
Nord de Barcelona**



Sílvia Roure i Díez
2015



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Medicina

Programa de doctorat: Medicina Interna

Malalties infeccioses emergents a la zona Metropolitana Nord de Barcelona

Doctorant:

Sílvia Roure i Díez
Especialista en Medicina Interna

Directora de Tesi:

M^a Luisa Pedro-Botet Montoya
Especialista en Medicina Interna
Doctora en Medicina
Professora Titular; Universitat Autònoma de Barcelona

Director de Tesi:

Jordi Serra Pueyo
Especialista en Gastroenterologia
Responsable de la Unitat de Proves Funcionals Digestives
Doctor en Medicina

A la Jana H,
Tot el que val la pena,
mereix un esforç

“Des de que vaig deixar el Líban al 1976 per instal·lar-me a França, quantes vegades m’hauran preguntat, amb la millor intenció del món, si em sento “més francès” o “més libanès”. I la meva resposta és sempre la mateixa: “Les dues coses!”. I no perquè vulgui ser equilibrat o equitatiu, sinó perquè mentiria si digués alguna altra cosa. El que fa que sigui jo, i no un altre, és justament això, estar a cavall entre dos països, entre dos o tres idiomes, entre diverses tradicions culturals. És això justament el que defineix la meva identitat”.

—AMIN MAALOUF
Identitats Assassines

"El veritable descobriment no consisteix en buscar nous paisatges, sinó a mirar amb ulls nous"

—MARCEL PROUST

"No estalla como las bombas ni suena como los tiros. Como el hambre, mata callando. Como el hambre, mata a los callados: los que viven condenados al silencio y mueren condenados al olvido. Tragedia que no suena, enfermos que no pagan, enfermedad que no vende..."

El mal de Chagas no es negocio que atraiga a la industria farmacéutica, ni es tema que interese a los políticos ni a los periodistas. Elige a sus víctimas en el poverío. Las muerde y lentamente, poquito a poco, va acabando con ellas. Sus víctimas no tienen derechos, ni dinero para comprar los derechos que no tienen. Ni siquiera tienen el derecho de saber de qué mueren..."

—Eduardo Galeano
Chagas, una tragèdia silenciosa.

Índex

Acrònims	xi
Introducció.....	13
1. Malalties infeccioses emergents	15
1.1. Definició	15
1.2. Factors determinants de les malalties emergents	16
1.3. Població de risc: viatgers, immigrants i immigrants viatgers	17
1.4. Unitats de salut internacional	22
2. Malalties infeccioses emergents a Europa	23
2.1. Arbovirosis: dengue i chikungunya	23
2.2. Paràsits intestinals: <i>Strongyloides stercoralis</i> a Europa	27
2.3. Malaltia de Chagas a Europa.....	28
3. Malalties infeccioses emergents a la zona Metropolitana Nord.....	30
Hipòtesi de treball.....	33
Objectius	35
Estructura, pacients i mètodes	39
Resultats.....	43
Discussió general	63
Conclusions.....	81
Bibliografia	83
Annex 1: Compendi d'articles	93
Annex 2: Estudi de la motilitat esofàgica amb manometria d'alta resolució en pacients infectats per <i>Trypanosoma cruzi</i>	122
Annex 3: Publicacions i treballs en relació a la temàtica de la tesi doctoral.....	124
Agraïments	129

Acrònims

Ae: Aedes

AP: Atenció Primària

ECDP: Centre Europeu de Malalties Prevenibles

EEl: Esfínter esofàgic inferior

HRM: Manometria d'Alta Resolució

IDESCAT: Institut d'estudis estadístics de Catalunya

VFA: Viatgers Immigrants que visiten familiars i amics

VML: Viatgers per motiu laboral

OMS: Organització Mundial de la Salut

OMT: Organització Mundial del Turisme

PROSICS: Programa de Salut Internacional de l'Institut Català de la Salut

UE: Unió Europea

USAI: Unitat de Salut Internacional

VIH: Virus de la immunodeficiència humana

Introducció

L'escenari de les malalties infeccioses en el nostre entorn està canviant. L'increment exponencial en el número de viatgers internacionals i els moviments migratoris condicionen l'aparició de infeccions emergents a Europa. Aquestes infeccions emergents tenen implicacions a diferents nivells.

Primer, apareix en el nostre medi la probabilitat que es transmetin infeccions que no són endèmiques. La possibilitat de transmissió no vectorial (vertical, transfusional o per trasplantament) en el cas de la malaltia de Chagas, fa que es tinguin que contemplar nous sistemes de cribratge per tal de detectar o evitar que es donin infeccions en un país no endèmic. Segon, alguns individus esdevenen reservoris naturals de la infecció en un nou medi, per exemple el cas de dengue i chikungunya, que juntament al canvi climàtic i a l'aparició de vectors eficaços fan aparèixer la possibilitat de que es donin casos autòctons secundaris arrel de casos índex importats. Tercer, apareixen infeccions potencialment greus en immigrants immunodeprimits, reactivacions de infeccions importades latents o asimptomàtiques, com per exemple el cas de la infecció per *Strongyloides stercoralis* o la *histoplasmosi disseminada*. Quart, caldrà adaptar els sistemes sanitaris tan preventius com assistencials a les noves necessitats, en aquest sentit, les Unitats de Salut Internacional s'hauran d'especialitzar en prevenir, diagnosticar i tractar aquestes infeccions. També caldrà adaptar tot el sistema sanitari abastant des de l'Atenció Primària a l'atenció especialitzada. Cinquè, s'hauran d'extremar les mesures de vigilància epidemiològica i adaptar les intervencions de Salut Pública al nou escenari.

Els quatre treballs que configuren aquesta tesi posen en relació les malalties infeccioses emergents i les implicacions esmentades anteriorment en la zona Metropolitana Nord de Barcelona, centrant-se en tres temes:

- a. Els factors de risc del viatger internacional (*Publicació 1: La crisi econòmica condiona la aparició d'un nou perfil de risc en viatgers internacionals?*)
- b. Infeccions arbovíriques que afecten al viatger internacional (*Publicació 2: Infeccions per arbovirus diagnosticades en una àrea europea colonitzada per *Aedes albopictus* (2009-2013, Catalunya)*)
- c. L'aparició de infeccions emergents importades en el grup de immigrants que resideixen en la nostra zona d'estudi: *Strongyloides stercolaris* (*Publicació 3: Strongyloides stercolaris, l'helminth ocult. Característiques epidemiològiques i clíniques de 70 casos diagnosticats a l'Àrea Metropolitana Nord de Barcelona, Estat Espanyol, 2003-2012*) i Malaltia de Chagas (*Publicació 4: Un estudio clínico-epidemiológico de la población infectada por *Trypanosoma cruzi* en la zona Metropolitana Norte de Barcelona*)

Per tal de contextualitzar els quatre treballs que configuren aquesta tesi introduïrem els següents conceptes rellevants:

1. Què són les malalties infeccioses emergents? Quins són els seus factors determinants? Quina és la població més vulnerable? Quin paper tenen les Unitats de Salut Internacional?
2. Malalties infeccioses emergents a Europa
3. Malalties infeccioses emergents en la zona Metropolitana Nord de Barcelona

1. Malalties infeccioses emergents

1.1. Definició

Les malalties infeccioses emergents són les causades per patògens que han aparegut de nou en una població, o ja havien existit però pateixen un augment de la seva incidència o distribució geogràfica¹. Les malalties re emergents estant incloses dins de les emergents i són les que havent estat sota control, ara tornen a ressorgir².

El moviment continu de persones que es desplacen ja sigui per viatges o per fluxos migratoris ha condicionat l'aparició de malalties importades i emergents cap a països on la majoria d'aquestes infeccions no són endèmiques (Figura 1).

La importació d'aquestes infeccions reflexa l'existència de tres factors principals: el primer, la gran diferència de desenvolupament econòmic i sanitari entra països de renda baixa i països industrialitzats; el segon, la diferència climàtica, que permet la existència de vectors eficients i condicions ambientals adequades per a la seva transmissió, i el tercer, els grans moviments poblacionals, junt a la rapidesa i el volum creixent dels mitjans de transport que caracteritzen aquesta època de globalització³.

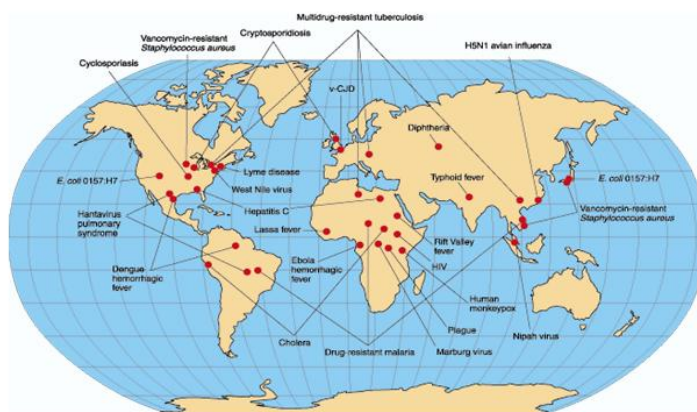


Figura 1: Brots recents de malalties infeccioses emergents i reemergents².

1.2. Factors determinants de les malalties emergents

Diversos factors condicionen l'aparició i ressorgiment d'aquestes malalties⁴.

- a. **Factors demogràfics i de comportament.** El creixement demogràfic ocasiona una major interacció humana, amb un conseqüent augment del risc de contagi. Les migracions cap a països industrialitzats condicionen que no només es creïn comunitats d'immigrants amb condicions higièniques i de vida inadequades, sinó que també es generen situacions epidemiològiques noves, doncs arriben persones que representen reservoris (malalts o portadors) d'agents que no existien o havien sigut eliminats feia temps. El comportament humà i els seus hàbits també poden influir en la disseminació de infeccions, com per exemple, el cas de les infeccions de transmissió sexual i el VIH.
- b. **Factors tecnològics i industrials.** Entre els molts factors es poden incloure la contaminació del sòl, de l'aire o de l'aigua que pot provocar desequilibris en la biosfera i condicionar la migració de la fauna, i l'home pot passar a ser una baula intermèdia d'agents patògens que poden afectar animals i a l'home mateix
- c. **Factors derivats del desenvolupament econòmic i ús de la terra.** Les pressions comercials i poblacions han conduït a la invasió de boscos i selves, exposant a les poblacions a agents exòtics i malalties enzoòtiques com la febre groga, la ràbia i les febres hemorràgiques.
- d. **El comerç internacional.** El impacte de les migracions i el comerç internacional fa que augmenti el número de persones que es mouen pel món, ja siguin immigrants com viatgers per motius laborals (VML). El comerç de productes alimentaris també augmenta el risc de transmissió de malalties. Per exemple s'han produït casos de colera als EEUU per aliments introduïts procedents d'Amèrica Llatina.

- e. **Adaptació i canvi de microorganismes.** Un dels factors més preocupants és l'aparició de resistències a antibiòtics. En els últims anys han aparegut resistències de tractaments per a la malària, tuberculosi i meningitis entre d'altres.
- f. **Polítiques de Salut Pública.** Factors claus en el ressorgiment d'aquestes malalties són la no actualització de les activitats en salut pública, especialment la vigilància i les condicions dels laboratoris encarregats d'identificar ràpidament els problemes emergents.

Les autoritats sanitàries assenyalen que la millor defensa és conèixer i diagnosticar-les el més aviat possible, comprendre la seva epidemiologia i la seva biologia bàsica i estar preparats per respondre ràpidament amb intervencions racionals i eficaces, tan a nivell local, regional com intercontinental.

1.3. Població de risc: viatgers, immigrants i immigrants viatgers

La població de risc de les malalties infeccioses emergents són en gran part els viatgers internacionals i els immigrants molts d'ells procedents des de zones tropicals o subtropicals^{5,6}.

Població viatgera

Al 2014 els turistes internacionals van batre un nou record al assolir els 1.138 milions de viatgers. El turisme mundial va créixer un 4,7%. La Organització Mundial del Turisme preveu que al 2015 el turisme internacional haurà augmentat entre un 3% i un 4%.

El turisme a Europa està creixent. Si segueix aquesta tendència es calcula que al 2030 arribaran als aeroports europeus 1,8 bilions de turistes procedents de tot el món⁷.

Molts d'aquests viatgers es desplacen cap a ecosistemes on existeixen una alta incidència de malalties infeccioses. 263 milions de viatges són cap a països d'Àsia i Pacífic, 181 milions a Amèrica i 56 milions viatgen cap al continent africà segons dades de l'OMT (Gener del 2015).

Aquest flux continu de viatgers condiona l'aparició de malalties emergents, que es manifestaran i diagnosticaran en un país diferent de la zona on s'han adquirit. Segons la OMS, la morbiditat associada als viatges internacionals es deu majoritàriament a malalties infeccioses, i la mortalitat a accidents a motor. Més de la meitat dels viatgers internacionals que viatgen a països de renda baixa emmalaltiran durant el seu viatge i aproximadament un 8% requerirà assistència mèdica durant o després del viatge⁸.

El 75% de les malalties associades als viatges són síndromes gastrointestinals, síndromes febrils i malalties dermatològiques⁹⁻¹¹. La proporció de morbiditat més elevada és causada per la malària i la diarrea (>60%). Però segons diversos estudis epidemiològics europeus s'està produint un augment significatiu de les infeccions transmeses per mosquits en els últims anys, i entre aquestes hi destaca el paper de les arbovirosis¹².

La vigilància epidemiològica de les infeccions relacionades amb els viatges és una poderosa eina per a la detecció de malalties infeccioses emergents, sobretot les que tenen repercussió en Salut Pública (com seria el cas dels brots de dengue i chikungunya produïts a Europa)⁵. Per tant, aquest tipus de vigilància específica hauria de reforçar-se quan el número de viatgers internacionals augmenta en tot el món per a qualsevol motiu. En el marc de la globalització i en un escenari marcat per la crisi econòmica, el món occidental constata la presència d'un flux cada vegada més gran de persones europees qualificades que es desplacen cap a països de renda baixa amb economies emergents buscant noves oportunitats de feina; un exemple seria Àfrica subsahariana amb un creixement econòmic del 4,7% del 2013 al 5,2% del 2014¹³.

Fins al moment la població viatgera considerada com de major risc per emmalaltir durant un viatge, han sigut els immigrants establerts a Europa i que viatgen als seus països d'origen; els coneguts com a viatgers que visiten familiars i amics (VFA)^{14,15}. El seu risc es justifica en la durada superior dels seus viatges, les estades a zones rurals, la baixa percepció de risc i a un contacte més estret amb la població local¹⁵. Ara bé, des de principis del 2008, coincidint amb la crisi econòmica europea han augmentat el número de viatgers que es desplacen per motiu laboral (VML) fora de la Unió Europea¹⁶, i aquest grup presenta un augment del riscs als que s'exposa doncs augmenten els viatges que presenten comorbiditats associades¹⁷.

Al 2012 en la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord es va dissenyar un estudi retrospectiu observacional a fi de valorar els possibles canvis produïts en el número de VML en el context de la crisi econòmica. Es van analitzar 1227 viatgers (487 del 2008 i 740 del 2011); en conjunt els resultats obtinguts van demostrar un descens dels viatges per turisme (del 70 al 64%) i un increment significatiu dels viatges per motiu laboral (3,7% al 8%).

A més molts dels VML es desplacen cap a països amb alta incidència de malalties infeccioses i potencialment greus per períodes tan llargs o més que els VFA¹⁸. A més a més, les activitats preventives dirigides al col·lectiu haurien d'ajustar-se tenint en compte el risc acumulat en casos de viatges múltiples o estades llargues¹⁹.

Població immigrant

Des de l'any 1999 l'Estat Espanyol ha sigut dels països europeus principals receptors de immigració. En les últimes dos dècades el número de immigrants empadronats s'ha multiplicat més de 10 vegades, de 0,5 milions al 1995 a 5,7 milions al 2011, representant en aquest any el 12% de la població del país²⁰.

Segons dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT)²¹ basades en els padrons municipals, el 2014 hi resideixen a Catalunya 1.089.214 (14,5%) persones de nacionalitat diferent de l'espanyola (Taula 1). Aquesta xifra situa a Catalunya una mica per sobre de la mitjana d'altres països d'Europa.

Taula 1: Població segons nacionalitat per continents.

Població segons nacionalitat per continents Catalunya								
Nacionalitat								
	Espanyola	Resta UE	Resta Europa	Àfrica	Amèrica del Nord i Central	Amèrica del Sud	Àsia i Oceania	Total
2015	6.478.196	279.572	62.622	290.190	67.714	185.081	140.633	7.504.008
2014	6.429.689	289.723	60.415	306.825	70.233	221.044	140.974	7.518.903
2013	6.395.178	306.466	60.223	318.766	73.316	257.045	142.656	7.553.650
2012	6.384.129	309.699	57.494	322.673	71.170	282.160	143.583	7.570.908
2011	6.353.766	304.597	55.118	319.385	66.746	305.097	134.909	7.539.618
2010	6.313.843	309.290	53.883	315.007	65.099	331.360	123.899	7.512.381
2009	6.286.141	306.999	52.831	304.976	62.609	344.520	117.344	7.475.420
2008	6.260.288	282.043	49.435	278.129	57.427	335.678	101.078	7.364.078
2007	6.238.001	230.705	43.037	253.016	49.655	308.052	88.042	7.210.508
2006	6.220.940	132.850	101.145	248.753	48.458	292.784	89.767	7.134.697
2005	6.196.302	109.606	82.355	224.383	43.027	266.054	73.479	6.995.206
2004	6.170.473	82.527	64.229	184.496	34.845	222.051	54.698	6.813.319
2003	6.161.138	75.915	47.413	165.105	30.349	177.355	46.871	6.704.146
2002	6.124.420	59.253	26.695	133.537	22.530	109.334	30.671	6.506.440
2001	6.104.045	48.986	13.915	99.672	17.314	56.566	20.867	6.361.365
2000	6.080.409	43.353	7.607	76.216	13.108	26.930	14.376	6.261.999

Font: IDESCAT segons dades del padró municipal 2014-15.

La salut de les persones que conformen aquesta onada migratòria depèn de molts factors. Molts dels immigrants del nostre territori procedeixen de països de baixa renda on les infeccions constitueixen una de les principals causes de mortalitat. A més a més realitzen viatges freqüents als seus països d'origen, representant un 40% dels viatgers a

destins tropicals i subtropicals⁶, possibilitant la nova exposició a diferents patògens, i la possibilitat de re introduir-los a països no endèmics com Europa.

Les dades publicades al 2012 de la Xarxa + Redivi (Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros) sobre l'estudi de les malalties importades per viatgers i immigrants mostren la presència significativa de malalties transmissibles en aquesta població i la potencial reintroducció d'aquestes malalties en el nostre medi posant de relleu la importància del cribratge sistemàtic en alguns pacients de risc de patir-les²².

En l'estudi de les infeccions emergents en el pacient immigrant haurem de tenir en compte algunes particularitats, **aspectes culturals i antropològics** que ens podran ajudar amb la comprensió i comunicació metge-malalt, el **país de procedència** que ens farà pensar o descartar algunes infeccions limitades geogràficament, i el **temps d'arribada al país receptor** doncs l'espectre de les infeccions no serà el mateix per una persona que acaba d'arribar que per una persona que resideix fa més de 20 anys a la Unió Europea.

Els paràsits intestinals i la tuberculosi són exemples d'infeccions més freqüents diagnosticades en el immigrant recent. La incidència de tuberculosi és més alta durant els cinc primers anys d'arribada al país receptor essent del 23 al 35% dels casos durant el primer any. El mateix passa amb la majoria de parasitosis intestinals importades que per les característiques del seu curs natural s'extingiran als 3-5 anys d'estada en un país no endèmic, en absència de viatges que possibilitin la reinfecció. La majoria d'aquestes infeccions romandran asimptomàtiques o amb símptomes tan lleus i inespecífics que passaran desapercebudes.

En altres ocasions les infeccions poden manifestar-se anys després de l'arribada al país receptor. En alguns casos les repercussions clíniques apareixen anys després d'adquirir la infecció, a vegades inclús dècades més tard, com per exemple en el cas de

l'esquistosomiasi (*Schistosoma spp*) o la malaltia de Chagas (infecció per *Trypanosoma cruzi*). En d'altres les infeccions cursen asimptomàtiques o amb símptomes tan lleus i inespecífics, que tan sols es manifestaran clínicament quan es reactivin en casos de immunodepressió, com per exemple la infecció per *Strongyloides stercoralis*, geohelminth capaç de perllongar la infecció indefinidament en absència de reinfeccions i donar quadres greus en situació d'immunocompromís.

En una revisió bibliogràfica sobre parasitosis importades en la població immigrant a l'Estat espanyol mostra que les que es diagnostiquen més freqüentment són les parasitosis intestinals, la malària, la malaltia de Chagas i les filàries. La malaltia de Chagas destaca com la malaltia emergent més important en el país en els últims anys, per la gran proporció d'immigrants d'Amèrica Llatina afectats per aquesta malaltia, i pels casos de transmissió vertical descrits fora de l'àrea endèmica²³.

1.4. Unitats de salut internacional

Per donar resposta a aquestes necessitats emergents cal la implementació de mesures preventives i assistencials. Apareixen doncs, les Unitats de Salut Internacional amb la funció de prevenir i tractar aquelles infeccions relacionades amb els viatges internacionals. Aquesta especialitat inclou l'epidemiologia de les infeccions relacionades amb els viatges, el consell previatge amb recomanacions específiques, immunitzacions i quimioprofilaxi antipalúdica, i el diagnòstic i tractament de les infeccions relacionades amb els viatges, afectin tan a viatgers malalts com a immigrants o refugiats²³.

2. Malalties infeccioses emergents a Europa

2.1. Arbovirosis: dengue i chikungunya

Les arbovirosis són infeccions víriques transmeses per vectors artròpodes.

El dengue és la una de les infeccions virals emergents més important en tot el món i possiblement, un dels més grans problemes de Salut Pública. És causat per quatre serotips (DEN 1-4) del gènere flavivirus, de la família *Flaviviridae*. El dengue es transmet als humans a través de la picada de mosquits infectats del gènere *Aedes*, principalment *Ae. aegypti* i en segon lloc d'*Ae. albopictus*^{24,25,26} (OMS 2009). El reservori de la infecció el constitueixen fonamentalment els humans i en algunes zones selvàtiques també els primats però amb una importància epidemiològica limitada.

El dengue s'ha convertit en la infecció vírica transmesa per vectors més freqüent del món. La OMS estima que es produeixen entre 50 a 100 milions de infeccions anuals (500.000 casos de dengue hemorràgic, i aproximadament 22.000 morts anuals). En els anys 70 es detectaven epidèmies en només 7 països del món, enfront dels 100 països on avui en dia és endèmica, i està present en tots els continents a excepció d'Europa²⁷.

El Chikungunya és un alfavirus que pertany a la família dels *Togaviridae*. La seva transmissió és vectorial fonamentalment pels mosquits del gènere *Aedes* i el reservori del virus és majoritàriament humà. Originalment descrit a Tanzània al 1952 posteriorment es distribuï per Àsia. Al 2004-2005 inicià un procés d'expansió global en forma de múltiples epidèmies que va afectar a uns 5-10 milions de persones, fonamentalment a Àfrica i Àsia. Al 2013 s'estengué al Carib i Amèrica.

Procedent de l'Àfrica de l'Oest l'*Ae. aegypti* es va dispersar pel món i va colonitzar Europa a l'inici del s.XX²⁸. A Europa es va detectar aquest vector per primera vegada al 2005 a Madeira on a l'Octubre del 2012 i març del 2013 es va produir el primer brot de transmissió autòctona de dengue amb 2168 casos probables i 1080 confirmats al

laboratori²⁹. Al 2010 se'n va detectar un petit focus a Holanda³⁰. A l'Estat Espanyol l'últim cop que es va descriure el vector va ser al 1939 a Barcelona³¹.

L'*Ae. albopictus*, també conegut com a Mosquit tigre, es considera una de les espècies de mosquits més invasores que existeix i un risc per a la Salut Pública de tot el món. Originari del Sud Est Asiàtic s'ha distribuït àmplia i ràpidament afectant a pràcticament tots els continents en els últims 50 anys²⁸. Durant la segona guerra mundial es produïren brots de dengue a través del *Ae. albopictus* a Japó al 1942 i Hawaii al 1943 demostrant d'aquesta manera la seva capacitat de transmetre el dengue en climes temperats²⁴. A més a més, pot viure a baixes temperatures i pot sotmetre's a un període de quiescència en forma d'ou durant l'hivern³². Al 1979 *Ae. albopictus* es va introduir a Albània a través de pneumàtics importats de Xina. Des d'Itàlia es va anar establint al llarg de la conca mediterrània apareixent per primera vegada a Catalunya l'any 2004³³.

La rapidesa dels vols internacionals ha permès que els viatgers infectats per arbovirosis procedents de països endèmics puguin arribar a Europa en període virèmic convertint-los en potencials transmissors de les infeccions als països europeus. L'exposició d'individus virèmics a vectors competents fa que puguin aparèixer casos secundaris a través de casos índex importats.

Al 2010, sobre uns 5.800.000 de viatgers entraven a Europa procedents de països on el dengue és endèmic, aquests 703.396 arribaven a 36 aeroports situats en zones on s'ha localitzat l'*Ae. albopictus*. La incidència ajustada de dengue importat cap a països europeus va ser de 1,09 (IC 95%: 1,01-1,17) per cada 10.000 viatgers³⁴.

Als mosquits *Aedes* se li han reconegut la capacitat de transmetre a més de tots els serotips de dengue, altres flavivirus, alphavirus, bunyavirus, phlebovirus i altres virus zoonòtics (Taula 2).

Com a resultat, Europa ja ha patit casos de dengue i chikungunya autòctons a Madeira, Itàlia, França i Croàcia³⁵⁻³⁸.

Taula 2: Arbovirosi transmeses per vectors *Aedes* identificades en la Unió Europea.

Família	Virus	Cicle de transmissió	Malaltia	Casos registrats a la UE	Casos registrats a Espanya
Togaviridae	Chikungunya	U,S,R	FS	Autòctons	Importats
	Sindbis	R	FS	Autòctons	No
	Mayaro	R	FS	Importats	No
	Eastern encephalitis	R	FS, ME	Importats	No
Flaviviridae	Dengue	U,S,R	FS, FH	Autòctons	Importats
	Febre groga	U,S,R	FS, FH	Importats	Importats
	Usutu	R	FS	Autòctons	No
	Virus del Nil Oriental	U,S,R	FS, ME	Autòctons	Autòctons
Bunyaviridae	Batai	R	FS	Autòctons	No
	Tahyna	R	FS, ME	Autòctons	No

UE: Unió Europea. U: urbana; S: suburbana, R: Rural. FS: Febre sistèmica; FH: febre hemorràgica; ME: meningoencefalitis.

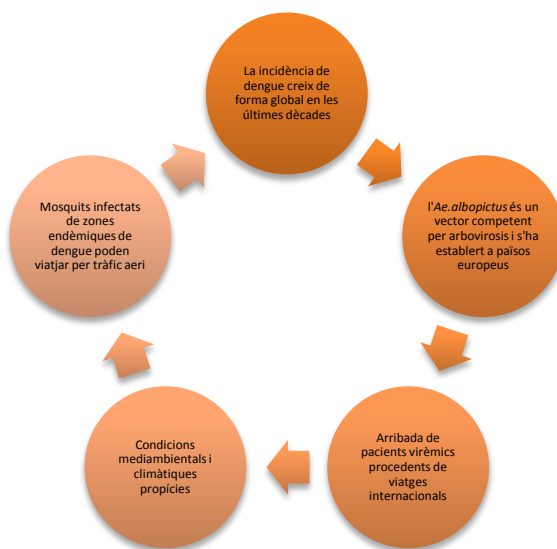


Figura 2: Factors que afavoreixen la introducció a Europa d'arbovirosi emergents³⁴

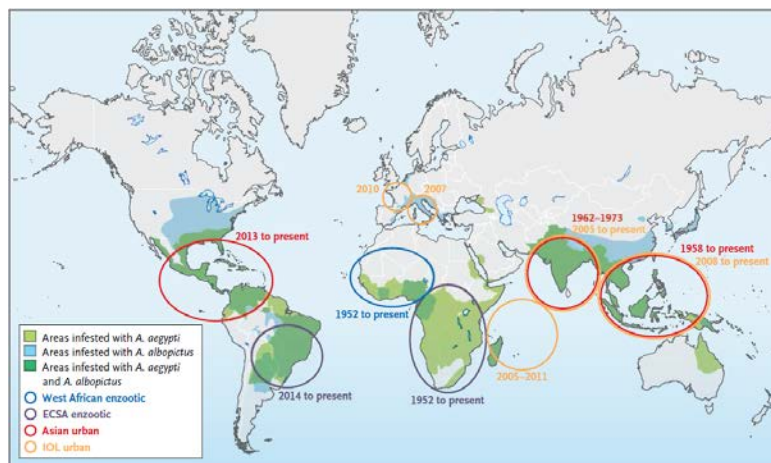


Figura 3: Origen, extensió i distribució del virus chikungunya i dels seus vectors³⁹

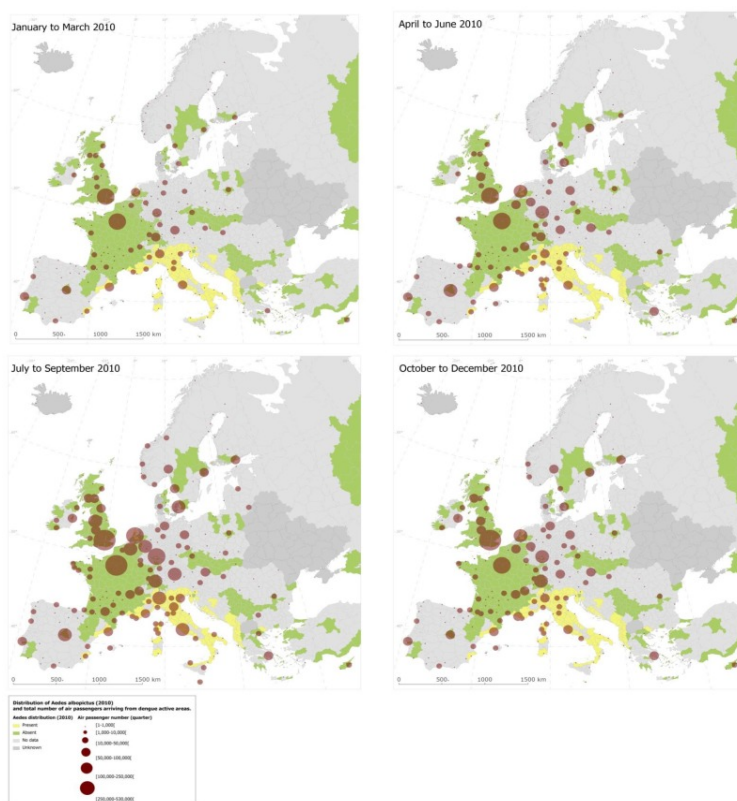


Figura 4: Aeroports de destinació final de viatgers internacionals procedents de països endèmics de dengue per quadrimestre al 2010, sobreposat als països amb presència d'*Ae. albopictus*, 2010³⁴.

2.2. Paràsits intestinals: *Strongyloides stercoralis* a Europa

Els paràsits intestinals presenten una àmplia distribució mundial i constitueixen un dels principals problemes de Salut Pública en els països en desenvolupament.

Segons la Organització Mundial de la Salut (OMS), una quarta part de la població mundial pateix alguna o diverses malalties parasitàries, constituint una de les principals causes de morbiditat estretament lligada a la pobresa i a les condicions higièniques deficitàries.

S'estima que al món hi ha uns 1000 milions de persones infectades per *Ascaris lumbricoides*, 500 milions per *Trichura trichuris*, 480 milions per *Entamoeba histolytica*, 200 milions per *Giardia lamblia* i més de 100 milions per *Strongyloides stercoralis*⁴⁰.

Estudis realitzats en immigrants mostren una alta incidència d'infeccions parasitàries. En un estudi realitzat a Canàries en immigrants subsaharians joves asimptomàtics es va estimar una prevalença del 23,1% de parasitosis intestinals, de les quals un 88% van correspondre a geohelmintiasis⁴¹.

L'*Strongyloides stercoralis* és un nematode intestinal que es troba distribuït majoritàriament en ambients rurals. Encara que el podem trobar distribuït en algunes zones de la Unió Europea tan com el Nord d'Itàlia, Romania o Sud Est d'Espanya⁴², el més freqüent és trobar-lo en zones endèmiques de regions tropicals i subtropicals. El flux creixent d'immigrants a la UE ha fet que augmentin el número de portadors de forma inevitable.

El diagnòstic de *S.stercoralis* sovint es demora degut sobretot a tres factors: la presència de casos amb símptomes lleus o asimptomàtics, la càrrega baixa parasitària junt a l'eliminació irregular de larves, i la falta d'un test diagnòstic "gold Standard"⁴³. Aquesta situació s'entén per la capacitat d'autoinfecció que presenta el paràsit i que

conduïx a infeccions cròniques i de llarga evolució. El complicat cicle biològic de l'helmint es completa en l'hoste humà, repetint generacions de larves tan filariformes i rabditiformes que es desenvolupen a la paret del budell prim sense necessitar cap vector o període de maduració al sòl com necessiten altres helmints⁴⁴.

Junt a la demora en el diagnòstic d'aquest nematode, es suma a la seva complexitat, el llarg número de infeccions infradiagnosticades. L'estrongiloidiasi és una geohelmintiasi emergent però subestimada en molts països⁴⁵. Fins a la data hi ha pocs estudis europeus que hagin avaluat la prevalença, el diagnòstic i el tractament de les infeccions per *S.stercolaris*. Desafortunadament a la literatura es declaren més casos de síndromes de hiperinfecció, la complicació més temible d'aquest geohelmint, produïda per la infecció disseminada en pacients immunodeprimits i que cursa amb una elevada mortalitat. Aquesta entitat presenta una forta correlació en pacients que presenten un compromís de la immunitat cel·lular, com en el cas de la infecció pel HTLV-1, el VIH, i malalties hematològiques malignes o l'ús de corticoïds^{46,47}. En el cas d'Espanya té lloc una situació particular doncs a més de la presència en població immigrant també podrien donar-se casos autòctons.

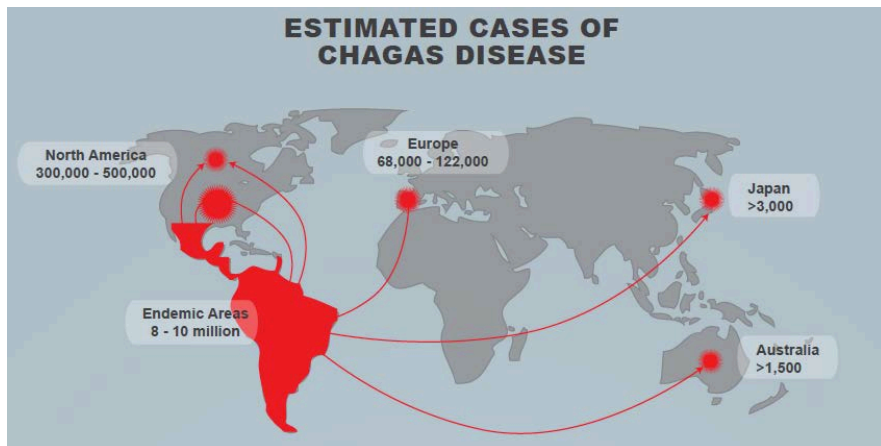
2.3. Malaltia de Chagas a Europa

La malaltia de Chagas és una parasitosi crònica causada pel protozou flagel·lat *Trypanosoma cruzi* que afecta aproximadament a 10 milions d'individus a Amèrica Llatina⁴⁸. La seva transmissió en el cicle vital requereix la participació d'un vector, un "xinxe" hematòfag de la subfamília *Triatominae* (*Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* i altres espècies) absent a Europa.

Després d'una fase aguda breu el paràsit envaeix els teixits i després d'un període asintomàtic que pot durar dècades, en un 30-40% dels infectats provoca una malaltia

greu, miocardiopatia dilatada, alteracions de la conducció cardíaca, megacòlon, megaloesòfag i/o afectació neurològica^{49,50}.

Històricament limitada a l'àrea de distribució dels vectors en l'ecosistema Neotropical (Sud i Centre Amèrica), la immigració ha permès la seva aparició en zones no endèmiques. Espanya, receptora de més d'un milió de immigrants procedents de països endèmics és, junt als Estats Units, el país on es registren més casos. S'estima que a Europa hi ha entre 68.000 a 122.000 casos, localitzats sobretot a Espanya, Itàlia i Anglaterra⁵¹. La població boliviana n'és la més afectada. El gran nombre de persones infectades i la presència de vies de transmissió no vectorial (transfusional, materno-fetal i per transplantament d'òrgans) han requerit la implementació de protocols diagnòstics i terapèutics, així com programes preventius específics, com els cribratges en els bancs de sang, òrgans i teixits, i el cribratge en dones embarassades procedents de zones endèmiques⁵²⁻⁵⁴.



Font: Organització Mundial de la Salut.

Figura 5: Casos estimats de Malaltia de Chagas al món.

3. Malalties infeccioses emergents a la zona Metropolitana Nord

En les últimes dècades la zona Metropolitana Nord ha experimentat una forta onada migratòria de nous procedents d'una gran varietat d'origens biogeogràfics. Aquest flux migratori s'ha caracteritzat per una rapidesa i intensitat insòlites configurant un escenari particular del territori.

La Unitat de Salut Internacional de la zona Metropolitana Nord neix en aquest context. Inicialment limitada a la població de Santa Coloma de Gramenet (1999-2001), posteriorment i donades les necessitats emergents amplia els seus límits territorials al Barcelonès Nord i Maresme (2001-2007), i al 2008 passa a englobar tota la zona Metropolitana Nord. Coincidint amb aquest increment territorial m'incorporo al projecte com a especialista en medicina interna, es conforma doncs al 2008, la USAI com a unitat multidisciplinària i internivells amb activitat compartida entre l'Atenció Primària i l'Atenció Hospitalària.

Durant aquests anys, el flux tan de viatgers que realitzen consulta previaatge com els malalts que consulten amb patologia importada segueix una tendència ascendent (Figura 6 i 7).

Durant aquest període hem atès 48.454 primeres visites de consulta previaatge i 2500 primeres visites de patologia importada. S'han diagnosticat més de 280 pacients amb malaltia de Chagas, 150 malàries, 72 infeccions per *Strongyloides stercoralis*, més de 60 arbovirosis i 50 pacients amb esquistosomiasis, entre d'altres.

Així doncs el nostre context està caracteritzat per un gran número de població d'immigrant, que a més viatja als seus països d'origen de forma freqüent, un increment creixent dels viatgers internacionals i la particularitat que és una àrea intensament colonitzada pel vector *Aedes albopictus* potencial transmissor d'arbovirosis (Figura 8).

Arrel del treball realitzat durant aquest període, l'experiència clínica acumulada i el cos de coneixement adquirit apareixen les preguntes que justifiquen aquesta tesi. Cal conèixer quines són les malalties infeccioses emergents més freqüents, descriure la població afectada i els factors de risc, per tal d'aplicar mètodes diagnòstics, terapèutics i preventius, específics.

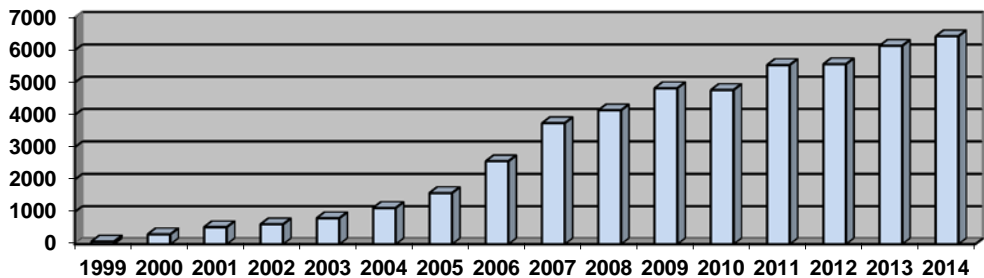


Figura 6: Primeres visites de vacunació internacional USAI MN 1999-2014.

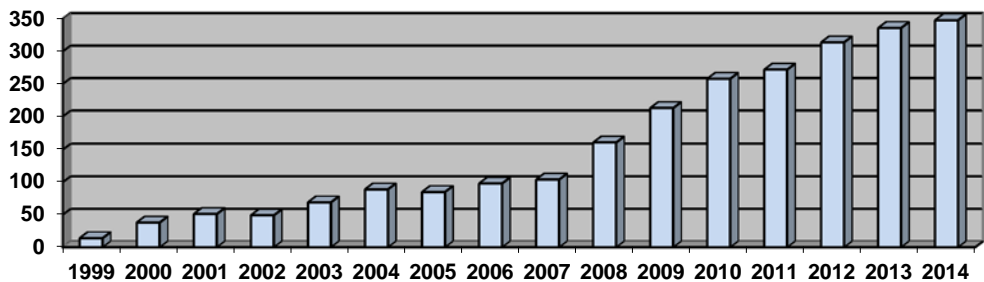


Figura 7: Primeres visites malalties importades USAI MN 1999-2014.

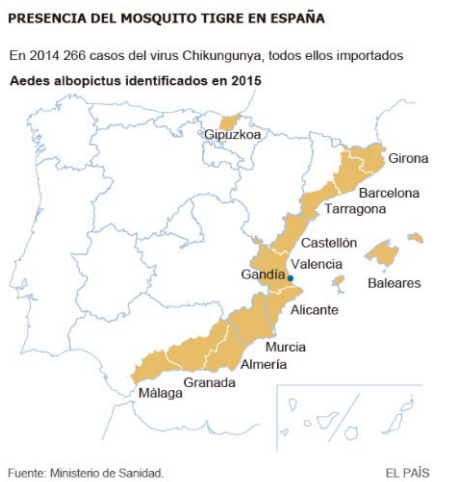


Figura 8: Presència del mosquit tigre a l'Estat Espanyol al 2015.

Hipòtesi de treball

- En un món globalitzat el perfil de risc dels viatgers internacionals és dinàmic i vindrà determinat per múltiples factors, entre ells els socioeconòmics.
- A la població de la zona Metropolitana Nord de Barcelona es descriuen malalties emergents en relació a desplaçaments internacionals, aquestes malalties poden tenir repercussions en la Salut Pública.
- La malaltia de Chagas és la malaltia emergent més important en la zona Metropolitana Nord de Barcelona per la gran quantitat de persones establertes que procedeixen d'àrees endèmiques i per la possibilitat de transmissió no vectorial en el territori.

Objectius

Per a cadascuna de les hipòtesis de treball es van establir els següents objectius concrets:

- **Hipòtesi 1: En un món globalitzat el perfil de risc dels viatgers internacionals és dinàmic i vindrà determinat per múltiples factors, entre ells els socioeconòmics.**

Objectiu principal:

1. Valorar si factors socioeconòmics, com la crisi econòmica, condiciona un augment dels riscos per a adquirir infeccions, en els viatgers internacionals que es desplacen per motius laborals.

Objectius secundaris:

2. Conèixer la tendència en el número de VML que es desplacen en un període de crisi econòmica
 3. Conèixer les característiques sociodemogràfiques i factors de riscos dels viatgers que es desplacen per motiu laboral
 4. Avaluar les diferències entre VML i VFA en un període de crisi econòmica
 5. Definir les comorbiditats més freqüents dels VML
- **Hipòtesi 2: A la població de la zona Metropolitana Nord es descriuen malalties emergents en relació a desplaçaments internacionals, aquestes malalties poden tenir repercussions en la Salut Pública**

Objectius principals:

1. Descriure la incidència de les arbovirosis en una zona colonitzada per un vector potencialment transmissor
2. Descriure la incidència de la infecció per *Strongyloides stercolaris* en una àrea de Barcelona

Objectius secundaris:

3. Definir la tendència de les arbovirosis en una zona colonitzada per l'*Ae.albopictus*
 4. Descriure les característiques epidemiològiques i clíniques dels pacients afectats per arbovirosis
 5. Conèixer les característiques epidemiològiques i clíniques dels pacients infectats per l'*Strongyloides stercolaris*
 6. Analitzar la relació entre el recompte d'eosinòfils dels pacients infectats per *S.stercolaris* i el temps d'estada a la Unió Europea
 7. Avaluar els mètodes diagnòstics i terapèutics dels que disposem per a *Strongyloides stercolaris*
- **Hipòtesi 3: La malaltia de Chagas és la malaltia emergent més important en la zona Metropolitana Nord de Barcelona per la gran quantitat de persones establertes que procedeixen d'àrees endèmiques i per la possibilitat de transmissió no vectorial en el territori.**

Objectiu principal:

1. Conèixer la incidència anual de la malaltia de Chagas en la zona Metropolitana Nord

Objectius secundaris:

2. Caracteritzar la població diagnosticada de malaltia de Chagas resident en la zona Metropolitana Nord de Barcelona
3. Determinar els factors de risc que es relacionen amb la malaltia de Chagas
4. Avaluar la tolerància al tractament amb benznidazol i la presència d'efectes adversos.

Estructura, pacients i mètodes

La metodologia específica de cada treball es recull en els articles que configuren aquesta tesi doctoral (Veure Annex 1).

El primer estudi és un estudi **observacional retrospectiu** on es recullen tots els VML atesos a la consulta previatge a la Unitat de Salut Internacional en els anys 2007 (any anterior al inici de la crisi econòmica europea) i el 2012 (amb la crisi econòmica establerta). Es va realitzar un anàlisi comparatiu de les dades sociodemogràfiques i dels factors de risc presents entre ambdós grups, i els VFA.

Els altres tres treballs que configuren la tesi són **estudis prospectius multicèntrics** de dades procedents de 3 hospitals (un hospital de tercer nivell, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, i 2 comarcals, Hospital Esperit Sant de Santa Coloma de Gramenet i Hospital Municipal de Badalona) i un centre a l'Atenció Primària, la Unitat de Salut Internacional, tots ells ubicats en la zona Metropolitana Nord de Barcelona. Tots els centres pertanyen al Servei Català de la Salut i les visites mèdiques són accessibles i gratuïtes, a excepció de les visites del previatge on els viatgers realitzen un copagament simbòlic que inclou el Consell als viatgers i la vacunació internacional.

En el segon treball, es van recollir tots els pacients amb sospita de infecció aguda per arbovirosis (dengue i/o chikungunya) importades durant els anys 2009 al 2013, es van analitzar les característiques epidemiològiques i clíniques dels pacients afectats, i es va fer un test de tendència comparant les arbovirosis amb les infeccions per *Plasmodium spp* diagnosticades durant el mateix període.

En el tercer treball, es van recollir tots els casos diagnosticats de infecció per *Strongyloides stercoralis* durant el període 2003 al 2012, i es van estudiar les

característiques epidemiològiques i clíniques, així com els mètodes diagnòstics i els terapèutics utilitzats.

En el quart treball es van incloure tots els pacients amb serologia positiva per *Trypanosoma cruzi* en l'àmbit d'estudi durant els anys 2007-2011.

La població d'estudi és la establerta en la zona Metropolitana Nord de Barcelona que realitza desplaçaments internacionals, ja siguin viatgers que es desplacen per diferents motius (turisme, viatgers immigrants que visiten familiars o amics (VFA) o viatgers per motiu laboral (VML)), així com la població immigrant establerta en la zona d'estudi.

La zona Metropolitana Nord de Barcelona està constituïda pels municipis de Sant Adrià del Besòs, Santa Coloma de Gramenet, Badalona, Montgat i el Masnou. Segons dades del padró del 2014 hi viuen quatre-cents mil habitants aproximadament. La seva distribució per municipis i número d'immigrants es mostra a la següent taula:

Taula 3: Població de la zona Metropolitana Nord.

Municipi	Immigrants	Població total
Santa Coloma	24.434	118.738 (20,6%)
Badalona	29.437	217.210 (13,5%)
El Masnou	1.910	22.742 (8,4%)
Sant Adrià del Besòs	3.816	35.386 (11%)
Montgat	649	11.315 (5,7%)
Total	60.246	405.391 (15%)
CATALUNYA	1.089.214	7.518.903 (14,5%)

Font: IDESCAT. Padró municipal d'habitants 2014.

Aquesta població és dins de l'àmbit territorial i assistencial de la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord, unitat de referència en aquesta zona que pertany al principal proveïdor públic de serveis de salut a Catalunya (Institut Català de la Salut). A nivell de l'AP hi forma part la Unitat de Salut Internacional ubicada a Santa Coloma de

Gramenet i en l'àmbit hospitalari, l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, hospital territorial de 3er nivell.

Al 2008 i ratificat en el Programa de Salut Internacional de l' Institut Català de la Salut del 2012 la unitat passa a ser centre de referència de tota la Gerència Metropolitana Nord incloent 79 municipis i una població de 1.396.282 habitants.

La majoria de pacients inclosos als estudis han sigut derivats pels seus metges de família, mentre que altres han estat derivats des de programes de cribratge específics (protocol de cribratge de l'immigrant immunodeprimit, protocol de cribratge de la dona embarassada, protocol de cribratge de l'immigrant procedent de zona endèmica de Malaltia de Chagas).

Resultats

- **Hipòtesi 1:** En un món globalitzat el perfil de risc dels viatgers internacionals és dinàmic i vindrà determinat per múltiples factors, entre ells els sociodemogràfics.

La crisi econòmica condiona l'aparició d'un nou perfil de risc en viatgers internacionals?

Durant els anys 2007 i 2012 van ser atesos un total de 9.197 viatgers a la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord, dels que van declarar que es desplaçaven per motiu laboral 344 (3,74%); al 2007 van ser 101 (2,8%) i al 2012 van ser 243 (4,5%), el que suposa un increment de 142 viatgers (58,7%; $p < 0,001$). L'evolució del número de viatgers laborals durant el període es mostra a la Figura 9 i les dades demogràfiques relacionades amb els viatges es mostren en la Taula 4. El destí més freqüent va ser Àfrica Subsahariana (47,6%). Un 88,9% dels viatgers havien nascut a l'Estat Espanyol. El 63,95% dels viatgers es van desplaçar a zones rurals. El 23,2% dels viatgers van declarar tenir comorbiditats, essent les més freqüents la depressió, cardiopaties, psoriasis, asma i diabetis, per ordre de freqüència. Rebien tractament immunosupressor crònic 5 (6,2%), i una (1,2%) era una dona embarassada (Taula 6).

L'augment en el número de VML durant el període de crisi econòmica es tradueix en la significació del test de tendència (Figura 9: IRR: 1.62; IC: 1,59-1,66; $p < 0,001$). Durant aquest període es va produir un augment significatiu en la proporció d'homes ($p = 0,006$), un augment de l'edat ($p = 0,05$); les estades van ser per períodes més llargs ($p = 0,001$), més desplaçaments a zones rurals ($p = 0,009$) així com un augment de la proporció de viatgers amb comorbiditats ($p = 0,018$). Els resultats es mostren a la Taula 4.

Les característiques dels VML i VFA es mostren en la Taula 5 i l'anàlisi comparatiu entre els VFA del 2007 i els del 2012 en la Taula 7.

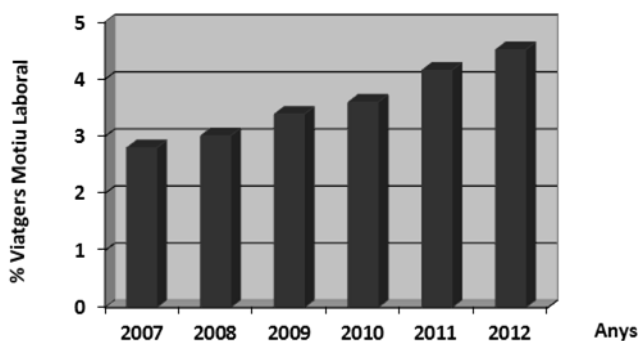


Figura 9: Percentatge de viatgers per motiu laboral (VML) atesos a la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord del 2007 al 2012 (Test de tendència 2007-2012 (IRR): 1.62; IC: 1,59-1,66; $p < 0.001$).

Taula 4: Característiques dels VML visitats en la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord de Barcelona (N=344).

	N	%	2007 N = 101	2012 N = 243	P*
Sexe:					
Home	262	76,1%	67 (66,3%)	195 (80,2%)	0,006
Edat (mitjana):	38,1		36,7	38,7	0,05
Bioregió de destí					
Àfrica Subsahariana	164	47,6%	45 (44,5%)	122 (50,2%)	0,32
Subcontinent Indi	27	7,8%	9 (8,9%)	20 (8,2%)	
Amèrica del Sud i Central	90	26,1%	28 (27,7%)	65 (26,8%)	
Sud-est Asiàtic	49	14,2%	19 (18,8%)	32 (13,2%)	
Duració del viatge					
≤ 1 mes	185	53,7%	74 (73,2%)	111 (45,6%)	0,001
1-≤3 mesos	87	25,2%	16 (15,8%)	71 (29,2%)	
3-≤6 mesos	32	9,3%	8 (7,9%)	24 (9,8%)	
>6 mesos	39	11,3%	3 (2,9%)	36 (14,8%)	
Àrea visitada					
Rural	220	63,9%	54 (53,4%)	166 (68,3%)	0,009
Urbana	124	36%	47 (46,5%)	77 (31,6%)	
Tipus de viatge					
Autòctons	306	88,9%			
Immigrants	38	11%			
comorbiditats					
Sí	80	23,25%			
Prevenió Malària					
Sí	152	44%	53 (52,4%)	128 (52,6%)	0,97
Autotractament	29	8,4%			
comorbiditats					
Sí			23 (22,7%)	57 (23,4%)	0,018

*P significació estadística $< \alpha = 0,05$.

Taula 5: Anàlisi comparativa entre viatgers per motiu laboral (VML) amb una mostra seleccionada de forma aleatòria (1:1) dels Viatgers que visiten Familiars i Amics (VFA) del 2012.

	VFA 2012 N = 243	VML 2012 N = 243	P*
Sexe:			
Home	155(44,3)	195 (55,7)	<0,001
Dona	88 (64,7)	48 (35,3)	
Edat(mediana):	34,4	38,7	<0,001
Bioregió de destí			
Àfrica Subsahariana	132	122	0,38
Subcontinent Indi	52	65	0,27
Amèrica del Sud i Central	2	57	<0,001
Sud-est Asiàtic	0	3	0,08
Duració del viatge			
≤ 1 mes	88	111	0,03
1-≤3 mesos	107	71	<0,001
3-≤6 mesos	42	24	0,01
>6 mesos	6	36	0,001
Àrea visitada			
Rural	152	162	
Urbana	91	75	0,04
Prevenció Malària			
Sí	129	114	0,92
Autotractament			
comorbidityats			
Sí	33	60	0,001

*P significació estadística <0 = 0,05.

Taula 6: Comorbidityats més freqüents en els VML.

comorbidityats	N=80 (23,2%)
Depressió	10 (12,5%)
Malalties cardíaques	9 (11,2%)
Psoriasis	7(8,7%)
Hipertensió	6(7,5%)
Diabetis Mellitus	6(7,5%)
Asma bronquial	6(7,5%)
Malalties Tiroidees	6(7,5%)
Dislipèmia	5(6,2%)
Malalties sistèmiques (artritis reumatoide, malaltia inflamatori intestinal)	5(6,2%)
Hepatitis vírica (VHB, VHC)	5(6,2%)
Epilèpsia	3(3,7%)
Altres causes	12 (15%)

Taula 7: Anàlisi comparativa d'una mostra seleccionada de forma aleatòria de Viatgers que visiten Familiars i Amics (VFA) visitats en la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord, al 2007 i 2012 (N=344).

	2007 N = 101	2012 N = 243	P*
Sexe:			
Home	129(26,9)	350 (73,1)	0,03
Dona	73 (34,9)	136 (65,1)	
Edat(mitjana):	35,3	36,6	0,06
Regió de destí			
Àfrica Subsahariana	50 (49,5%)	132 (54,3%)	0,4
Subcontinent Indi	33 (32,6%)	52 (21,4%)	0,2
Amèrica del Sud i Central	1 (0,9%)	2 (0,8%)	0,03
Sud-est Asiàtic	17 (16,8%)	57 (23,4%)	0,17
Duració del viatge			
≤ 1 mes	29 (28,7%)	88 (36,2%)	0,18
1-≤3 mesos	45 (44,5%)	107 (44%)	0,9
3-≤6 mesos	27 (26,7)	42 (17,2%)	0,05
>6 mesos	0 (0%)	6 (2,7%)	0,15
Àrea visitada			
Rural	71(70,3%)	152(44,2%)	0,17
Urbana	30(29.7%)	91(37,44%)	
Prevenió Malària			
Sí	54(53,4%)	129 (53,1%)	0,9
Autotractament	4 (2,0)	25 (5,1)	0,05
comorbidityats			
Sí	12 (11,9%)	33 (13,6%)	0,69

* P significació estadística ≤ 0,05

- **Hipòtesi 2: A la població de la zona Metropolitana Nord es descriuen malalties emergents en relació a desplaçaments internacionals, aquestes malalties poden tenir repercussions en la Salut Pública**

Arbovirosis diagnosticades a Europa en una zona colonitzada per *Aedes albopictus*

Durant el període d'estudi, la infecció pel dengue o chikungunya es va sospitar en 59 individus. 5 van ser exclosos de l'estudi perquè vivien fora de la zona de referència. També es van excloure 2 casos de dengue que presentaven símptomes aguts

compatibles però que només van demostrar una IgG positiva. Dels casos restants, 38/52 (73,1%) es van confirmar serològicament: 34/52 (65,4%) van ser positius per IgM-dengue i 4/52 (7,7%) per IgM chikungunya.

La incidència global dels casos confirmats d'arbovirosi va ser de 0,19 casos/10.000habitants-any (IC 95%: 0,07-0,3), dengue= 0,17 casos/10.000 habitants-any(IC 95%: 0,05-0,3), i chikungunya=0,02casos/10.000habitants-any (IC 95%: 0,42-0,78). Les característiques sociodemogràfiques i clíniques d'ambdós malalties arbovíriques i les dels casos de malària es demostren a la Taula 8 i Figura 10. La distribució gràfica dels casos d'arbovirosi al llarg de l'estudi es mostren a la Figura 11.

El país que més casos va importar va ser Tailàndia (8 casos), seguit de República Dominicana, Pakistan, Bolívia (3 casos cadascun) i 14 casos de diferents països. La meitat de casos diagnosticats de Chikungunya procedien d'Indonèsia (2 casos). Es va recollir 1 cas de dengue greu (dengue hemorràgic) i 5 casos de malària greu (2 casos amb distrés pulmonar i 3 amb insuficiència renal), tots ells es van recuperar completament després d'estar ingressats a la Unitat de Cures Intenses.

Les equacions de tendències per malaltia arbovíriques i malària van ser respectivament: $[y=2,07x+1,7]$ i $[y=0,8x+21,7]$. Per tant, considerant les dos corbes (2,07 i 0,8) i d'acord amb la projecció lineal d'ambdues rectes, el número de casos per arbovirus serà igual al dels casos de malària aproximadament al 2021. La incidència del risc relatiu d'arbovirosi va ser significativa (IRR=1,27 IC 95%: 1,01-1,59; $p=0,043$) quan comparàvem amb el que mostrava per malària (IRR=1,04 IC 95%: 0,924-1,192). Aquesta significativitat, però, depèn de la comparació entre les incidències del 2009 i del 2013 (IRR=4,7; $p=0,015$).

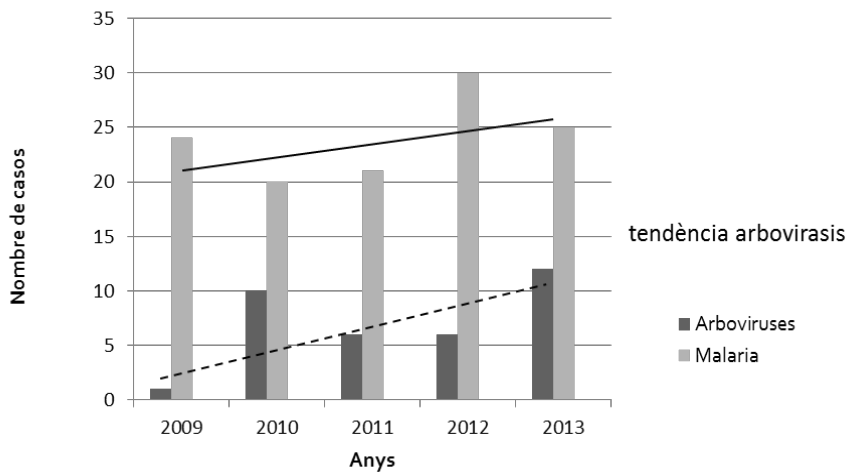
Taula 8: Característiques clíniques i demogràfiques dels casos d'arbovirosis i els casos de malària.

Variable	Arbovirus; N=38 (%)	Malària; N= 119 (%)	P
Any			
2009	2	24	
2010	10	20	
2011	7	21	
2012	6	29	
2013	13	25	
Mitjana (D.E)	38,9 (12,8)	35,7 (11,4)	NS
Sexe			
Home	20 (52,6)	74 (62,2)	
Dona	18 (47,4)	45 (37,8)	NS
Tipus de viatger			
Turista	22 (57,9)	21 (17,7)	
VFA	16 (42,1)	98 (82,3)	<0,0001
Transmissió			
Importada	38 (100)	119 (100)	
Autòctona	0	0	
Origen biogeogràfic			
Meso+Sud Amèrica	20 (52,6)	2 (1,7)	<0,0001
Sud-est Àsia+Indostan	18 (47,4)	11 (9,2)	<0,0001
Àfrica subsahariana	0	106 (89,2)	<0,0001
Consell previ al viatge			
Sí	14 (36,9)	32 (26,9)	
No	24 (63,1)	87 (73,1)	NS
Ingrés hospitalari			
Sí	11 (28,9%)	65 (54,6)	
No	27 (71,1%)	54 (45,4)	<0,05
Criteris de gravetat			
Sí	1 (2,6)	5 (4,2)	
No	37 (97,4)	114 (95,8)	NS
Casos Total	38	119	

VFA: immigrants viatgers que visiten familiars i amics. NS: no significatiu.



Figures 10: Rash exantemàtic en pacients amb infeccions arbovíriques.



test lineal de tendència per a infeccions arbovirals ($p=0.043$)

Figura 11: Número i tendència de casos d'arbovirosis i casos de malària 2009-2013.

***Strongyloides stercoralis*. Estudi clínic i epidemiològic de 70 casos en la zona Metropolitana Nord de Barcelona, 2003-2012**

Durant el període d'estudi, es van diagnosticar 75 pacients amb infecció per *S.stercoralis*. 5 van ser exclosos per no viure en l'àrea d'estudi. 70 pacients van continuar l'estudi, d'aquests n'hi va haver 11 (16%) que es van perdre abans de rebre tractament. La incidència va ser de 0,2/10.000 habitants/any i 1 cas /10.000 immigrants/any. La mitjana d'edat va ser de 35,7 (D.E=5,9) anys, 41 van ser homes i la majoria procedent d'Amèrica del Sud. Les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels participants de l'estudi es mostren a la Taula 9 i 10, i els tests diagnòstics a la Taula 11. Es van diagnosticar 2 casos de hiperinfecció (ambdós infectats pel VIH amb CD₄ de 20 i 110 cèls/ μ L, respectivament), ambdós van evolucionar favorablement i van tenir bon pronòstic.

Es va detectar eosinofília en 63 (90%) dels pacients. La mitja del recompte d'eosinòfils en els pacients immunocompetents va ser de 1340 (110-11190) cèls/ μ L, essent de 950 cèls/ μ L (20-3000) en el cas dels pacients immunodeprimits ($p=0,12$). No es va observar un descens significatiu del recompte d'eosinòfils en relació al temps d'estada a la Unió Europea (ANOVA $p=0,88$ del test de tendència) com es mostren a la Figura 14 i a la Figura 15. La presència simultània amb altres paràsits es va observar en 29 (41%) dels pacients, amb *Trypanosoma cruzi* en 11 casos (15,7% de tots els casos; 37,9% dels 29 casos coinfectats) es mostren a la Taula 12.

Es va prescriure ivermectina en 45 (76%) de 59 pacients i 14(24%) amb albendazol, cap dels pacients tractats va presentar efectes adversos secundaris al tractament. Després del tractament, 7 (12%) dels tractats amb albendazol van presentar una recaiguda de la infecció ($p<0,001$), tres amb persistència de larves en les femtes i quatre van mantenir eosinofília elevada. No es va produir cap recaiguda en els pacients tractats amb ivermectina.

Taula 9: Característiques sociodemogràfiques i clíniques dels casos diagnosticats de *S. stercoralis* (N=70).

Variable	N (%)
Edat (anys); mitjana (D.E)	35.9 (5,9)
Sexe	
Home	41 (58,8)
Dona	29 (41,2)
Immigrant	
Sí	63 (90)
No	7 (10)
Viatger	5 (7,2)
Autòcton	2 (2,8)
Temps de residència (n= 52); mitjana (rang)	4 (5m-31a)
Origen Biogeogràfic	
Àfrica Subsahariana	18 (25,7)
Indostan+SE Àsia	9 (12,9)
Magreb+Pròxim Orient	0
Amèrica del Sud+Carib	41 (58,6)
Autòcton	2 (2,8)

Variable	N (%)
Motiu de Consulta Inicial	
Eosinofília	32 (45,7)
Síntomes Digestius	9 (12,9)
Síntomes Dermatològics	8 (11,4)
Neurològics	1 (1,4)
Cribratge	5 (7,1)
Altres	14 (20)
Síntomes atribuïbles a la infecció per <i>S. stercoralis</i>	
Presència	25 (35,7)
Absència	45 (64,3)
Tipus de infecció	
Crònica	68 (97,2)
Disseminació Hiperinfecció	2 (2,8)
Test Diagnòstic	
Serologia ELISA	33 (47,1)
Cultiu larvari en femtes	33 (47,1)
Cultiu d'espüt	1 (1,4)
Coproparasitològic ^a	3 (4,3)
Recòmpte d'eosinòfils;	
mitjana (rang)	1.340 (20-11.190)
≤ 500	7 (10)
>500<1.500	44 (62,8)
≥1.500	19 (27,2)
Immunocompromís	
S ^{†b}	11 (15,7)
No	59 (84,3)

^a Visualització directa de larves rabditiformes en femta (x3).

^b Sis pacients amb infecció pel VIH (8,6%; 54,5% del total d' immunodeprimits).

Taula 10: Tipus de símptomes digestius, dermatològics i neurològics N=25.

Variabls	N (%)
Símptomes digestius	
Símptomes tracte digestiu alt	16 (64)
Episodis de diarrea	5
Malabsorció	1
2 símptomes	3
3 símptomes	1
Símptomes cutanis	
Urticària recurrent	8 (32)
<i>Larva currens</i> (Figura 12)	3
	5
Símptomes neurològics	
Mielitis Transversa	1 (4)
	1



Figura 12: *Larva currens* en pacient infectat per *S. stercoralis* i visitat a la USAI MN.

Taula 11: Capacitat per a la detecció d' *S. stercoralis* i altres geohelmints utilitzant el cultiu larvari de femtes o serologia ELISA.

Test diagnòstic Positiu/ Realitzat (%)	Cultiu larvari de femtes (Figura 13)	Serologia ELISA després d'un cultiu de femtes negatiu	Serologia ELISA	Total detectats
Geohelminth				
<i>S. stercoralis</i>	33/190 (17,7)	23/54 (42,3)*	10/17 (58,8)	66/261(26,7)
<i>A. duodenale</i> or <i>N. americanus</i>	19/190 (10)	No disponible	No disponible	19/190(10)
Algun geohelminth	52/190 (27,7)	23/54 (42,3)*	10/17 (58,8)	85/261(32,7)

* 42 pacients es van perdre després del cultiu de femtes negatiu.

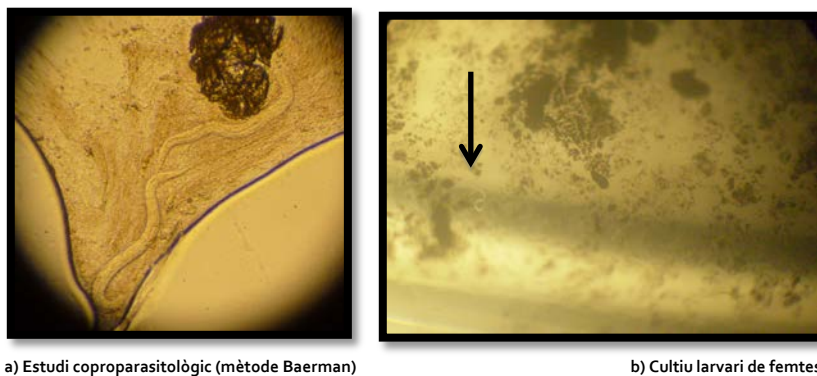


Figura 13: Estudi microbiològic directe de pacient infestat per *S.stercoralis* visitat a la USAI Metropolitana Nord.

Taula 12: Altres paràsits que presentaven els pacients infectats per *S.stercoralis*.

Protozous intestinals	
<i>Entamoeba histolytica</i>	1
<i>Entamoeba hartmanii</i>	1
<i>Dientamoeba fragilis</i>	2
<i>Blastocystis hominis</i>	3
<i>Giardia lamblia</i>	1
Protozous tissulars	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	11
Helmints intestinals	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3
<i>Hymenolepis nana</i>	1
Helmints tissulars	
<i>Mansonella perstans</i>	2
<i>Schistosoma haematobium</i>	2
<i>Schistosoma mansoni</i>	1
<i>Loa loa</i>	1
Total de pacients que presentaven més d'un paràsit	29 (41,4%)
Detecció de dos paràsits	4 (5,7%)

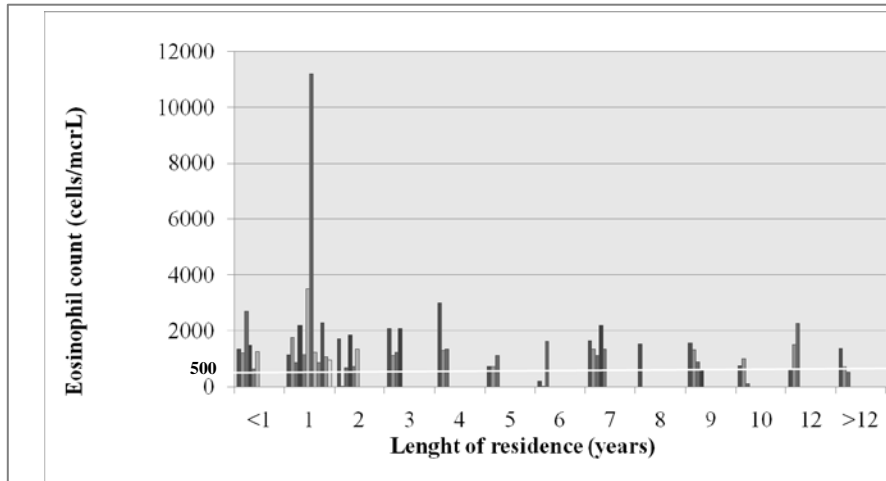


Figura 14: Temps de residència a la Unió Europea i recompte d'eosinòfils en el moment del diagnòstic de la infecció per *S.stercolaris*.

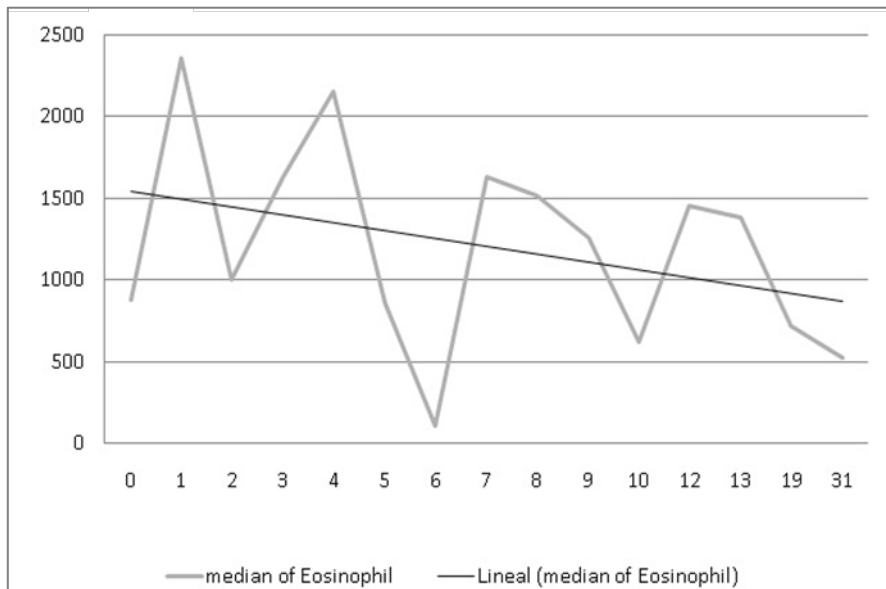


Figura 15: Mitjana del recompte d'eosinòfils (cèls μL /anys de residència a la UE en el Moment del diagnòstic de la infecció per *S.stercolaris* (N=52). ANOVA valor de $p=0,88$.

- **Hipòtesi 3: L'aparició de població immigrant procedent d'Amèrica Llatina condiona l'aparició de la Malaltia de Chagas en el nostre entorn sanitari. Caldrà descriure la població afectada, per tal d'aplicar mètodes diagnòstics, preventius i tractaments específics.**

Estudi clínic-epidemiològic de la població infectada per *Trypanosoma cruzi*

Durant el període d'estudi es van diagnosticar 167 casos de pacients amb infecció per *T. cruzi*. Es van excloure 28 (20 per residir fora de l'àrea d'estudi, 7 per no tenir totes les dades, i un nen contagiats per transmissió vertical). El total de pacients estudiats va ser de 139. La incidència mitja anual de la infecció/malaltia de Chagas durant el període d'estudi va ser de a) 0,66/10.000 habitants i any, i b) 14,9/10.000 immigrants procedents de zones endèmiques i any.

La sèrie estudiada es caracteritza per un predomini de pacients en la quarta dècada de la vida (edat mitjana=37,79). La majoria són dones (61,2%), d'origen bolivià (94,2%) i procedents de zones rurals (92,8%). El resum de les dades sociodemogràfiques es presenta en la Taula 13, les alteracions cardiològiques en la Taula 14 i les digestives en la Taula 16. Un total de 9 (6,5%) de les dones van ser diagnosticades a través del cribratge del programa de prevenció de la transmissió materno-fetal de la malaltia de Chagas.

En l'anàlisi bivariant l'edat va ser un factor relacionat amb presentar alteracions en les proves cardiològiques i amb el fet d'estar malalt (Taula 17). El fet d'estar malalt es va relacionar significativament amb la presència de símptomes digestius (OR: 3,1; IC del 95%: 1,5-6,5; $p=0,002$), però no va presentar relació amb el sexe, el país de naixement, l'origen rural, els antecedents de viure en cases de fang, la presència d'antecedents familiars o materns de infecció chagàsica, el nivell assistencial del diagnòstic, la presència de símptomes cardíacs i amb finalitzar el tractament (Taula 18).

Van presentar alteracions en alguna prova cardiològica 62 pacients (44,6%) i en l'estudi digestiu 38 pacients (27,3%). Per tant, estaven malalts 80(57,6%) pacients ja que 20 (14,4%) van mostrar alteracions cardíques i digestives simultàniament. Durant el període d'estudi, 4(2,9%) pacients van passar d'"infectats" a "malalts" degut a la presència d'alteracions sobre proves complementàries inicials normals: 3 van passar de l'estadi cardíac de "o" al "a" i un va presentar alteració esofàgica als 2 anys d'una manometria esofàgica inicial normal. El temps mig d'evolució va ser de 31 mesos.

Van iniciar tractament amb benznidazol 116 pacients (82,1%), dels que 6 (5,2%) es van perdre i no es disposa de informació. Van completar correctament la pauta de tractament 89(76,7%). Entre els 110 pacients monitoritzats, 56(50,9%) van presentar efectes secundaris atribuïbles al fàrmac i en 21 (19,1%) dels casos es va tenir que suspendre (Taula 19). A un dels pacients als quals se li suspengué el tractament amb benznidazol s'inicià tractament amb nifurtimox (10mg/kg/24h durant 6dies), que va poder completar. Al considerar la finalització del tractament com a variable depenent tampoc es va trobar relació amb cap altra de les variables sociodemogràfiques encara pel que es refereix al gènere, els homes van finalitzar el tractament més que les dones (OR:2,4; IC del 95:0,94-6,29), al límit de la significació (0,06).

Taula 13: Dades sociodemogràfiques dels pacients amb malaltia de Chagas. N= 139.

Variable	N (%)
Edat; Mitjana (DE)	37,79 (9,9)
Sexe	
Home	54 (38,8)
Dona	85 (61,2)
País de naixement	
Bolívia	131 (94,2)
Altres països endèmics ^a	8 (5,8)
Origen Rural	129 (92,8)
Casa de fang	127 (91,3)
Antecedents familiars infecció <i>T. cruzi</i>	
Sí	95 (68,3)
No	35 (25,2)
No ho sap	9 (6,5)
Antecedents materns infecció <i>T. cruzi</i>	
Sí	37 (26,6)
No	84 (60,4)
No ho sap	18 (12,9)
Nivell de diagnòstic	
Metge d'AP	104 (74,8)
Especialista hospitalari	27 (19,4)
Llevadora/ginecòleg	8 (5,8)
Diagnòstic final	
Infectats	59 (42,4)
Malalts ^b	80 (57,6)

^a Equador (3), Argentina (2), Brasil (1), Uruguay (1), Colòmbia (1).

^b Inicialment diagnosticats com malalts 76 (54,7%); durant el període d'estudi. 4 (2,9%) van presentar alteracions durant el seguiment.

Taula 14: Alteracions cardiològiques en pacients amb Malaltia de Chagas. N=139.

Típus de prova	N (%)
ECG (n= 139)	
Normal	84 (60,4)
Anormal	55 (39,6)
Bloqueig sinoauricular	2 (1,4)
Bradicàrdia sinusal	12 (8,6)
Bloqueig de branca (BBD)	16 (11,5)
Hemibloqueig anterior (HBA)	11 (7,9)
Bloqueig de branca esquerra	0
Hemibloqueig posterior	2 (1,4)
BBD + HBA	4 (2,9)
Fibril·lació auricular	2 (1,4)
Bloqueig auriculo-ventricular ^a	6 (4,3)
Extrasístoles Ventriculars	9 (6,5)
Alteracions de la repolarització	2 (1,4)
2 alteracions	9 (6,5)
3 alteracions	2 (1,4)
Ecocardiografia (n= 83)	
Normal	68 (77,3)
Anormal	20 (22,7)
Alteracions en la relaxació VE	7 (7,9)
Aneurisma ventricular (apical o altre)	2 (2,3)
Fracció d'ejecció baixa	9 (10,2)
Altres alteracions ^b	2 (2,3)
Holter (n=16)	
Normal	12 (66,7)
Anormal	6 (33,3)
Bradicàrdia severa	4 (22,2)
Taquicàrdia supraventricular	2 (11,1)
Alguna prova cardiològica anormal	62 (44,6)
Consens brasiler cardiopatia chagàsica (Taula 15)	
Estadi inicial	
o	84 (60,4)
a	40 (28,7)
b1	4 (2,9)
b2	10 (7,2)
c	1 (0,7)
d	0

^a Bloqueig A-V: 1er grau (5), 2º grau (1).

^b Altres alteracions: valvulopatia mitral (3), dilatació auricular I (1).

Taula 15: Consens brasiler modificat de cardiomiopatia chagàsica.

1. ECG normal
 - a. ECG anormal. Ecocardiografia normal. No presència de signes de IC.
 - b1. ECG anormal. Ecocardiografia anormal con FE > 45%. No presència de signes de IC
 - b2. ECG anormal. Ecocardiografia anormal con FE < 45%. No presència de signes de IC
 - c. ECG anormal. Ecocardiografia anormal. Presència de IC compensada
 - d. ECG anormal. Ecocardiografia anormal. Presència de IC refractària

ECG: electrocardiograma. IC: insuficiència cardíaca. FE: fracció d'ejecció.

Taula 16: Alteracions digestives en pacients amb malaltia de Chagas. N= 61 pacients amb almenys una prova digestiva realitzada

Tipus de prova	N (%)
Esofagograma (n=46)	
Normal	28 (60,9)
Anormal	18 (39,1)
Reflux gastroesofàgic	13 (28,3)
Megaesòfag	4 (8,7)
Megaestómac	1 (2,2)
Manometria esofàgica AR^a (n=29)	
Normal	6 (20,7)
Anormal	23 (79,3)
Disfunció motora lleu-moderada	10 (34,4)
Disfunció motora severa	4 (13,8)
Hipotonia esfinter esofàgic inferior	6 (20,7)
Aperistaltisme parcial	1 (3,4)
Pseudoacalàsia	2 (6,8)
Ènema opac (n= 13)	
Normal	12 (80)
Anormal	3 (20)
Dilatació còlon descendent	2 (13,2)
Megacòlon	1 (6,6)
Total alteració esofago-gàstrica	34 (59)
Total alteració colònica	3 (4,9)
Alguna prova digestiva anormal	38 (63,9)
	27,3% de N=139

^a Manometria AR: manometria esofàgica d'alta resolució.

Taula 17: Anàlisi bivariant (ANOVA d'un factor). Presència d'alteracions cardiològiques, digestives, finalització de tractament i diagnòstic final en relació a l'edat.

	Edat mitjana (anys)	Interval de confiança del 95%	p
Alteracions cardiològiques			
Presentes	39,79 37,	38- 42,2	0,026
Absents	35,99	33,63- 38,34	
Alteracions digestives			
Presentes	39,73	36,76-42,7	0,16
Absents	37,03	34,97-39,09	
Finalització del tractament			
Sí	38,39	36,23-40,55	0,92
No	38,59	34,51-42,68	
Diagnòstic final			
Infectat	35,66	32,81-38,54	0,019
No malalt	39,65	37,23-41,33	

Taula 18: Anàlisi bivariant. Presència d'alteracions cardiològiques, digestives i diagnòstic final en relació a les variables clínic-epidemiològiques.

	Alteració cardiològica			Alteració digestiva			Diagnòstic final		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexe									
Home/ dona	1,4	0,7-2,7	0,38	1,2	0,6-2,7	0,59	1,3	0,7-2,7	0,41
País naixement									
Bolívia/altres	0,5	0,1-2,	2 0,36	1,2	0,2-6	0,86	0,8	0,2-3,6	0,8
Origen rural									
Sí/No	0,4	0,1-1,4	0,13	3,7	0,5-30,1	0,19	0,6	0,1-2,3	0,43
Casa de fang									
Sí/No	0,2	0-0,7	0,008	1,2	0,3-4,5	0,83	0,3	0,5-1,2	0,64
Ant. Familiars									
Sí/No	1,4	0,7-2,9	0,39	0,7	0,3-1,7	0,48	1,1	0,4-2,4	0,74
Ant. Materns									
Sí/No	1,2	0,5-2,5	0,67	0,4	0,2-1,1	0,08	0,9	0,4-1,9	0,71
Simp. Cardíacs									
Sí/No	1,4	0,7-2,8	0,39	1,4	0,6-3	0,44	1,4	0,7-2,9	0,37
Simp. Digestius									
Sí/No	1,6	0,8-3,2	0,18	5,8	2,4-13,6	0,001	3,1	1,5-6,5	0,002
Tractament finalitzat									
Sí/No	1 0,	4-2,3	0,97	1	0,4-2,5	0,94	1	0,4-2,4	0,99

Taula 19: Efectes secundaris del tractament amb benznidazol (dades de 110 pacients).

Efectes secundaris	
Absents	54 (49,1%)
Presentes	56 (50,9%)
Cefalea	9 (8,2%)
Gastrointestinals	7 (6,4%)
Dermatològics	38 (34,5%)*
Neuropatia perifèrica	4 (3,6%)
Artritis	3 (2,7%)
Febre	1 (0,9%)
2 Efectes secundaris	5 (4,5%)
3 efectes secundaris	1 (0,9%)

* Una síndrome de Stevens-Johnson greu.

Discussió general

L'escenari de les malalties infeccioses en el nostre entorn està canviant. L'increment exponencial en el nombre de viatgers internacionals i els moviments migratoris condicionen l'aparició de reservoris naturals a Europa, aquest fet junt al canvi climàtic i a l'aparició de vectors eficaços dibuixen un nou escenari per les malalties infeccioses emergents en el nostre país.

Dels quatre treballs presentats se'n desprenen quatre premisses:

- Els canvis sociodemogràfics experimentats arrel de la crisi econòmica mostren un augment dels factors de risc als que s'exposen els viatgers internacionals que es desplacen per motiu laboral a països de baixa renda i amb alta incidència de malalties infeccioses.
- La incidència de dengue i chikungunya segueix un ritme creixent en la zona Metropolitana Nord de Barcelona en els darrers anys, paral·lel al creixement que experimenta a nivell mundial.
- El flux migratori ha condicionat l'aparició de infeccions importades per *Strongyloides stercoralis* en el nostre territori, essent la majoria de casos infeccions asimptomàtiques que poden passar desapercebudes, però amb capacitat de reactivar-se en situacions d'immunodepressió i causar quadres d'elevada mortalitat.
- Malgrat que els casos descrits en la nostra zona evidencien un infradiagnòstic, la malaltia de Chagas destaca com la malaltia emergent més important en el nostre país, per la proporció de immigrants procedents d'Amèrica Llatina afectats, i pels casos de transmissió no vectorial descrits en una àrea no endèmica.

L'estudi dels viatgers internacionals desplaçats per motiu laboral reflexa com factors socioeconòmics poden influir en la salut dels viatgers internacionals augmentant-ne els riscos durant el viatge. En plena crisi econòmica augmenta el número de VML, i aquests tenen més edat, més comorbiditats associades, viatgen més sovint a zones rurals, durant més temps, i augmenten els viatges a l'Àfrica subsahariana on el risc de malària és més elevat^{6,55}.

El perfil dels nous VML podria considerar-se d'alt risc i estar més proper als VFA⁵⁶, que als turistes. Aquesta premissa té importants implicacions en salut, doncs ja és conegut que els VFA són els viatgers que importen més infeccions potencialment letals^{15,57}.

La percepció habitual entre els professionals de la salut és que els VML estan ben informats però podria no ser així, tenint en compte com ja apunten alguns estudis que utilitzen menys la quimioprofilaxi antipalúdica i la prevenció antimosquits⁵⁸⁻⁶⁰, fet que pot tenir importants conseqüències en una població que viatja freqüentment a Àfrica subsahariana d'on provenen el 90% de les malàries importades a Europa⁵⁵.

Els VML també presenten una morbiditat més elevada per síndromes febrils (dengue i malària) i infeccions prevenibles a través de la immunització (hepatitis A)⁵⁵, i una elevada mortalitat, fonamentalment per malària⁶.

Aquest estudi és pioner a l'Estat Espanyol i a Europa, pel que són necessaris nous estudis per a contrastar les dades obtingudes i determinar si realment l'augment del risc durant el viatge en aquest subgrup de viatgers, es tradueix en un augment del número de infeccions importades, especialment a aquells viatgers de més edat i amb comorbiditats associades. Sobre aquest grup s'hauran de centrar les activitats preventives, per a proporcionar una informació comprensible, realista i aplicable. Igualment haurem de tenir en compte els nous perfils de risc per prendre decisions en relació a les vacunes i a la prescripció de quimioprofilaxi contra la malària, aquest última més complicada quan es tracta de viatges llargs i freqüents^{61,62}.

Els VML representen un nou perfil de viatgers d'alt risc i serà convenient tenir-ho present des de les Unitats de Salut Internacional com en la resta d'estructures sanitàries on es tindrà que considerar atentament l'antecedent de viatge internacional així com els factors de risc davant la sospita de qualsevol infecció⁶³.

La qüestió de si el dengue o el chikungunya podrien aparèixer a Espanya ha estat considerada per diversos autors. Per respondre a aquesta premissa podríem dir que: "degut a l'augment d'immigració i viatges internacionals, la situació biogeogràfica de la península ibèrica, el canvi climàtic i la presència de l'establiment del *Ae.albopictus*, fa probable que el nostre país pugui fer-se endèmic durant la primera meitat del segle XXI^{34,64}.

A més a més ja s'han donat petits brots autòctons de casos índex importats a alguns països mediterranis com França, Croàcia i Itàlia³⁶⁻³⁸, malgrat que fins a la data no s'han produït casos autòctons a Espanya.

Amb l'objectiu d'estimar la incidència d'ambdós infeccions arbovíriques durant el 2009 al 2013 en la zona Metropolitana Nord, es van analitzar dades de diferents nivells assistencials, creuant informació clínica i serològica. La identificació de tots els casos, tot i tenint en compte les limitacions que implica utilitzar un mètode diagnòstic indirecte, si els sistemes estiguessin millor interrelacionats podria millorar l'estimació de la incidència i el número absolut de casos⁶⁵ (Centers for Disease Control). Les dades del nostre estudi han de ser preses de forma prudent, considerant-les com a una aproximació vàlida donada la variació dels denominadors en el període d'estudi (la població de referència ha variat força), indicant que caldria desenvolupar un possible programa de vigilància epidemiològica futur.

La tendència de les arbovirosi en la nostra àrea de referència va en augment, paral·lelament a l'increment que es produeix de forma mundial i a la distribució geogràfica dels principals vectors transmissors de la infecció^{28,66}. Quan ho comparem amb la tendència de la infecció palúdica en la nostra mateixa àrea durant el mateix període de temps (5 anys) veiem que la tendència d'ambdós infeccions és la d'augmentar, però la tendència de les arbovirosi és molt més alta.

Tot i ser una variable difícil de controlar per la gran quantitat de infeccions asimptomàtiques i/o subclíniques (s'estima que entre un 40-70% en el cas del dengue²⁷ i un 25% en el cas del chikungunya⁶⁷), alguns autors remarquen que la importància del fet de no diagnosticar les infeccions en el període virèmic és la major via per introduir i propagar els arbovirus en zones no endèmiques⁶⁸. D'aquesta manera no es van poder descartar la presència de casos subclínic secundaris en el brot que hi ha va haver a Nice (França al 2010). A més a més els portadors asimptomàtics de dengue podrien tenir un risc potencial de transmissió si donessin sang durant el període de virèmia⁶⁹. Seria interessant investigar el paper de les infeccions lleus o asimptomàtiques en la propagació del virus. Tan el brot autòcton de chikungunya que va ocórrer al 2008 a Itàlia originat per un únic cas importat d'Àsia⁷⁰, com el brot que afectà al Carib al 2013^{67,71} ressalten la importància que existeixin programes de vigilància epidemiològica potents i permanents.

L'*Ae. aegypti* representa la principal amenaça per les arbovirosi (com el brot de dengue a Madeira), alguns autors consideren la possibilitat de que una colonització per l'*Ae. albopictus* podria ser un factor protector contra les infeccions arbovíriques per la competència ecològica amb l'*Ae. aegypti*. Hi ha un augment d'opinions tan a favor^{26,72} (Schaffner i Juliano SA) com en contra^{73,74}, per tant és necessària tan la recerca com mantenir la vigilància epidemiològica.

Les dades clíniques presenten xifres similars a altres casos recollits en països de la Unió Europea.

Encara que es doni una possible subestimació de casos, a l'estudi no es va poder demostrar cap cas autòcton i per tant reflexa la dificultat per a la propagació de la infecció en països no endèmics.

Un estudi basat en models empírics del European Centre for Disease Prevention (ECDP) conclou que el risc de dengue importat a Europa es limita a tres mesos de l'any (d'Agost a Octubre) coincidint amb la calor i la màxima presència del vector als territoris europeus³⁴, fet que hem de tenir especialment present doncs just coincideix amb el període de més mobilitat poblacional per vacances i conseqüentment el període amb més possibilitats perquè apareixin casos índexs potencials. Tot i que alguns autors han suggerit que les malalties arbovíriques emergents probablement tenen un major gran potencial de propagació en països tropicals i subtropicals⁷⁵. El increment de casos de chikungunya observats a Espanya durant el brot del Carib també sembla donar suport a aquesta hipòtesi⁷⁶.

Durant els darrers anys, científics i diverses organitzacions han publicat un gran nombre de revisions i informes sobre la relació entre el clima i la salut, que tracten en profunditat del possible efecte del canvi climàtic en les malalties infeccioses. El canvi climàtic, podria ser un element afegit que tindria una varietat d'efectes sobre la incidència i distribució de les malalties infeccioses, entre elles les transmeses per vectors. Es produiria un escalfament global del planeta junt a un canvi en el patró de les precipitacions que afavoriria les inundacions, aquests fenòmens podrien ampliar la durada de l'estació de transmissió i facilitar la dispersió dels vectors a latituds i altituds més elevades i incrementar la multiplicació del patogen en el vector⁷⁷.

Es preveu que en el 2080 entre 5 i 6 milions de persones estaran en risc de contraure el dengue com a conseqüència del canvi climàtic i l'augment de la població, en comparació amb els 3,5 milions de persones si el clima es mantingués sense canvis⁷⁸.

És probable que en les properes dècades es doni un canvi en les distribucions de les malalties transmeses per vectors però la complexitat i els múltiples factors que determinen la transmissió de les infeccions transmeses per vectors fa que sigui difícil de predir^{79,80}. Segons els informes creats per experts en climatologia si es mantenen els mecanismes de control i l'actual nivell socioeconòmic, no és probable que el canvi climàtic augmenti de forma significativa el risc de patir aquestes infeccions. Tot i que caldrà mantenir unes mesures bàsiques per a garantir-ho com reduir el nombre de mosquits, limitar el contacte dels mosquits amb les persones (utilització de repel·lents, evitar dipòsits d'aigua) i reduir el número de persones infectades (vigilància epidemiològica i ús de mètodes preventius per part dels viatgers a països endèmics)⁸¹.

En resum, les malalties arbovíriques són diagnosticades en augment a l'Estat Espanyol, malgrat que les dades no han demostrat cap cas autòcton. Malgrat això el futur de les malalties arbovíriques a la Península Ibèrica és imprevisible. La densitat poblacional d'*Ae.albopictus* probablement tendirà a augmentar tal com ha ocorregut a països colonitzats tan propers com Itàlia, on s'ha modificat radicalment el seu escenari^{82,83}. En la nostra opinió, s'haurien d'adoptar dos mesures preventives. Primer, millorar el coneixement de les mesures preventives contra el mosquit sobretot en VFA, la principal font de portadors de malaltia que procedeixen de països endèmics^{84,85}. Segon, el dengue i el chikungunya s'haurien d'incloure en el Sistema Nacional de Declaració Obligatòria en països colonitzats per l'*Ae.albopictus* i que reben milions de turistes a l'any, fet que ja serà una realitat a partir del 2016 a l'Estat Espanyol⁵⁷. Aquest seria el primer pas per a determinar l'escenari epidemiològic i que permetria dissenyar i implementar un programa de vigilància epidemiològica de malalties arbovíriques.

Encara que no hi ha estudis poblacionals, les dades del nostre estudi ens porten a una aproximació de la situació epidemiològica de la infecció per *S.stercoraris*, el geohelminth

que es diagnostica sovint però poques vegades s'objectiva⁸⁶. Durant el període del nostre estudi, es van descriure 26 casos de hiperinfecció a països europeus recollits en la base de dades del PubMed⁸⁷ (la meitat a UK, Espanya i França). Aquest número és comparable amb el número d'articles publicats en relació a la infecció crònica i reflecteix un interès creixent, particularment en el cas de immigrants immunodeprimits.

Segons el nostre coneixement, no hi ha estudis poblacionals europeus. S'han publicat diversos articles de dades seroepidemiològiques, habitualment descrites en poblacions de refugiats, immigrants o treballadors del camp que viuen en zones endèmiques i que presenten taxes de parasitació elevades (prevalences entre un 3-39% en el cas d'immigrants^{88,89} i prevalences entorn al 12,5-50% en residents en països endèmics⁹⁰. La gran variabilitat s'entén millor per la falta d'una prova diagnòstica "gold Standard"⁹¹. El cultiu de larves utilitzant el medi líquid Harada-Mori o la placa d'Agar recull sensibilitats entorn el 40-50%, clarament superior al 27,7% trobat en el nostre estudi, aquesta diferència indica la necessitat per millorar els procediments diagnòstics, que es basen en cultius fets en el laboratori o en l'estudi coparazitològic utilitzant el mètode de Baerman (Figura 11a). La serologia és molt més simple i accessible però és de lluny la tècnica ideal per fer el diagnòstic, doncs ens trobem amb el problema de les reaccions creuades amb altres anticossos antihelmíntics i la freqüència dels falsos negatius en pacients immunodeprimits⁹². Altres proves diagnòstiques com les basades en detecció d'antígens requereixen una constant producció de larves filariformes similars de *S.ratti*, paràsit de les rates, dificultat que limita molt la disponibilitat de la tècnica⁹³. Proves basades en la PCR en temps real⁹⁴ o la immunoprecipitació (LIPS)⁹⁵ poden tenir un paper en els propers anys⁹⁶. Considerant totes les dades disponibles, aquesta infecció està clarament infradiagnosticada o subestimada⁹⁷.

El 90% dels diagnòstics es van donar en població immigrant, així doncs els estudis epidemiològics i els programes de diagnòstic s'haurien de focalitzar en aquesta població, amb la particularitat que la majoria de pacients resten asimptomàtics

presentant com a única dada rellevant la eosinofília, present en el 90% dels casos. Aquesta dada reforça les recomanacions del Consens de la Societat Infecciosa Britànica del 2010 de descartar aquesta infecció en immigrants amb eosinofília de causa desconeguda⁹⁸.

Malgrat la falta de diferències estadísticament significatives respecte al recompte d'eosinòfils entre immunodeprimits i immunocompetents, els clínics haurien de tenir en compte que en immunodeprimits el recompte sol ser més baix per l'alteració que presenten en el sistema immunològic^{99,100}.

La proporció de pacients immunodeprimits és similar a altres estudis publicats. Estudis recents realitzats en immigrants immunodeprimits xifren prevalences de infecció entorn del 3 al 11%^{101,102}. Aquesta xifra podria ésser subestimada en els estudis que utilitzen la serologia com a mètode diagnòstic tenint en compte que en aquest grup de pacients sovint roman negativa⁹².

L'associació entre *S.stercolaris* i l'alteració de la immunitat cel·lular és coneguda¹⁰³. D'aquesta manera, tots els pacients de recent diagnòstic pel VIH o en tractament immunodepressor¹⁰⁴ que procedeixen de zones endèmiques haurien de ser estudiats per aquesta infecció, recomanant l'estudi coproparasitològic, un cultiu de femtes i un estudi serològic si es manté una funció immunitària acceptable. Si no hi ha disponibilitat per a realitzar l'estudi diagnòstic, s'hauria de considerar realitzar tractament empíric amb ivermectina, independentment del recompte d'eosinòfils¹⁰⁵. Caldria fer tot el possible per millorar la implementació de protocols de cribatge en aquesta població.

La ivermectina es considera el tractament d'elecció per la infecció per *S.stercolaris*, essent més efectiva que l'albendazol¹⁰⁶. En quan al tractament s'hauria de considerar realitzar dos tandes d'ivermectina separades en 14 dies com a tractament d'elecció en

espera de nous avenços terapèutics^{107,108}. L' albendazol no garanteix una eficàcia suficient sobretot en aquells malalts que presenten infeccions disseminades.

En conclusió, l'estrongiloidiosi pot ser una infecció subestimada en termes de salut global. El nostre estudi podria reflectir situacions paral·leles a altres zones amb alta densitat de població immigrant de la Unió Europea. Aquest estudi té limitacions, però podria considerar-se com a punt de partida per a dissenyar un estudi sobre la prevalença a Espanya o a la Unió Europea realitzat amb mètodes diagnòstics convencionals.

Mentrestant, s'hauria de fomentar la vigilància activa de la infecció per *S.stercolaris* als immigrants nou vinguts, especialment a aquells que tenen eosinofília o factors de risc d'immunodepressió a través de programes de cribratge per aquesta infecció. En aquells centres on no hi hagi facilitats diagnòstiques s'hauria de valorar el tractament empíric amb ivermectina.

La Malaltia de Chagas és una de les malalties emergents més importants a Espanya i que pot tenir més impacte a nivell de Salut Pública per la gran quantitat d'immigrants procedents de països endèmics que hi resideixen (1.569.355 al 2009, 200.000 bolivians¹⁰⁹, així com la potencial transmissió no vectorial en el nostre territori a través de transfusions de sang, trasplantament d'òrgans o transmissió vertical. De fet ja s'han donat casos de transmissió vertical en diversos països d'Europa¹¹⁰⁻¹¹². Espanya és el segon país, després d'Estats Units, que ha acollit un número més gran d'immigrants procedents d'Amèrica Llatina, és per tant doncs el país europeu amb una prevalença més alta de malaltia de Chagas fet que representa un gran desafiament en termes de Salut Pública¹¹³ (World Health Organization).

La dificultat per a calcular la prevalença i el impacte de la malaltia de Chagas a Europa també queda reflectida en el nostre treball, doncs el número de malalts de Chagas diagnosticats en la zona Metropolitana Nord, és molt menor de l'esperat. Les xifres van acord amb altres estudis que calculen que aproximadament un 90% dels individus infectats que viuen a Europa encara no han estat identificats⁵¹.

Una revisió sistemàtica recent i metanàlisi de 18 estudis europeus calcula la prevalença de la malaltia de Chagas a Europa en un 4,5% (IC 95%: 2,2-6,7%); essent els immigrants procedents de Bolívia els que presenten prevalences més elevades d'un 18,1% (IC 95%: 13,9-22,7%). Dels 68.000 a 122.000 casos que s'estima que hi ha en territori europeu només se n'han detectat 4.290¹¹⁴. És evident que encara existeix un gran nombre de persones sense diagnosticar i també és evident que conèixer la situació actual de la malaltia i les seves implicacions en Salut Pública és fonamental per tal de dissenyar i planificar intervencions per a millorar la salut dels immigrants a Europa, així com controlar la transmissió d'aquesta malaltia^{109,115}.

En quan als motius d'aquest infradiagnòstic no es coneixen ben bé. Es postulen diverses teories com el paper que podrien jugar factors culturals com la por a l'estigmatització¹¹⁶ o factors socials com la baixa compatibilitat laboral amb els horaris assistencials sanitaris. Si més no, l'equitat de la que gaudeix el sistema públic sanitari a Espanya i l'accessibilitat a les proves serològiques per part dels metges de l'AP no semblen aixecar barreres per al diagnòstic.

Potser en aquest sentit, caldria du a terme un abordatge comunitari i incloure la infecció en sistemes de cribratge poblacionals, així com promoure el coneixement de la infecció, activitats informatives i educatives a la població de risc^{117,118}.

En contrast a la baixa prevalença que presenta la nostra població, els nostres malalts van presentar una càrrega de malaltia molt alta. L'afectació cardiològica va ser del 44,6% i la digestiva del 27,3%. Aquest fet podria estar en relació a que els pacients del

nostre estudi no provenien de cribratges poblacionals, si no que la majoria sol·licitaven assistència mèdica voluntàriament, i molts d'ells per la presència de símptomes.

Moltes de les alteracions cardiològiques corresponen a troballes electrocardiogràfiques descrites típicament en estadis precoços de la malaltia, caldrà fer un seguiment d'aquests casos per veure'n l'evolució i l'impacta que podrien tenir en Salut Pública. En termes econòmics s'estima que la càrrega de la malaltia de Chagas mesurat per anys de vida saludable perduts (DALYs) és de 7,5 vegades més gran que en el cas de la malària¹¹⁹.

En quan a la malaltia digestiva convé remarcar que l'elevada xifra de pacients amb alteracions digestives probablement fos degut a l'ús novedós d'una prova complementària tan sensible com la Manometria d'Alta Resolució (HRM) que podria explicar la diferència de resultats amb altres estudis¹²⁰⁻¹²².

A la Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord hem realitzat un estudi prospectiu de tots els pacients diagnosticats de malaltia de Chagas en fase crònica que referien símptomes digestius alts (*Comunicació a Congrés: 22nd United European Gastroenterology Week. Vienna 2014. Article pendent d'enviament, l'estudi s'explica a l'ANNEX 2*). Els pacients es van avaluar seguint un protocol clínic i unes exploracions complementaries que inclogueren un estudi baritat esofàgic (el gold estandard que s'utilitza per a l'estudi de la malaltia esofàgica chagàsica) i la HRM. Es van incloure 62 pacients, d'aquests només 7 pacients (11%) van presentar alguna alteració en l'esofagograma, en contrast, de 47(76%) de pacients que van demostrar una alteració en la HRM. Les alteracions motores esofàgiques podrien ser molt més freqüents que les que s'han descrit prèviament, i es caracteritzen principalment per una disfunció peristàltica lleu amb hipocontractibilitat que no es detecten en l'estudi esofàgic baritat. Aquestes alteracions poden representar manifestacions precoces del dany esofàgic que podria ser útil per elaborar estratègies de tractament i seguiment.

Tot i la baixa taxa de curació que té el tractament etiològic¹²³, la proporció de pacients que no acaben el tractament és alt, per l'alta taxa d'efectes adversos al BNZ, molt semblant a altres estudis publicats^{124,125}. Caldrà potenciar la cerca de noves eines terapèutiques a una malaltia encara "oblidada" en quan a tractaments curatius¹²⁶.

En conclusió, a la zona Metropolitana Nord de Barcelona i durant cinc anys es van identificar menys de la meitat d'individus potencialment infectats per *T. cruzi* esperats, reflexant que probablement existeix un número elevat d'immigrants que desconeixen el seu estat. Caldria fomentar el coneixement, activitats informatives i educatives en la població de risc i valorar la inclusió d'un cribatge en individus procedents de països endèmics, sobretot a nivell de l'Atenció Primària, i en aquells casos d'immigrants immunodeprimits procedents de zones endèmiques.

Els quatre treballs que conformen la present tesi doctoral són resultat de la feina realitzada a la Unitat de Salut Internacional. L'objectiu principal és la detecció, identificació i atenció de les malalties infeccioses emergents en la població de risc que conformen tant els viatgers internacionals, com els immigrants i els VFA. L'experiència acumulada en la feina diària a la USAI ha de permetre millorar la nostra preparació clínica, microbiològica i epidemiològica, i desenvolupar mesures més efectives per a realitzar estratègies preventives.

Fruit dels resultats dels treballs i de les quatre premisses que se'n deriven podem definir una sèrie de intervencions.

1. **Potenciar les consultes de consell als viatgers i les visites a les Unitats de Salut Internacional** tenint en compte que es calcula que menys d'un 50% dels viatgers internacionals realitza consell previatge^{5,127}. Fer-les de fàcil

accés i assequibles, sobretot en el cas dels VFA, ja que intervencions prèvies al viatge han demostrat reduir la morbimortalitat de les infeccions importades¹².

- 2. Promoure la comunicació i la coordinació transversal i internivells des de l'Atenció Primària fins a l'atenció especialitzada territorial.** L'AP sol ser la porta d'entrada de la població a l'assistència sanitària pública, com queda reflexat en la gran part de derivacions que es realitzen des d'aquest nivell a la nostra unitat. Des de l'AP també es podran fer cribratges en la població de risc i discernir si cal derivar o no a les Unitats de Salut Internacional de referència, ja sigui en el cas dels viatgers com en el cas de la població immigrant. A nivell de l'atenció especialitzada, la incorporació de les infeccions emergents a la pràctica clínica se n'han derivat també algunes actuacions. S'han elaborat sessions i guies de pràctica clínica conjuntament amb serveis hospitalaris que atenen pacients amb patologia importada. Conjuntament amb el Servei d'Urgències s'han elaborat guies amb esquemes diagnòstics i terapèutics d'algunes infeccions potencialment greus, com per exemple la infecció palúdica. D'altra banda, el risc de reactivació de infeccions latents o asimptomàtiques en població immunodeprimida ha promogut l'elaboració d'una guia de cribratge de infeccions en el immigrant immunodeprimit, tan en pacients VIH, pacients trasplantats o en programa de pre-trasplantament, pacients oncològics-hematològics i malalts en tractament immunosupressor.

Amb l'objectiu de prevenir aquestes infeccions potencialment greus es realitzen estratègies de cribratge i ús de quimioprofilaxi tenint en compte diversos factors com la zona geogràfica d'on provenguin i l'exposició a factors de risc. En el cas del trasplantaments d'òrgans també se n'han derivat estratègies de cribratge i profilaxi en donants i receptors per tal

d'evitar la transmissió d'algunes infeccions com podria ser el cas de la malaltia de Chagas.

3. **Potenciar les activitats de Salut Comunitària** en la població de risc. Donat el gran número de casos infradiagnosticats de malaltia chagàsica, serà necessari cribar a la població de risc. Aquesta asseveració ha donat lloc a que des de la Unitat realitzem tallers informatius bianuals a pacients amb malaltia de Chagas, familiars i amics. Les sessions són participatives i els pacients plantegen problemes i solucions a la malaltia per tal de fer-los participants en la prevenció, diagnòstic i tractament de la seva pròpia malaltia (Figura 16). En aquest sentit també s'han realitzat tallers d'artteràpia en dones amb malaltia de Chagas com a eina de recolzament pels processos de canvi que pateixen inherents a la malaltia crònica i al procés migratori. La inclusió de disciplines com l'artteràpia en els sistemes de salut poden ser d'ajuda en aquells malalts amb dificultats psicosocials a través d'un abordatge multidisciplinar (Figura 17).
4. Per a mantenir indicadors de salut adequats uniformes per a tota la població caldrà **garantir i defensar l'accés universal a l'assistència sanitària i a unes condicions sociosanitàries dignes**, en especial per la població vulnerable, com poden ser determinats col·lectius de immigrants.
5. **Establir una vigilància epidemiològica** en el grup de la població més vulnerable, viatgers, immigrants i dins aquests últims els VFA, és una eina indispensable per identificar les malalties infeccioses emergents i brots epidèmics^{128,129}. Aquesta vigilància permetrà documentar i avaluar l'espectre i el risc potencial de les malalties infeccioses relacionades amb la mobilitat humana; reconèixer els viatgers potencials transmissors de les infeccions, i donar informació a les autoritats sanitàries públiques de les amenaces i tendències de les infeccions transfrontereres¹².

Així doncs, caldrà incentivar la vigilància epidemiològica, essent un reforç clar en aquest sentit la recent introducció del dengue i el chikungunya en el Sistema de Malalties de Declaració Obligatòria (RD SSI/445/2015)¹³⁰.

El risc de les malalties infeccioses emergents per a la Salut Pública a priori sembla baix, però l'escenari és imprevisible. Amb la introducció de vectors eficaços com l'*Ae albopictus*, el canvi climàtic i l'aparició i augment de reservoris naturals en països no endèmics es generen nous interrogants^{131,132}. Els brots de dengue i chikungunya autòctons a Europa són un avís clar en aquest sentit, i cal que els nostres sistemes sanitaris estiguin preparats i siguin capaços de diagnosticar i controlar la extensió.

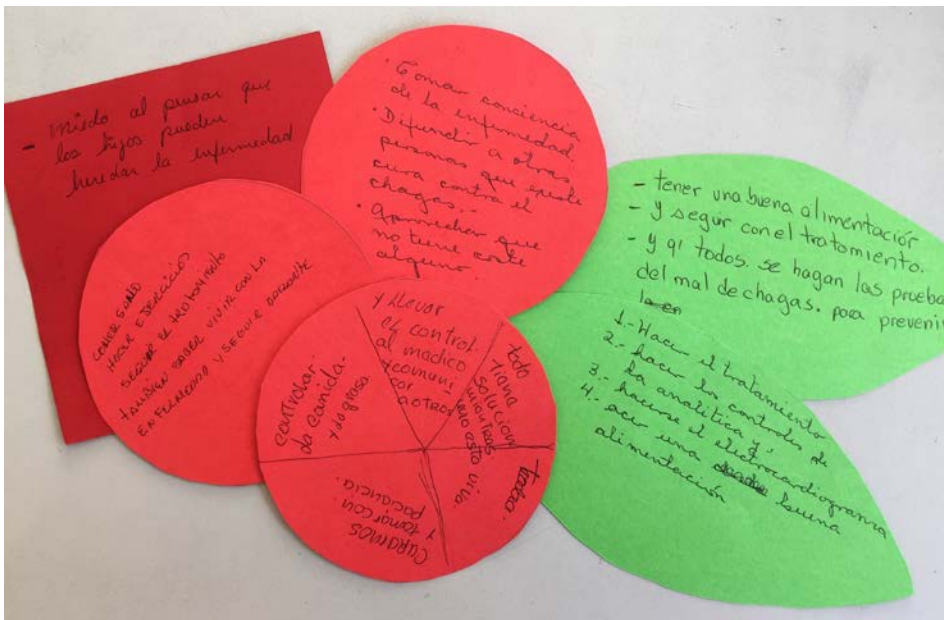


Figura 16: Tallers de Salut Comunitària per a malats de Chagas.



Figura 17: Produccions realitzades en sessions d'artteràpia en pacients amb malaltia de Chagas a la USAI MetroNord.

Conclusions

- **En un món globalitzat el perfil de risc dels viatgers internacionals és dinàmic i vindrà determinat per múltiples factors, entre ells els socioeconòmics.**

La crisi econòmica ha generat un canvi de context sociodemogràfic. A 5 anys de la crisi econòmica existeix una variació en el perfil del Viatger Internacional que es desplaça per motiu laboral i que consulta una Unitat de Salut Internacional. Ha augmentat el número de viatgers que es desplacen per aquest motiu, i també han augmentat els factors de risc per adquirir malalties infeccioses durant els viatges. Haurem d'estar atents a l'estudi d'aquests viatgers i veure si aquest increment del risc es tradueix en un augment de la patologia importada greu. S'hauran d'actualitzar les activitats preventives en aquest subgrup de viatgers per a minimitzar els riscos als que estaran exposats.

- **A la població de la zona metropolitana nord es descriuen malalties emergents en relació a desplaçaments internacionals, aquestes malalties poden tenir repercussions en la Salut Pública**

La incidència d'arbovirosis està augmentant en l'àrea Metropolitana Nord de Barcelona a expenses de casos importats i especialment per VFA, reflex de la situació mundial. Aquesta zona té la particularitat que és una zona densament poblada per l'*Ae. albopictus*, i malgrat que fins al moment no s'ha detectat cap cas autòcton, caldrà reforçar la vigilància epidemiològica per les implicacions en Salut Pública que pot arribar a tenir.

Un 90% dels casos diagnosticats d'*Strongyloides stercoralis* són importats i la majoria de casos són asimptomàtics i passen desapercebuts. El diagnòstic es

basa en la sospita bàsicament analítica per la presència d'eosinofília i caldrà una cerca activa de l'helmin. Donada la severitat dels quadres de reactivació d'aquesta infecció en casos de immunodepressió serà necessari implementar protocols de cribratge en la població vulnerable.

- **La malaltia de Chagas és la malaltia emergent més important en la zona Metropolitana Nord de Barcelona per la gran quantitat de persones establertes que procedeixen d'àrees endèmiques i per la possibilitat de transmissió no vectorial.**

En la zona Metropolitana Nord de Barcelona s'han diagnosticat menys casos de malaltia de Chagas dels esperats, fet que reflexa que probablement un gran nombre de immigrants procedents de zones endèmiques en fase crònica desconeixen el seu estat. Malgrat que els casos siguin menors dels esperats, la sèrie té un elevat nombre de malalts amb afectació visceral. La malaltia de Chagas és la malaltia infecciosa emergent més important en el nostre territori, primer, per la gran quantitat de població immigrant llatinoamericana establerta a Catalunya, i segon per la probabilitat que existeixi transmissió de la infecció en un país no endèmic, fet que obligarà a prendre mesures a nivell de Salut Pública.

Bibliografia

1. Morse SS, Schluederberg A. Emerging viruses: the evolution of viruses and viral diseases. *J Infect Dis* 1990;162:1-7, Morse S. Factors in the Emergence of Infectious Diseases. *Emerging Infectious Diseases*. 1995: 7-15.
2. Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. 2009. *Brock. Biología de los microorganismos*. Pearson Education, Inc. Madrid.
3. Gushulak BD, MacPherson DW. The basic principles of migration Health:population mobility and gaps in disease prevalence. *Emerg Themes Epidemiol*. 2006;3:3.
4. http://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/emerging.pdf
5. Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for travel-related disease--GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011 *MMWR Surveill Summ* 2013;62:1-23.
6. Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von Sonnenburg, et al. Illness in Travelers Visiting Friends and Relatives: A review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Travel Medicine CID* 2006;43:1185-93.
7. <http://www.travelandtourworld.com/> Date:6/10/2015.
8. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis*. 1987;156:84-91.
9. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *J Travel Med*. 2000;7:259-66.
10. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after International travel. *N Engl J Med*. 2002;347:505-16.
11. O'Brien DP, Leder K, Matchett E, Brown GV, Torresi J. Illness in returned travelers and immigrants/refugees: the 6-year experience of two Australian infectious diseases units. *J Travel Med*. 2006;13:145-52.
12. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet Longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *The Lancet Inf Dis*. 2015; 15: 55-64.
13. Banco Mundial <http://www.bancomundial.org/>
14. Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR, Walker PF, Keystone JS. Travel medicine considerations for North American immigrants visitin friends and relatives. *JAMA*. 2004; 291:2856-64.
15. Valerio LI, Roure S, Rubiales Ana, Tenas MD, Fernández-Rivas G, Martínez-Cuevas O, et al. Enfermedades infecciosas importadas asociadas a los desplazamientos

- internacionales de inmigrantes adultos en visita a familiares y amigos. *Gac Sanit.* 2009;23 (Supl 1):86-9.
16. Instituto Nacional de Estadística. Censo Electoral de personas españolas residentes en el extranjero. <http://www.ine.es/>.
 17. LaRocque RC, Rao SR, Lee J, Ansdell V, Yates JA, Schwartz BS et al; Global TravEpiNet Consortium. Global TravEpiNet: a national consortium of clinics providing care to International travelers-analysis of demographic characteristics, travel destinations, and pretravel healthcare of high-risk US International travelers, 2009-2011. *Clin Infect Dis.* 2012;54:455-62.
 18. Shepherd SM, Shoff WH. Vaccination for the expatriate and long-term traveler. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(6):775-800.
 19. Chen LH, Leder K, Wilson ME. Business travelers: vaccination considerations for this population. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(4):453-66.
 20. Ramos JM, Masiá M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutiérrez F. Enfermedades importadas y no importadas en la población inmigrante. Una década de experiencia desde una unidad de enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Mar; 29(3): 185-92.
 21. <http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245>
 22. Díaz-Menéndez M. Et al. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012, doi:10.1016/j.eim.2012.01.026).
 23. Vilajeliu A, de las Heras P, Ortiz-Barreda G, Pinazo MJ, Gascón J, Bardají A. Parasitosis importadas en la población inmigrante en España. *Rev Esp Salud Pública* 2014;88:783-802.
 24. Gratz NG, Barrera R, Juliano SA, Philip LL, Farjana T, Tuno N et al. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol.* 2004; 18(3):215-27.
 25. Lambrechts L, Scott T, Gubler D. Consequences of the Expanding Global Distribution of *Aedes albopictus* for Dengue Virus Transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 4(5): e646. Doi:10.1371/journal.pntd.0000646.
 26. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis.* 2014 Dec;14(12):1271-80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70834-5.
 27. Santos-Sanz S, Sierra-Moros MJ, Oliva-Iñiguez L et al. Posibilidad de Introducción y circulación del virus del dengue en España. *Rev Esp Salud Pública* 2014; 88:555-567.
 28. Kraemer M, Sinka M, Duda K, Mylne A, Shearer F, Barker C, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife* 2015.4:e08347. DOI: 10.7554/eLife.08347.
 29. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue outbreak in Madeira, Portugal, March 2013. Stockholm: ECDC; 2014.

30. Brown JE, Scholte EJ, Dik M, Den HW, Beeuwkes J, Powel JR. *Aedes aegypti* mosquitoes imported into the Netherlands, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17:2335-37.
31. Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marquès E, Molina R, Roix D, et al. Worldwide invasion of vector mosquitoes: present European distribution and challenges for Spain. *Biol Invasions*. 2005;7:87-89.
32. Romi R, Severini F, Toma L. Cold acclimation and overwintering of female *Aedes albopictus* in Roma. *J AM Mosq Control Assoc*. 2006; 22:149-151.
33. Aranda C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet entomo*. 2006; 20:150-152.
34. Semenza JC, Sudre B, Miniota J, Rossi M, Hu W, Kossowsky D, Suk J, Bortel W, Kamran Khan. International Dispersal of Dengue through Air Travel: Importation Risk for Europe *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014 8 (12):e3278.
35. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:274-84.
36. Delisle E, Rousseau C, Broche B, Leparç-Goffart I, L'Ambert G, Cochet A et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. *Euro Surveill*. 2015;20:pii=21108.
37. Angelini P, Mattivi A, Cagarelli R, Bellini R, Finarelli AC. The ideation of the Emilia-Romagna surveillance system for arbovirolosis following the experience from the Chikungunya outbreak 2007. *Epidemiol Prev*. 2014; 38:124-8.
38. Pem-Novosel I, Vilibic-Cavlek T, Gjenero-Margan I, Kaic B, Babic-Erceg A, Merdic E, et al. Dengue virus infection in Croatia: seroprevalence and entomological study. *New Microbiologica*. 2015; 38:97-100.
39. Weaver S, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *N Engl J Med*. 2015; 372:1231-9.
40. CDC. Parasites and health: Strongyloidiasis. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Strongyloidiasis.htm>
41. Martín AM, Hernández A, González M, Rodríguez A, Hernández M, Pérez JL. Parasitosis intestinales en población inmigrante subsahariana asintomática. Gran Canaria 2000. *Rev Clin Esp*. 2004;204:14-7.
42. Igual-Adell R, Domínguez-Márquez V. Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica. La comarca de La Safor (Valencia). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 38-44.
43. Eriksson CD, Steffens R, Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1040-7.
44. Brooker S, Clements AC, Brundy DA. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol* 2006; 62: 221-61.
45. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:500-504.

46. Sarangarajan R, Ranganathan A, Belmonte AH, Tehertkoff V. Strongyloides stercoralis infection in AIDS. 1997;11:407-11.
47. Ferreira MS, Nishioka A, Borges AS, Costa-Cruz JM, Rossin IR et al. Strongyloidiasis and infection due to human immunodeficiency virus: 25 casos at a Brazilian teaching hospital, including seven cases of hyperinfection syndrome. Clin Infect Dis 28:154-155.
48. Bonney KM. Chagas disease in the 21st Century: a public Health success or an emergent threat? Parasite 2014;21:11.
49. Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. Med Clin (Barc) 2005; 125: 230-5.
50. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. Acta Trop 2009; doi:10.1016/j.actatropica.2009.07.019.
51. Basile L, Jansa JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Euro Surveill 16.
52. Generalitat de Catalunya. Programa de cribatge i diagnòstic de la malaltia de Chagas en dones embarassades llatinoamericanes i en els seus nadons, 2010. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2384/protchagas2010.pdf> (consultado el 18/11/211).
53. Jackson Y, Gétaz L, Wolf H, Holst M, Mauris A, Tardin A et al. Prevalence, Clinical staging and risk for Blood-Borne transmission of chagas disease among Latin American immigrants in Geneva, Switzerland. PLoS Negl Trop Dis 4(2):e592.doi: 101371/journal.pntd.0000592.
54. Roca C, Pinazo MJ, López-Chejade P, Bayó J, Posada E, López-Solana J et al. Chagas disease among the Latin American Adult Population Attending in a Primary Care Center in Barcelona, Spain. Plos Negl Trop Dis 5(4): e1135. doi:101371/journal.pntd.0001135.
55. Lim PL, Han P, Chen LH, MacDonald S, Pandey P, Hale D, et al. Expatriates ill after travel: results from the Geosentinel Surveillance Network. BMC Infect Dis. 2012;12:386. Doi: 10.1186/1471-2334-12-386.
56. Pavli A, Silvestros C, Patrinos S, Lymperi I, Maltezou HC. Pre-travel preparation practices among business travelers to tropical and subtropical destinations: results from the Athens Internacional Airport Survey. Travel Med Infect Dis. 2014; 12:364-9.
57. Millet JP, García de Olalla P, Carrillo-Santestevé P, et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the World epidemiological situation. Malar J. 2008;7:56.
58. Landry P, Iorillo D, Darioli R, Burnier M, Genton B. Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. J Travel Med 2006; 13(1):8-14.
59. Wieten RW, Harting J, Biemond PM, Grobusch MP, van Vugt M. Towards improved uptake of malaria chemoprophylaxis among West African travelers: identification of behavioural determinants. Malar J. 2013;10:12.

60. Weber R, Schlagenhauf P, Amsler L, Steffen R. Knowledge, attitudes and practices of business travelers regarding malaria risk and prevention. *J Travel Med* 2003;10:219-24.
61. Behrens RH, Alexander N. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar J*. 2013;12:461.
62. Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:466-72.
63. Hberg NS, Barnett ED, Chen LH, Wilson ME, Iyer H, MacLeod WB, et al. International travel by persons with medical comorbidities: understanding risks and providing advice. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1231-40.
64. Bueno-Mari R, Jiménez Peyró R. Could malaria and dengue reappear in Spain? *Gac Sanit* 2010; 24: 347-53.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Travel-associated Dengue surveillance – United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 715-9.
66. Bhatt S, Getting PV, Brady OG, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504-7.
67. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rouseset D, Matheus S, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill*. 2014;19:pii=20759.
68. Chastel C. Asymptomatic infections in man: a Trojan horse for the introduction and spread of mosquito-borne arboviruses in non-endemic areas? *Bull Soc Pathol Exot* 2011 Aug; 104(3): 213-9. doi: 10.1007/s13149-011-0165-1. Epub 2011 Jun 21.
69. La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, Lenglet A, Jourdain F, Leparç-Goffart I, Charlet F, Ollier L, Mantey K, Mollet T, Fournier JP, Torrents R, Leitmeyer K, Hilairet P, Zeller H, Van Bortel W, Dejour-Salamanca D, Grandadam M, Gastellu-Etchegorry M. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill* 2010; 15 (39):pii=19676.
70. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulakos K, Silvi et al. Chikungunya in north-eastern Italy: a summing of the outbreak. *Euro Surveill* 2007 Nov 22; 12(11): E071122.2.
71. Khan K, Bogoch I, Brownstein JS, Miniota J, Nicolucci A, Hu W. Assessing the origin of and potential for international spread of chikungunya virus from the Caribbean. *PLoS Curr*. 2014 Jun 6;6. pii: ecurrents.outbreaks.2134a0a7bf37fd8d388181539fe2da5. doi: 10.1371/currents.outbreaks.2134a0a7bf37fd8d388181539fe2da5.
72. Juliano SA. Coexistence, exclusion, or neutrality? A meta-analysis of competition between *Aedes albopictus* and resident mosquitoes. *Isr J Ecol Evol*. 2010 Jun 1;56(3-4):325-351. Epub 2011 Nov 21.
73. Delatte H, Paupy C, Dehecq JS, Thiria J, Failloux AB, Fontenille D. *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control. *Parasite* 2008 Mar;15(1):3-13.

74. Black WC 4th, Rai KS, Turco BJ, Arroyo DC. Laboratory study of competition between United States strains of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1989 Jul;26(4):260-71.
75. Vazeille M, Moutailler S, Pages F, Jarjaval F, Failloux AB. Introduction of *Aedes albopictus* in Gabon: what consequences for dengue and chikungunya transmission? *Trop Med Int health* 2008; 9: 1176-9.
76. Requena-Méndez A, Garcia C, Aldasoro E, Vicente JA, Martínez MJ, Pérez-Molina JA, et al. Cases of Chikungunya infection in travelers returning to Spain from Haiti or Dominican Republic. *Eurosurveill* 2014; 19:20853.
77. Jofre J. Canvi climatic i malalties infeccioses. Institut d'Estudis Catalans, secció de Ciències Biològiques. Barcelona. 2008.
78. Hales S, Wret N, Maindonald J, Woodward A. Potencial effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet.* 2002;360:830-834.
79. Gobbi F, Barzon L, Capelli G, Angheben A., Pacenti M, Napoletano G et al. Surveillance for West Nile, dengue, and chikungunya virus infections, Veneto Region, Italy, 2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 671-3.
80. Talbalaghi A, Moutailler S, Vazeille M, Failloux AB. Are *Aedes albopictus* or other mosquito species from northern Italy competent to sustain new arboviral outbreaks? *Med Vet Entomol* 2010; 24: 83-7.
81. Saez M, Lertxundi-Manterola A. Canvi climatic i salut. Informe sobre el Canvi Climàtic a Catalunya. J.E.Llebot (eds.). Consell Assessor per al Desenvolupament sostenible, Institut d'estudis Catalans, Servei Meteorològic de Catalunya.
82. Muñoz J, Eritja R, Alcaide M, Montalvo T, Soriguer RC, Figuerola J. Host-feeding patterns of native *Culex pipiens* and invasive *Aedes albopictus* mosquitoes (Diptera: Culicidae) in urban zones from Barcelona, Spain. *J Med Entomol* 2011; 48: 956-60.
83. Lucientes-Curdi J, Molina-Moreno R, Amela-Heras C, Simon-Soria F, Santos-Sanz S, Sánchez-Gómez A, et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean area. *Eur J Public Health* 2014;24:637-40.
84. Monge-Maillo B, Norman FF, Pérez-Molina JA, Navarro M, Díaz-Menéndez M, López-Vélez R. Travelers visiting friends and relatives (VFR) and imported infectious disease: Travelers, immigrants or both? A comparative analysis. *J Travel Med* 2013 Jul 29. pii: S1477-8939(13)00107-5. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.07.004.
85. Ang KT, Rohani I, Look CH. Role of primary health providers in dengue prevention and control in the community. *Med J Malaysia* 2010; 65: 58-62.
86. Montes M, Sauhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 5040-4.
87. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. *Strongyloides* hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 2008; 102: 314-8.

88. Reddit VJ, Janakiram P, Graziano D, Rashid M. Health status of newly arrived refugees in Toronto, Ont: Part 1: infectious diseases. *Can Fam Physician*. 2015; 61:e303-9.
89. Seybolt LM, Christiansen D, Barnett ED. Diagnostic evaluation of newly arrived asymptomatic refugees with eosinophilia. *Clin Infect Dis*. 2006;42:363-7.
90. Glinz D, Silue KD, Knopp S, Lohourignon LK, Yao KP, et al. Comparing diagnostic accuracy of Kato-Katz, Koga agar plate, etherconcentration, and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminthes. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e754.
91. Mirdha B. Human Strongyloidiasis: often brushed under the carpet. *Trop Gastroenterol* 2009; 30: 1-4.
92. Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, Gobbo M, Gaiera G, Pegoraro M et al. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among HIV-positive immigrants attending in two Italian hospitals, from 2000 to 2009. *Am Trop Med Med Parasitol* 2011; 105: 617-23.
93. Biggs B, Caruana S, Mihrshahi S, Jolley D, Leydon J, Chea L et al. Management of chronic strongyloidiasis in immigrants and refugees: is serologic test useful? *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 788-91.
94. Verweij J, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen E, Polderman A et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 342-6.
95. Ramanathan R, Burbelo PD, Groot S, Iadarola MJ, Neva FA, Nutman TB. A luciferase immunoprecipitation systems assay enhances the sensitivity and specificity of diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 444-51.
96. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfratte D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2013 Jan; 7(1):e2002. doi: 10.1371/journal.pntd.0002002. Epub 2013 Jan 17.
97. Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steiman P. Strongyloidiasis—the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 967-72.
98. Checkley AM, Chiodini PL, Dockell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL et al. Eosinophilia in returning travelers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 2010; 60: 1-20.
99. Vaiyavatmai P, Boitano JJ, Techasintana P, Tungtrongchitr A. Immuno-compromised group differences in the presentation of intestinal strongyloidiasis. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 5-8.
100. Assefa S, Erko B, Mehdin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4-T cell count. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 155.
101. Salvador F, Molina I, Sulleiro E, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E et al. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88:1196-202.

102. Llenas-García J, Fiorante S, Salto E, Maseda D, Rodriguez V, Matarranz M. Should we look for *Strongyloides stercoralis* in foreign-born HIV-infected persons? *J Immigr Minor Health*. 2013;15:796-802.
103. Iriemenam NC, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF. *Strongyloides stercoralis* and the immune response. *Parasitol Int*. 2010 Mar; 59 (1): 9-14. Epub 2009 Nov 3.
104. Vilela EG, Clemente WT, Mira RR, Torres HO, Veloso LF, Fonseca LP et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome after liver transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 132-6.
105. Siegel MO, Simon GL. Is Human Immunodeficiency Virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination? *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 July; 6(7): e1581.
106. Datry A, Hilmardottir I, Mayorga-Sagastume R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S et al. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 1994; 88: 344-5.
107. Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, Boscoso M, Anselmi M, Marocco S et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; Jul; 5(7): e1254.
108. Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching NJ. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *Int J Antimicrobiol Ag* 2008; 31: 46-9.
109. Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas Disease in Spain: Need for Further Public Health Measures. *PLoS Negl Trop Dis* 6(12):e1962. Doi:10.1371/journal.pntd.0001962.
110. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, Verges M, del Pino M, et al. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 48: 1736-1740.
111. Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A. The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain. *Euro Surveill* 16.
112. Martinez de Tejada B, Jackson Y, Paccolat C, Irion O. Congenital Chagas disease in Geneva: diagnostic and clinical aspects. *Rev Med Suisse*. 2009; 5:2091-2092.
113. World Health Organization (2009). Control and prevention of Chagas disease in Europe. Report of a WHO Informal Consultation. Available: http://www.fac.org.ar/l/comites/chagas/Chagas_WHO_Technical%20Report_16_00_10.pdf. Accessed November 10.2010.
114. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore D, et al. 2015; *PLoS Negl Trop Dis* 9(2): e0003540. doi: 10.1371/journal.pntd.0003540.
115. Gascon J, Vilasanjuan R, Lucas A. The need for global collaboration to tackle hidden public health crisis of Chagas disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:393-395.

116. Ortí-Lucas RM, Parada-Barba MC, de la Rubia-Ortí JE, Carrillo-Ruiz A, Beso-Delgado M, Boone AL. Impact of chagas disease in bolivian immigrants living in Europe and the risk of stigmatization. *J Parasitol Res* 2014; 514794. doi:10.1155/2014/514794.
117. Soriano-Arandes A, Basile L, Ouaaarab H, Clavería I, Gómez i Prat J, Cabezas J, Ciruela P, Albajar-Viñas P, Jané M. Controlling congenital and paediatric chagas disease through a community health approach with active surveillance and promotion of paediatric awareness. *BMC Public Health*. 2014;14:1201. doi:10.1186/1471-2458-14-1201.
118. Navarro M, Pérez-Ayala A, Guionnet A, Pérez-Molina J, Navaza B, Estévez L et al. Targeted screening and health education for Chagas disease tailored risk immigrants in Spain, 2007 to 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(38):pii=19973.
119. Global burden of disease estimates for 2000-2012. Geneva: World Health Organization, 2014.
120. Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la afectación digestiva en la fase crónica de la enfermedad de Chagas en países no endémicos. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:191-200.
121. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F et al. Gastro-intestinal Chagas disease in migrants to Spain: prevalence and methods for early diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2011 Jan;105(1):25-9.
122. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezas J et al. Trypanosoma cruzi infection in a non-endemic country: epidemiological and clinical profile. *Clin microbiol infect*. 2014;20:706-12.
123. Bern C. Chagas' disease. *N ENGL J MED*. 2015; 373;5.
124. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gallego M, Ayala E et al. Tolerance of Benznidazol in treatment of Chagas in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4894-99.
125. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Vélez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1139-47.
126. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014; 370:1899-908.
127. Alea M, García-Basteiro AL, Muñoz J, Gascón J, Aldasoro E, Bardají A, Vilella A. Factors associated with risk behavior in travelers to tropical and subtropical regions. *Int Health* 2015;7:272-9.
128. Rojo G, Cuadros J, Arranz A. Enfermedades infecciosas importadas en España. *Med Clin*. 2008;131:540-50.
129. Suárez CL, Berdasquera D. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000;16(6):593-7.
130. http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-2837.

131. Saez M, Lertxundi-Manterola A. Canvi climàtic i salut. Informe sobre el Canvi Climàtic a Catalunya. J.E. Llebot (eds.). 2005. Consell Assessor per al Desenvolupament Sostenible, Institut d'estudis Catalans, Servei Meteorològic de Catalunya, Barcelona.
132. Rogers DJ, Wilson AJ, Hay S, Graham AJ. Climate change and vector-borne diseases. *Adv Parasitol.* 2006; 62:181-220.

Annex 1: Compendi d'articles

Publicació 1: La crisi econòmica condiona la aparició d'un nou perfil de risc en viatgers internacionals?

Publicació 2: Infeccions per arbovirus diagnosticades en una àrea europea colonitzada per *Aedes albopictus* (2009-2013, Catalunya).

Publicació 3: *Strongyloides stercoralis*. Característiques epidemiològiques i clíniques de 70 casos diagnosticats a l'Àrea Metropolitana Nord de Barcelona, 2003-2012.

Publicació 4: Estudi clínic-epidemiològic de la població infectada per *Trypanosoma cruzi* en la zona Metropolitana Nord de Barcelona.

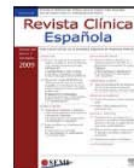
Article 1

Rev Clin Esp. 2015;xxx(xx):xxx-xxx



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales?

S. Roure^{a,b,c,*}, O. Pérez-Quílez^a, X. Vallès^a, O. Martínez-Cuevas^a,
M. Sabrià^{b,c} y L. Valerio^{a,b}

^a Unidad de Salud Internacional Metropolitana Norte, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Catalunya, España

^b Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Badalona, Catalunya, España

Recibido el 17 de marzo de 2015; aceptado el 14 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Viajero internacional;
Salud internacional;
Viajero por motivo
laboral;
Enfermedad
importada;
Crisis económica

Resumen

Introducción: La crisis económica mundial condiciona la migración de trabajadores europeos hacia países en vías de desarrollo con alta incidencia de enfermedades infecciosas. El objetivo de este estudio es valorar si este contexto produce un aumento de los riesgos de los viajeros internacionales que se desplazan por motivos laborales (VML).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. La población de estudio fueron los VML atendidos antes de su viaje en una Unidad de Salud Internacional durante los años 2007 (año anterior al inicio de la crisis europea) y 2012 (con la crisis estructural establecida). Se realizó un análisis comparativo sociodemográfico y de los factores de riesgo presentes entre ambos grupos.

Resultados: En 2007 y 2012 se atendieron un total de 9.197 viajeros. Los VML fueron 344 (3,4%); en 2007, 101 (2,8%) y en 2012, 243 (4,5%) ($p < 0,001$). La edad media de los viajeros fue de 38,1 (DE: 10,57) años. El destino más frecuente fue África subsahariana con 164 (47,6%) casos. Se prescribió quimioprofilaxis antipalúdica a 152 (44%) y presentaban comorbilidades 80 (23,25%). Los VML del 2012 presentaron significativamente mayor edad ($p = 0,05$), más comorbilidades ($p = 0,018$), y mayor proporción de estancias en zonas rurales ($p = 0,009$) durante periodos más largos ($p = 0,001$).

Conclusiones: A 5 años del inicio de la crisis económica, existe una variación en el perfil del VML. Su número ha aumentado significativamente, así como la proporción de los que presentan factores de riesgo para contraer enfermedades importadas. Las Unidades de Salud Internacional deberían adaptarse a las nuevas circunstancias y adoptar medidas preventivas en dicho colectivo.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sroure.mn.ics@gencat.cat (S. Roure).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

0014-2565/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Roure S, et al. ¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

KEYWORDS

International traveller;
International health;
Traveller for work reasons;
Imported disease;
Economic crisis

Has the economic crisis led to a new risk profile for international travellers?

Abstract

Introduction: The economic world crisis has led to the migration of European workers to developing countries with a high incidence of infectious diseases. The objective of this study was to assess whether this context has produced an increase in the risks to international travellers for work reasons (TWR).

Methods: Observational, retrospective study. The study population included TWR who were attended before travelling at an International Health Unit in the year 2007 (the year before the initiation of the European crisis) and in the year 2012 (when the structural crisis was established). A comparative socio-economic analysis was performed as well as an analysis of the risk factors present in both groups.

Results: In 2007 and 2012 a total of 9,197 travellers were attended. Of these, there were 344 TWR (3.4%); 101 TWR (2.8%) in 2007 and 243 TWR (4.5%) in 2012 ($p < 0.001$). The average age of the travellers was 38.1 years (SD: 10.57). The most common destination was Sub-Saharan Africa, in 164 (47.6%) of the cases. Malaria chemoprophylaxis was prescribed to 152 travellers (44%) and 80 presented comorbidity (23.25%). The TWR from 2012 presented a significantly greater age ($p = 0.05$), more comorbidity ($p = 0.018$) and a greater proportion of stays in rural areas ($p = 0.0009$) for longer time periods ($p = 0.001$).

Conclusions: At 5 years from the start of the economic crisis, there was a change in the profile of TWR. Their number has increased significantly, as has the proportion who present risk factors for contracting imported diseases. The International Health Units should adapt to these new circumstances and adopt preventive measures for this population.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La vigilancia epidemiológica de las enfermedades relacionadas con los viajes es una poderosa herramienta para la detección de enfermedades infecciosas importadas, sobre todo aquellas que tienen repercusión en la salud pública (como los brotes de dengue y enfermedad de chikungunya que pueden ser transmisibles en Europa)¹. Por tanto, dicha vigilancia específica debe reforzarse cuando el número de viajeros internacionales aumenta por cualquier razón. En el marco de la globalización y en un marcado contexto de crisis económica, cada vez son más las personas europeas cualificadas que viajan hacia países de renta baja, con economías emergentes, en busca de nuevas oportunidades de trabajo (p. ej. el crecimiento económico de África subsahariana pasará del 4,7% en 2013 al 5,2% previsto para el 2014²). Estos viajeros, en definitiva, se desplazan a ecosistemas donde existe una alta incidencia de enfermedades infecciosas.

En un estudio previo realizado en la Unidad de Salud Internacional Metropolitana Norte en 2012 se puso de manifiesto una tendencia al incremento de los viajeros internacionales que se desplazan por motivos laborales (VML) en los últimos años. Se analizaron 1.227 viajeros (487 del 2008 y 740 del 2011) que en conjunto mostraron un descenso de los viajes por turismo (del 70 al 64%) y un incremento significativo de los viajes por motivo laboral (3,7 al 8%) (datos no publicados).

Hasta este momento, la población viajera considerada como de mayor riesgo ha sido la de los inmigrantes establecidos en Europa que viajan a sus países de origen; los llamados

«viajeros que visitan amigos y familiares» (VFA)³⁻⁶. Su mayor riesgo se justifica por la mayor duración de sus viajes y el contacto estrecho con la población local. No obstante, algunos autores advierten del aumento de enfermedades importadas, graves, adquiridas por el colectivo de VML⁷. Los motivos aducidos se atribuyen sobre todo a unas estancias que podrían ser tan largas o más que las de los VFA⁸, o a la acumulación de múltiples desplazamientos más cortos, que no siempre van precedidos de medidas preventivas⁹.

Hasta la fecha no constan estudios similares a este ni en PubMed, EMBASE ni sumarios del Índice Biomédico Español (IME-biomedicina). El presente estudio debe considerarse en su conjunto como una aproximación al problema de las infecciones del viajero, que pretende aportar algunos datos que permitan generar nuevas hipótesis y suscitar el debate y la opinión de los expertos.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluye todos los VML que han sido visitados en la Unidad de referencia de Salud Internacional del área de estudio (PROSICS Metropolitana Nord, Santa Coloma de Gramenet, Catalunya, España). Esta unidad atiende a 1.400.000 personas de la zona metropolitana norte de Barcelona y pertenece al principal proveedor público de servicios de salud en Catalunya (*Institut Català de la Salut*), aunque los viajeros deben realizar un copago simbólico que incluye el Consejo a Viajeros y la vacunación internacional. Los datos fueron obtenidos mediante el análisis de los cuestionarios de los viajeros atendidos en

Cómo citar este artículo: Roure S, et al. ¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales?

3

visitas previas al viaje en 2007, por ser el año anterior a la fecha considerada de inicio de la crisis (2008, quiebra de Lehman Brothers). Nuevamente se obtuvieron datos 5 años después, en 2012, cuando la crisis se consideraba ya establecida. Paralelamente se revisaron los datos recogidos durante el periodo 2007 al 2012 para observar la evolución del porcentaje de VML respecto al número total de viajeros que realizaron consulta previa al viaje en nuestra unidad.

Se definió como VML aquel viajero cuyo motivo declarado de desplazamiento al extranjero era llevar a cabo actividades relacionadas con los negocios, los servicios técnicos o la mano de obra.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, destino del viaje dividido en zonas geográficas (África subsahariana/Subcontinente indio/Sudeste de Asia/Centroamérica y Sudamérica), duración del viaje (<1 mes, 1-3 meses, 3-6 meses, ≥ 6 meses), tipo de VML según su país de origen autóctono (nacido en España) o inmigrante (nacido fuera de España), zona en el destino (rural/urbana), uso del tratamiento preventivo para la malaria (sí/no/autotratamiento), existencia de comorbilidades (sí/no) y características de las comorbilidades.

A fin de caracterizar mejor la serie de VML, se tomó como grupo control una muestra seleccionada de forma aleatoria de VFA (1:1) de personas que hubieran viajado durante los mismos periodos de 2007 y 2012, y se compararon las

variables de estudio. Los datos se analizaron por medio del programa Stata 10, versión de software 10.0 (Stata Corporation, Texas). Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas y la t de Student para comparar variables cuantitativas. Se realizó la regresión logística bivariante para determinar la asociación de variables y un test de tendencia (IRR: test de riesgo relativo de incidencia) por medio de una regresión de Poisson. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Durante los años 2007 y 2012 fueron atendidos un total de 9.197 viajeros, de los que declararon desplazarse por motivos laborales 344 (3,74%); en 2007 fueron 101 (2,8%) y en 2012 fueron 243 (4,5%), lo que supone un incremento de 142 viajeros (58,7%; $p < 0,001$). La evolución del número de VML durante el periodo se muestra en la figura 1. y los datos sociodemográficos relacionados con los viajes en la tabla 1. El destino más frecuente fue el África subsahariana (47,6%). Un 88,9% de los viajeros habían nacido en España y el 63,95% de los viajeros se desplazaban a zonas rurales. El 23,2% de los viajeros declararon tener comorbilidades, siendo las más frecuentes depresión, cardiopatía, psoriasis,

Tabla 1 Características de los viajeros por motivo laboral visitados en la Unidad de Salud Internacional Metropolitana Norte (N= 344)

	N	%	2007 N= 101	2012 N=243	P*
Sexo					
Hombre	262	76,1%	67 (66,3%)	195 (80,2%)	0,006
Edad(mediana)	38,1		36,7	38,7	0,05
Región de destino					
África subsahariana	164	47,6%	45 (44,5%)	122 (50,2%)	0,32
Subcontinente indio	27	7,8%	9 (8,9%)	20 (8,2%)	0,87
Sudamérica y Centroamérica	90	26,1%	28 (27,7%)	65 (26,8%)	0,92
Sudeste asiático	49	14,2%	19 (18,8%)	32 (13,2%)	0,42
Duración del viaje					
≤ 1 mes	185	53,7%	74 (73,2%)	111 (45,6%)	
1- ≤ 3 meses	87	25,2%	16 (15,8%)	71 (29,2%)	0,001
3- ≤ 6 meses	32	9,3%	8 (7,9%)	24 (9,8%)	
>6 meses	39	11,3%	3 (2,9%)	36 (14,8%)	
Área visitada					
Rural	220	63,9%	54 (53,4%)	166 (68,3%)	0,009
Urbana	124	36%	47 (46,5%)	77 (31,6%)	
Tipo de viaje					
Autóctonos	306	88,9%			
Inmigrantes	38	11%			
Prevención malaria					
Sí	152	44%	53 (52,4%)	128 (52,6%)	0,97
Autotratamiento	29	8,4%			
Comorbilidades					
Sí	80	23,25%	23 (22,7%)	57 (23,4%)	0,018

* P significación estadística ≤ 0,05

Cómo citar este artículo: Roure S, et al. ¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

Tabla 2 Comorbilidades más frecuentes en los viajeros por motivo laboral

Comorbilidades	N = 80
Depresión	10 (12,5%)
Enfermedades cardíacas	9 (11,2%)
Psoriasis	7 (8,7%)
Hipertensión	6 (7,5%)
Diabetes mellitus	6 (7,5%)
Asma bronquial	6 (7,5%)
Enfermedades tiroideas	6 (7,5%)
Dislipemia	5 (6,2%)
Enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal)	5 (6,2%)
Hepatitis vírica (VHB, VHC)	5 (6,2%)
Epilepsia	3 (3,7%)
Otras causas	12 (15%)

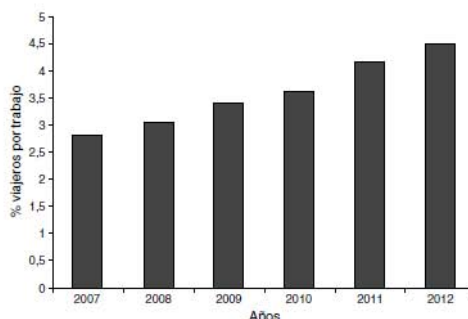


Figura 1 Porcentaje de viajeros por motivo laboral atendidos en la Unidad de Salud Internacional Metropolitana Norte del 2007 al 2012 (test de tendencia 2007-2012 (IRR): 1,62; IC: 1,59-1,66; $p < 0,001$).

asma y diabetes, por orden de frecuencia. Recibían medicación crónica inmunosupresora 5 viajeros (6,2%), y una (1,2%) era una mujer embarazada (tabla 2).

El aumento en el número de VML durante el periodo de estudio se traduce en la significación del test de tendencia (IRR: 1,62; IC: 1,59-1,66; $p < 0,001$). Además, hubo un aumento significativo en la proporción de varones ($p = 0,006$), en la edad ($p = 0,05$), en la proporción de VML con

estancias prolongadas ($p = 0,001$), en los desplazamientos a zonas rurales ($p = 0,009$), y en la presencia de comorbilidades ($p = 0,018$) (tabla 1). Las características de los VML y VFA se muestran en la tabla 3 y el análisis comparativo entre los VFA del 2007 y los del 2012 en la tabla 4.

Tabla 3 Análisis comparativo entre los viajeros por motivo laboral (VML) y una muestra seleccionada de forma aleatoria (1:1) de los viajeros que visitan familiares y amigos (VFA) del 2012

	VFA 2012 N = 243	VML 2012 N = 243	P*
Sexo			
Hombre	155 (44,3)	195 (55,7)	<0,001
Mujeres	88 (64,7)	48 (35,3)	
Edad (mediana)	34,4	38,7	<0,001
Región de destino			
África subsahariana	132	122	0,38
Subcontinente indio	52	65	0,27
Sudamérica y Centroamérica	2	57	<0,001
Sudeste asiático	0	3	0,08
Duración del viaje			
≤ 1 mes	88	111	0,03
1- ≤ 3 meses	107	71	<0,001
3- ≤ 6 meses	42	24	0,01
> 6 meses	6	36	0,001
Área visitada			
Rural	152	162	
Urbana	91	75	0,04
Prevención malaria			
Sí	129	114	0,92
Autotratamiento			
Comorbilidades			
Sí	33	60	0,001

* P significación estadística $\leq 0,05$

Cómo citar este artículo: Roure S, et al. ¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

Tabla 4 Análisis comparativo de una muestra seleccionada de forma aleatoria de viajeros que visitan familiares y amigos visitados en la Unidad de Salud Internacional Metropolitana Nord, en 2007 y 2012 (N = 344)

	2007 N = 101	2012 N = 243	P*
Sexo			
Hombre	129(26,9)	350 (73,1)	0,03
Mujer	73 (34,9)	136 (65,1)	
Edad(mediana)	35,3	36,6	0,06
Región de destino			
África subsahariana	50 (49,5%)	132 (54,3%)	0,4
Subcontinente indio	33 (32,6%)	52 (21,4%)	0,2
Sudamérica y Centroamérica	1 (0,9%)	2 (0,8%)	0,03
Sudeste asiático	17 (16,8%)	57 (23,4%)	0,17
Duración del viaje			
≤ 1 mes	29 (28,7%)	88 (36,2%)	0,18
1- ≤ 3 meses	45 (44,5%)	107 (44%)	0,9
3- ≤ 6 meses	27 (26,7)	42 (17,2%)	0,05
>6 meses	0 (0%)	6 (2,7%)	0,15
Área visitada			
Rural	71(70,3%)	152(44,2%)	0,17
Urbana	30(29,7%)	91(37,44%)	
Prevención malaria			
Sí	54(53,4%)	129 (53,1%)	0,9
Autotratamiento	4 (2,0)	25 (5,1)	0,05
Comorbilidades			
Sí	12 (11,9%)	33 (13,6%)	0,69

* P significación estadística ≤ 0,05

Discusión

El presente estudio pretende reflejar los efectos de un periodo de crisis económica en los VML, al menos de aquellos que son atendidos en una Unidad de Salud Internacional. Nuestros resultados muestran un aumento del número de los VML y cabe preguntarse si su perfil es de alto riesgo, como el de los VFA, o bien se asemeja al de los viajeros por motivos turísticos. La respuesta a esta cuestión tiene importantes implicaciones de salud.

Se ha observado un aumento no significativo en el número absoluto y la proporción de viajes al África subsahariana (44,5% en 2007, frente a 50,2% en 2012), junto con un aumento en la media de días de estancia. Por lo tanto, teniendo en cuenta que aproximadamente el 90% de los casos importados de malaria en Europa provienen del África subsahariana¹⁰, es muy probable que aumente el riesgo de paludismo, incluso grave en relación a la mayor edad de los VML. En consecuencia debería replantearse a quién y por cuánto tiempo debería mantenerse el tratamiento preventivo antipalúdico, así como el papel del autotratamiento en el contexto de viajes de larga duración¹¹.

Aunque la duración de los viajes y el tiempo de estancia en zonas rurales del conjunto de los VML podrían ser similares a los de los VFA, no se tiene conocimiento de que la percepción del riesgo sea diferente entre ambos grupos, lo cual puede repercutir en la actitud frente a la adopción de medidas preventivas por parte de los viajeros. En

nuestro estudio, los VFA también muestran un aumento del número de desplazamientos aunque sin otras modificaciones esenciales que supongan una alteración de su perfil de riesgo respecto a periodos previos. Existe evidencia acerca de la menor percepción del riesgo de enfermedad de los VFA durante su estancia en el extranjero, así como una menor adherencia a la quimioprofilaxis antipalúdica en viajeros por motivos turísticos¹². La percepción habitual entre los profesionales de salud internacional tiende a contemplar a los VML como una población bien informada de las enfermedades transmitidas por los mosquitos, por vía sexual, por agua o alimentos y de los riesgos no infecciosos. No obstante, podría no ser así. De hecho, algunos expertos coinciden con nuestros resultados e incluyen a los VML en un perfil de riesgo similar a los VFA¹³, aunque como se comentó, no existen estudios extensos que lo respalden. Existen evidencias aisladas acerca de un pobre cumplimiento, tanto de la prevención antimosquitos, como de la quimioprofilaxis antipalúdica, de los VML en comparación con los turistas¹⁴⁻¹⁶.

En el presente estudio también se encuentra un aumento en la edad de los VML y la presencia de comorbilidades que los hacen más susceptibles a sufrir ciertas enfermedades o riesgos asociados con los viajes¹⁷. La enfermedad identificada con mayor frecuencia fue la depresión. La depresión puede estar relacionada con la adaptación y, por lo tanto, podría agravarse cuando se viaja a otro país, lejos de la familia y en un contexto social y ambiental desconocidos.

Cómo citar este artículo: Roure S, et al. ¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

En un estudio en el que se compararon 2.962 viajeros internacionales, los VML presentaron significativamente un mayor consumo de alcohol, problemas de insomnio, disminución en la confianza para mantenerse al día en el trabajo, ansiedad, sensación de choque cultural y problemas de adaptación^{18,19}.

En un estudio multicéntrico de la organización GeoSentinel realizado durante 5 años (2007-2011) se analizaron datos de 42.173 viajeros con enfermedades importadas. Entre ellos, 7 de las 28 (25%) muertes registradas correspondían a VML, tres por malaria grave²⁰. En consecuencia, parece razonable incidir en los conocimientos, actitudes y prácticas preventivas de los VML, con especial hincapié en la prevención de la malaria²¹.

España ha sufrido los efectos de una crisis económica que ha elevado las tasas de paro por encima del 20%. Más de 82.000 españoles emigraron en busca de una oportunidad laboral en el 2012, lo que significó un incremento de un 5,5% con respecto al 2011²². Por primera vez en más de 20 años, la tendencia migratoria en el 2013 ha sido negativa. Si este flujo se mantiene a medio plazo, España podría asemejarse a países como los Estados Unidos u otros países europeos en los que el número de VML es similar al de los VFA²³.

En resumen, en España el perfil de riesgo de los VML podría considerarse alto, más cercano al de los VFA, entre los que la incidencia de enfermedades importadas es más elevada que entre los que viajan como turistas. Nuestro estudio es pionero en España y en Europa, por lo que son necesarios nuevos estudios para contrastar los datos obtenidos y determinar si realmente el aumento del riesgo en los viajes se acompaña de un aumento de las enfermedades importadas. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de esta realidad e identificar factores de riesgo de los VML, especialmente los sujetos de más edad o con problemas médicos subyacentes. Sobre ellos deben centrarse las actividades preventivas, para proporcionar una información comprensible, realista y aplicable. Igualmente deben tenerse en cuenta los nuevos perfiles de riesgo de los viajeros para la toma de decisiones con relación a las vacunas y a la quimioprofilaxis contra el paludismo.

Los VML representan un nuevo perfil de viajeros de alto riesgo y conviene tenerlo presente tanto en las Unidades de Salud Internacional, donde se pueden minimizar algunos riesgos a través de los consejos previos al viaje, las recomendaciones sobre vacunas y la quimioprofilaxis antipalúdica; como en el resto de estructuras sanitarias, donde se debe considerar atentamente el antecedente de un viaje internacional a zonas de riesgo, especialmente entre los sujetos más predisuestos, ante la sospecha de cualquier infección importada²⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Surveillance for travel-related disease-GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62:1-23.
2. Banco Mundial.[consultado 2 May 2015]. Disponible en: <http://www.bancomundial.org/>
3. Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von Sonnenburg, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: A review of the geosentinel surveillance network. *Travel Medicine CID.* 2006;43:1185-93.
4. Valerio LI, Roure S, Rubiales A, Tenas MD, Fernández-Rivas G, Martínez-Cuevas O, et al. Enfermedades infecciosas importadas asociadas a los desplazamientos internacionales de inmigrantes adultos en visita a familiares y amigos. *Gac Sanit.* 2009;23:86-9.
5. Warne B, Weld LH, Cramer JP, Field VK, Grobush MP, Caumes E, et al. Travel-related infection in European travelers, EuroTravNet 2011. *J Travel Med.* 2014;21:248-54.
6. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW, et al. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med.* 2014;11:8.
7. Instituto Nacional de Estadística Censo Electoral de personas españolas residentes en el extranjero [consultado 5 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
8. Shepherd SM, Shoff WH. Vaccination for the expatriate and long-term traveler. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:775-800.
9. Chen LH, Leder K, Wilson ME. Business travelers: vaccination considerations for this population. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12:453-66.
10. Lim P-L, Han P, Chen LH, McDonald S, Pandey P, Hale D, et al. Expatriates ill after travel: results from the Geosentinel Surveillance Network. *BMC Infectious Diseases.* 2012;12:386.
11. Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:466-72.
12. Behrens RH, Alexander N. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar J.* 2013;12:461.
13. Pavli A, Silvestros C, Patrinos S, Lymeri I, Maltezos HC. Pre-travel preparation practices among business travelers to tropical and subtropical destinations: results from the Athens International Airport Survey. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12:364-9.
14. Landry P, Iorillo D, Darioti R, Burnier M, Genton B. Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J Travel Med.* 2006;13:8-14.
15. Wieten RW, Harting J, Biemond PM, Grobusch MP, van Vugt M. Towards improved uptake of malaria chemoprophylaxis among West African travelers: identification of behavioural determinants. *Malar J.* 2013;10:12.
16. Weber R, Schlagenhauf P, Amsler L, Steffen R. Knowledge attitudes and practices of business travelers regarding malaria risk and prevention. *J Travel Med.* 2003;10:219-24.
17. Hochberg NS, Barnett ED, Chen LH, Wilson ME, Iyer H, McLeod WB, et al. International travel by persons with medical comorbidities: understanding risks and providing advice. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1231-40.
18. Burkholder JD, Joiner R, Cunningham-Hill M, Xu B. Health and well-being factors associated with international business travel. *J Travel Med.* 2010;17:329-33.
19. Rogers HL, Reilly SM. Health problems associated with international business travel. A critical review of the literature. *AAOHN J.* 2000;48:376-84.
20. Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, Castelli F, Schlagenhauf P, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Annals of Internal Medicine.* 2013;158:456-68.
21. Wynberg E, Toner S, Wendt JK, Visser LG, Breederveld D, Berg J, et al. Business travelers' risk perception of infectious

¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? **7**

- diseases: where are the knowledge gaps, and how serious are they. *J Travel Med.* 2013;20:11–6.
22. Agencia de Empleo Adecco [consultado 5 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.adecco.es>
23. Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, et al. Surveillance for travel-related disease-GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *Surveillance Summaries.* 2013;62:1–15.
24. Hberg NS, Barnett ED, Chen LH, Wilson ME, MacLeod WB, et al. International travel by persons with medical comorbidities: understanding risks and providing advice. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1231–40.

Cómo citar este artículo: Roure S, et al. ¿La crisis económica condiciona la aparición de un nuevo perfil de riesgo en viajeros internacionales? *Rev Clin Esp.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.006>

Article 2

ARTICLE IN PRESS

+ MODEL

Travel Medicine and Infectious Disease (2015) xx, 1–7



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/tmid



Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain)

Lluís Valerio ^{a,*}, Sílvia Roure ^b, Gema Fernández-Rivas ^c,
Angel-Luis Ballesteros ^d, Jessica Ruiz ^e, Nemesio Moreno ^f,
Cristina Bocanegra ^a, Miquel Sabrià ^b, Olga Pérez-Quilez ^a,
Fernando de Ory ^g, Israel Molina ^h

^a North Metropolitan International Health Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, PROSICS – Institut Català de la Salut, Spain

^b Infectious Diseases Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, PROSICS – Institut Català de la Salut, Spain

^c Microbiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Institut Català de la Salut, Spain

^d Internal Medicine Department, Hospital Municipal de Badalona, Badalona Serveis Assistencials, Spain

^e Internal Medicine Department, Hospital de l'Esperit Sant, Spain

^f Epidemiology Department, Gerència Territorial Metropolitana Nord, Institut Català de la Salut, Spain

^g Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^h Infectious Diseases Department, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, PROSICS – Institut Català de la Salut, Spain

Received 31 July 2014; received in revised form 18 June 2015; accepted 19 June 2015

KEYWORDS

Dengue;
Chikungunya;
Arboviral diseases;
Europe;
Spain

Summary *Background:* The invasive mosquito *Aedes albopictus*, with proven vectorial ability to transmit European autochthonous cycles of dengue and chikungunya virus, has currently colonized every coastal department of Eastern Spain. The main objective of the study was to define the epidemiological and clinical characteristics as well as the trends of these two arboviral diseases in a European area heavily colonized by *Ae. albopictus*.

Method: A voluntarily-based, prospective and multicenter surveillance study was performed in all medical units of the North Metropolitan area of Barcelona (406,000 inhabitants, Catalonia; Spain) with diagnostic capability from 2009 to 2013. Since any possible increase in arboviral

* Corresponding author. Tel./fax: +34 933922213.

E-mail addresses: lvalerio.bnm.ics@gencat.cat (L. Valerio), sroure.mn.ics@gencat.cat (S. Roure), gemafrrias@gmail.com (G. Fernández-Rivas), alballasteros@bsa.cat (A.-L. Ballesteros), jessikaruiz8@gmail.com (J. Ruiz), nmoreno.bnm.ics@gencat.cat (N. Moreno), cristinabocanegra@gmail.com (C. Bocanegra), msabria.germanstrias@gencat.cat (M. Sabrià), opez.bnm.ics@gencat.cat (O. Pérez-Quilez), fory@sciii.es (F. de Ory), imolina@vhebron.es (I. Molina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>
1477-8939/© 2015 Published by Elsevier Ltd.

Please cite this article in press as: Valerio L, et al., Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain), *Travel Medicine and Infectious Disease* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>

cases could be justified by changes in traveling behaviors along the study period (especially longer trips) the trend showed by these two arboviral diseases was compared with that displayed by malaria cases during the same period.

Results: 38 out of 52 (73.1%) suspected cases could be serologically confirmed (IgM+): dengue 34/38 (89.5%) and chikungunya 4/38 (11.5%). No autochthonous cases were identified. The overall incidence of both arboviruses was 0.19 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.07–0.3); dengue = 0.17 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.05–0.3), and chikungunya = 0.02 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.001–0.03). The Incidence Relative Risk of arboviral disease between 2009 and 2013 shown a significant trend (IRR = 1.27. IC 95%: 1.01–1.59; $p = 0.043$) when compared with that displayed by malaria (IRR = 1.04. IC 95%: 0.924–1.192). If no unexpected circumstances concur, the arboviral disease incidence tax would equal that of malaria about 2021–2022.

Conclusions: The incidence of dengue and chikungunya is steadily increasing in the North Metropolitan area of Barcelona, a region densely colonized by *Ae. albopictus*, at the entire expense of imported cases (especially Visiting Friends and Relatives travelers). To date, no secondary autochthonous cases have been identified and, thus, they have not taken part in this rise.

© 2015 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

The establishment and spread of the invasive mosquito *Aedes albopictus* (otherwise known as *Stegomyia albopicta*) in northern shore Mediterranean countries has been unstoppable since its first identification in Albania in 1979 [1]. The species has currently colonized every coastal department of Eastern Spain from the French border as far as Murcia: more than 1000 km over a period of 8 years [2]. The strong anthropophilic-feeding behavior and vectorial capacity of *Ae. albopictus* have led to a return of active transmission cycles of an eradicated Flavivirus such as dengue and even the appearance of a previously unrecorded tropical Alphavirus, chikungunya virus, in Southern Europe [3]. Such a fast expansion combined with the increasing ability shown by *Ae. albopictus* to colonize urban and suburban environments entails important public health challenges [4].

The very adaptable *Aedes* genus has a recognized capacity to transmit all dengue serotypes along with other

human Flavivirus, Alphavirus, Bunyavirus, Phlebovirus as well as some miscellaneous zoonotic viruses and filaria (Table 1) [5]. As result, Europe has seen the establishment of autochthonous cycles of both dengue and chikungunya viruses in Italy, France and Croatia [6]. Although no suspected Spanish-autochthonous cases have been reported to date, the lack of specific arboviral surveillance programs could lead to underestimate its real incidence.

To further complicate matters, the increasing number of travelers from endemic dengue and chikungunya areas could promote the appearance of secondary cases from incubating, subclinical or imported index infected cases. According to the voluntary EuroTravNet sentinel registry, dengue cases have more than doubled in number from 2008 ($n = 131$) to 2010 ($n = 299$) [7,8].

The study describes the outcomes of a local surveillance program on dengue and chikungunya infections carried out since 2009 in the Barcelona' North Metropolitan suburban conglomeration, an area heavily colonized by *Ae. albopictus*. The main objective of the program was to know the

Table 1 *Aedes* spp-borne arbovirus identified in the European Union.

Family	Virus	Transmission cycle	Disease	Cases registered in the EU	Cases registered in Spain
Togaviridae	Chikungunya	U,S,R	SF	Autochthonous	Imported
	Sindbis	R	SF	Autochthonous	No
	Mayaro	R	SF	Imported	No
	Eastern encephalitis	R	SF, ME	Imported	No
Flaviviridae	Dengue	U,S,R	SF, HF	Autochthonous	Imported
	Yellow fever	U,S,R	SF, HF	Imported	Imported
	Usutu	R	SF	Autochthonous	No
	West Nile	U,S,R	SF, ME	Autochthonous	Autochthonous
Bunyaviridae	Batai	R	SF	Autochthonous	No
	Tahyna	R	SF, ME	Autochthonous	No

EU: European Union. U: urban; S: suburban; R: Rural. SF: systemic fever; HE: hemorrhagic fever; ME: meningoencephalitis.

Please cite this article in press as: Valerio L, et al., Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain), Travel Medicine and Infectious Disease (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>

epidemiological and clinical characteristics as well the trends of these two diseases during a five-year period.

2. Materials and methods

A prospective, multicenter surveillance study was performed in all the medical units with diagnostic capability of the North Metropolitan area of Barcelona (Catalonia, Spain) during the period 2009–2013.

From January 2009 to December 2013, sentinel clinicians from the Working Group voluntarily recorded all consecutive individuals with suspected imported dengue or chikungunya acute infection at the three care levels: 1) one teaching third-level hospital (*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*; Badalona) and one International Health Unit (*PROSICS Metropolitana Nord*; Santa Coloma de Gramenet), 2) two district second-level hospitals (*Hospital Municipal de Badalona*; Badalona and *Hospital de L'Esperit Sant*; Santa Coloma de Gramenet) and, c) the territorial 64 Primary Care Centers. The attending area holds a reference population of 406,000 inhabitants; 16.2% of whom are immigrants, largely from endemic countries (principally Pakistan and Bolivia) [9]. Since family practitioners also have accessibility to dengue serology, a case finding in the e-CAP Primary Care Intranet for clinical and laboratory sources was carried out. All these Primary Care and hospital centers belong to the public Catalan Health Service and, therefore, the medical visits are easily accessible and free of charge.

Individuals were considered as infected cases when any clinical suspicion of acute disease defined as the presence of fever accompanied by rash and/or arthralgia, and/or hemorrhage, and/or encephalitis was confirmed by means of one positive IgM result (dengue: enzyme-immunoassay; PanBio[®], East Brisbane, Australia, and chikungunya: indirect immunofluorescence: IIFT Euroimmun[®], Germany; the same tests being used throughout the study period). Serum samples were referred to the Microbiology National Center, Virology Area, *Instituto de Salud Carlos III*, Majadahonda; Madrid.

Individuals with clinical suspicion of arboviral acute infection which have only a verifiable positive specific-dengue IgG, even when the antecedent of a previous dengue was recorded, were excluded from the study given the frequent serologic cross-reactivity with pre-existing antibodies from other filoviral infections or yellow fever vaccination. Clinically compatible cases with initial negative IgM serologies were re-tested after 4 weeks and, if IgM seroconversion could not be demonstrated, they were not analyzed. Every patient diagnosed was advised to avoid being bitten by mosquitoes and to report the presence of any case of fever within householders or close neighbors as soon as possible. Cases residing outside the North Metropolitan Barcelona area were excluded from the study.

The following variables were recorded by means of a specific questionnaire: year of diagnosis, age, sex, type of disease (dengue or chikungunya), transmission (imported or autochthonous), type of traveler (tourist or VFR-immigrant), origin (country), biogeographical origin (if imported), previous advice to travelers (yes/no), hospital admittance (yes/no) and the presence of severity criteria

according to the WHO [10,11]. The Working Group adopted the WHO dengue latest criteria (2009) in 2010 and, hence, the cases diagnosed in 2009 and 2010 were re-assigned accordingly.

A case was considered as *imported* when a patient reported a history of traveling abroad to arboviral-endemic areas within the preceding 15 days. Thus, those with no record of visiting endemic areas within the last ≥ 16 days or more were considered as potentially autochthonous cases.

The relative frequency of the demographic and clinical variables and their statistical associations were analyzed using Stata 12 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA). The Chi-square test with Fisher correction if needed and Student's test were used to compare qualitative and quantitative variables, respectively. In order to assess the trend in the incidence of arboviral disease during the study period, its trendline (a linear equation) was calculated according to a model $y = mx + b$; in which y = number of cases and x = time (years); m can be deduced from the Least Squares Method and represents the fact that the difference in the y coordinate between two points on a line (that is, $y - y_1$) is proportional to the difference in the x coordinate (that is, $x - x_1$). In short, the proportionality constant m represents the slope of the trendline and b the point where the graph crosses the y -axis. Furthermore, a tendency test (IRR: incidence relative risk) was performed by Poisson Regression to compare the trends displayed by arboviruses and malaria during the same period.

3. Results

During the study period, dengue or chikungunya fever was suspected in 59 individuals. Five were excluded from the study because they lived outside the study area. Two dengue cases with compatible acute symptoms only showed positive IgG and, therefore, were also excluded. Among the remaining cases, 38/52 (73.1%) were serologically confirmed: 34/52 (65.4%) were positive for IgM-dengue and 4/52 (7.7%) for IgM-chikungunya.

The overall incidence of confirmed arboviral disease was 0.19 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.07–0.3); dengue = 0.17 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.05–0.3), and chikungunya = 0.02 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.001–0.03). The malaria incidence during the same period represented 0.6 cases/10,000 inhabitants-year (95% CI: 0.42–0.78). Socio-demographic and clinical characteristics of both arboviral and malaria series are shown in Table 2. The graphic distribution of arboviral cases along the study period are shown in Fig. 1. The most frequent country of importation was Thailand (8 cases), followed by the Dominican Republic, Pakistan, Bolivia (3 cases each) and 14 other miscellaneous countries. Indonesia accounted for half (2 cases) of the chikungunya cases. One severe arboviral disease (hemorrhagic dengue) and five severe malaria cases (two pulmonary distress and three renal failures) were recorded, all them presenting full recovery after admission to an intensive care unit.

The trendline equations for arboviral disease and malaria were, respectively: $[y = 2.07x + 1.7]$ and $[y = 0.8x + 21.7]$. Hence, considering their different slopes

ARTICLE IN PRESS

+ MODEL

4

L. Valerio et al.

Table 2 Demographic and clinical characteristics of arboviral and malaria cases.

Variable	Arboviruses; N = 38 (%)	Malaria; N = 119 (%)	P
Year			
2009	2	24	
2010	10	20	
2011	7	21	
2012	6	29	
2013	13	25	
Median age (SD)	38.9 (12.8)	35.7 (11.4)	NS
Sex			
Male	20 (52.6)	74 (62.2)	
Female	18 (47.4)	45 (37.8)	NS
Type of traveler			
Tourist	22 (57.9)	21 (17.7)	
VFR-immigrant	16 (42.1)	98 (82.3)	<0.0001
Transmission			
Imported	38 (100)	119 (100)	
Autochthonous	0	0	
Biogeographic origin			
Meso + Southern America	20 (52.6)	2 (1.7)	<0.0001
Southeast Asia + Indostan	18 (47.4)	11 (9.2)	<0.0001
SubSaharan Africa	0	106 (89.2)	<0.0001
Previous advice to travelers			
Yes	14 (36.9)	32 (26.9)	
No	24 (63.1)	87 (73.1)	NS
Hospital admittance			
Yes	11 (28.9%)	65 (54.6)	
No	27 (71.1%)	54 (45.4)	<0.05
Severity criteria			
Yes	1 (2.6)	5 (4.2)	
No	37 (97.4)	114 (95.8)	NS
Total cases	38	119	

VFR-immigrant: visiting friends and relatives immigrant. NS: not significant.

(2.07 and 0.8) and according to a linear projection of both straight lines, the number of arboviral cases will equate with that of cases of malaria about 2021. The IRR of the arboviral disease was significant (IRR = 1.27. IC 95%: 1.01–1.59; $p = 0.043$) when compared with that displayed by malaria

(IRR = 1.04. IC 95%: 0.924–1.192). This significance, however, depends near entirely on the comparison between the 2009 and 2013 incidences (IRR = 4.7; $p = 0.015$).

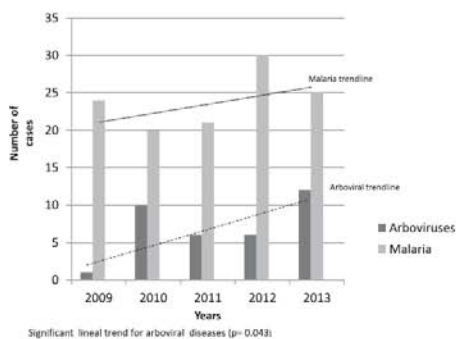


Figure 1 Number and trends of arboviral and malaria cases 2009–2013.

4. Discussion

The question as to whether dengue or chikungunya might appear in Spain has been considered by several authors. An approach to the most usual conclusion could be: "due to the increase in immigration and international travels, the Iberian Peninsula biogeographic situation, climate global changes and the *Ae. albopictus* consolidated presence, a probable re-endemization of the country can be expected during the first half of the XXI century" [12,13]. However, unexpected autochthonous outbreaks from imported-index cases have already been reported in other Mediterranean countries such as France, Croatia and, outstandingly, Italy. To date, no autochthonous-transmitted cases have been recorded in Spain, something which is in accordance with our study data. Nevertheless, dengue and chikungunya fevers often have subclinical courses (estimated to range from 1:1.5 to 1:2.9 between symptomatic-to-unapparent infections, at least during outbreaks) [14]. Some authors

Please cite this article in press as: Valerio L, et al., Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain), *Travel Medicine and Infectious Disease* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>

ARTICLE IN PRESS

+ MODEL

Arboviral infections diagnosed in a European area

5

have pointed out the core importance of unrecognized infections as a major via for the introduction and spread of arboviruses in non-endemic areas [15]. Therefore, the presence of subclinical secondary cases cannot be discarded as it was presumed in the Nice (France, 2010) outbreak; these asymptomatic carriers of dengue virus could even pose a potential risk for blood safety if they donate blood during the viremia [16]. More thorough investigation is warranted, particularly on the role of unapparent or mild dengue infections in promoting virus spread [17]. When bearing in mind the 2008 chikungunya outbreak in Italy, which was originated from a single imported case from Asia [18], or the 2014 Caribbean explosive outbreak [19], it is obvious that a carefully planned official and public-funded program of surveillance must be strongly encouraged.

With the aim of estimate the incidence of both arboviral diseases during the 2009–2013 study period, data from various sources at different care levels were included, especially by crossing clinical information with laboratory serologies. With the inherent limitations of a passive method, identification of the cases from several interconnected systems allowed the better possible approach to estimation of the overall incidences and absolute number of cases [20]. Given the scarce variation of denominators (the population of reference has hardly varied over the study period), these data might be prudently considered as a valid approximation, thereby demonstrating the method to be applicable to the Spanish setting and indicating that a possible future official surveillance program may be developed from it.

In order to highlight the trend displayed by the arboviral diseases, we compared it with that shown by malaria during the same 5-years period since neither change in the global incidence of malaria or in its main potential vector found in Spain (*Anopheles atroparvus*) was expected. Although both diseases trendlines shown positive slopes, the arboviruses trend was comparatively higher. Given that no autochthonous cases were recorded, the reasons for such a significant steady increase of incidence could lay whether in the adoption of new, risky, behaviors by travelers or in the expansion of arboviral diseases abroad [21] since different compliances in anti-vector precautions between the two groups of patients is considered improbable. Indeed, the colonization of new territories by *Ae. albopictus* and, especially, by *Aedes aegypti* does not concern only Mediterranean Europe but rather is a phenomenon observed worldwide [22]. Even though the very arboviral-competent *Ae. aegypti* represents by far the main threat (as the Madeira dengue outbreak demonstrates), some authors have considered the possibility that a colonization by *Ae. albopictus* could translate into a protective factor against arboviral diseases by ecological competition with *Ae. aegypti*. Opinions pro [23,24] and against it [25,26] have been raised; maintained surveillance and further research is needed.

Clinical data display similar rates of severe cases to those recorded in other countries of the European Union [27].

Although a possible underestimation of cases could be suspected [28,29], the study was unable to identify any autochthonous case and, therefore, the underlying reasons

of this increasing likely reflects the spread of arboviruses and their compatible vectors abroad. Indeed, some authors have suggested that emerging arboviral diseases probably have a greater potential to spread in tropical or subtropical ecosystems [30]. The increasing number of chikungunya cases ever seen in Spain during the Caribbean outbreak also would reflect this fact and can be argued in support of the hypothesis [31].

The main limitation of this study regards with its dependence on a purely voluntary and passive declaration system. The degree of underdiagnosis may have varied along the study period, rendering the Poisson Regression test less reliable. In this respect, the results should be considered as a modest and tentative approach to the characterization of arboviral diseases in a European Western Mediterranean area, a very complex epidemiological, social, medical and ecological phenomenon [32]. Its own multi-factorial nature precludes obtaining any categorical conclusion. Secondly, outputs based in 38 arboviral index cases (with a marked variability among years) recorded within a five-years period should be taken with caution since its positive significance could disappear with simply one more or less case recorded in certain years. In order to further clarify the epidemiological situation, and despite its weaknesses, the surveillance study should continue in future years.

In summary, arboviral diseases are diagnosed in increasing numbers in Spain although, to date, we have not evidence of any autochthonous case. Nevertheless, the future of arboviral diseases in Spain and the Iberian Peninsula is unpredictable [33]. Population densities of *Ae. albopictus* will probably tend to increase as occurred in countries colonized earlier such as Italy, dramatically modifying the epidemiological scenario [34,35]. In our opinion, two major preventive strategies could be easily adopted. First, to focus on the importance of improving the knowledge on preventive means against mosquito bites among tourists abroad and, above all, among Visiting Friends and Relatives-immigrants, the main arboviral-importing population, from highly endemic countries [36,37]. Secondly, dengue and chikungunya fevers should be included in the National Declaration System of a country colonized by *Ae. albopictus* receiving millions of tourists every year (15,500,000 in 2012) [38], with a very high-transit airport (Barcelona-El Prat Int. Airport) located in a swampy area. This would be the first step towards determining a more accurate epidemiological scenario which could ultimately lead to the design and implementation of an official surveillance program on arboviral diseases.

Authors' contributions

LV: author of the publication, was responsible for study design. SR: co-author of the publication and responsible for study design. GF-R and FO: co-authors of the publication carried out the serologies. NM: co-author of the publication carried out the statistical analysis. ALB, JR CB, MS, OP-Q and IM: co-authors, responsible for the collection of patients' samples. All authors have read and approved the final manuscript.

Please cite this article in press as: Valerio L, et al., Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain), *Travel Medicine and Infectious Disease* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>

ARTICLE IN PRESS

+ MODEL

6

L. Valerio et al.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests to report.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the contribution of sentinel clinicians in all participating centers whose regular submission of cases and data provide the basis of our analyses.

References

- [1] Rezza G. *Aedes albopictus* and the reemergence of dengue. BMC Public Health 2012 Jan 24;12:72. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-72>.
- [2] Bueno-Mari R, Jiménez-Peyró R. Current status and co-epidemiology of mosquito-borne arboviruses (Diptera culicidae) in Spain. Rev Esp Salud Publica 2010;84:255–69.
- [3] Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. Lancet 2007 Dec 1;370(9602):1840–6.
- [4] Bueno-Mari R, Jiménez-Peyró R. Health implications of the establishment and spread of *Aedes albopictus* in Spain. Rev Esp Salud Publica 2012;86:319–30.
- [5] WHO. The vector-borne humane infections of Europe: their distribution and burden on public health. Geneva. 2004. Available at: <http://www.euro.who.int/document/e82481.pdf>.
- [6] Gould EA, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! Clin Microbiol Infect 2010; 16:1702–4.
- [7] Odolini S, Parola P, Gkrania-Klotsas E, Caumes E, Schlägenhauf P, et al. Travel-related imported infections in Europe. EuroTravNet 2009. Clin Microbiol Infect 2012;18:468–74.
- [8] Gautret P, Cramer JP, Field V, Caumes E, Jensenius M, Gkrania-Klotsas E, et al. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe. EuroTravNet 2010. Euro Surveill 2012 Jun 28;17(26). pii: 20205.
- [9] IDESCAT. Databank of municipalities of Catalonia. Generalitat de Catalunya; 2010. Available from: <http://www.gencat.cat/territ/basicterr?TC=5&VD=NC&V1=NC&V3=863&V4=435&ALLINFO=TRUE&PARENT=1&CTX=B&lang.es> [accessed 04.01.14].
- [10] WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 3rd ed. 2009. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001397.t001>. Geneva.
- [11] WHO. Guidelines for treatment of malaria. Treatment of severe *P. falciparum* malaria. Geneva. 2nd ed. 2010. p. 35–47. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
- [12] Semenza JC, Menne B. Climate change and infectious diseases in Europe. Lancet Infect Dis 2009 Jun;9(6):365–75.
- [13] Bueno-Mari R, Jiménez-Peyró R. Could malaria and dengue reappear in Spain? Gac Sanit 2010;24:347–53.
- [14] Yoon IK, Rothman AL, Tannitisupawong D, Srikiathachorn A, Jarman RG, Aldstadt J. Unrecognized mildly symptomatic viremic dengue virus infections in rural Thai schools and villages. J Infect Dis 2012;206:389–98.
- [15] Chastel C. Asymptomatic infections in man: a Trojan horse for the introduction and spread of mosquito-borne arboviruses in non-endemic areas? Bull Soc Pathol Exot 2011 Aug;104(3):213–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s13149-011-0165-1> [Epub 2011 Jun 21].
- [16] La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Després P, et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. Euro Surveill 2010;15(39). pii=19676. Available online, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19676>.
- [17] Yoon IK, Srikiathachorn A, Hermann L, Buddhari D, Scott TW, Jarman RG, et al. Characteristics of mild dengue virus infection in Thai children. Am J Trop Med Hyg 2013 Dec;89(6):1081–7.
- [18] Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulakos K, Silvi, et al. Chikungunya in north-eastern Italy: a summing of the outbreak. Euro Surveill 2007 Nov 22;12(11). E071122.2.
- [19] Khan K, Bogoch I, Brownstein JS, Miniota J, Nicolucci A, Hu W. Assessing the origin of and potential for international spread of chikungunya virus from the Caribbean. PLoS Curr 2014 Jun 6;6. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcurr.outbreaks.21340a7b37fd8d388181539fea2da5>. pii: ecurrents.outbreaks.21340a7b37fd8d388181539fea2da5.
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. Travel-associated dengue surveillance – United States, 2006–2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:715–9.
- [21] Enserik M. Entomology. A mosquito goes global. Science 2008; 864–6.
- [22] Bhatt S, Getting PV, Brady OG, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature 2013;496:504–7.
- [23] Schaffner F, Bellini R, Petric D, Scholte EJ, Zeller H. Development of guidelines for the surveillance of invasive mosquitoes in Europe. Parasit Vectors 2013;6:209.
- [24] Juliano SA. Coexistence, exclusion, or neutrality? A meta-analysis of competition between *Aedes albopictus* and resident mosquitoes. Isr J Ecol Evol 2010 Jun 1;56(3–4):325–31 [Epub 2011 Nov 21].
- [25] Delatte F, Paupy C, Dehecq JS, Thiria J, Failloux AB, Fontenille D. *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control. Parasite 2008 Mar;15(1):3–13.
- [26] Black 4th WC, Rai KS, Turco BJ, Arroyo DC. Laboratory study of competition between United States strains of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol 1989 Jul;26(4):260–71.
- [27] Wichmann O, Gascon J, Shunk M, Puente S, Slikkamaki H, Gjorup I, et al. Severe dengue infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. J Infect Dis 2007;195:1089–96.
- [28] Reusken CB, Baker J, Reimerink JH, Zelena H, Koopmans MG. Underdiagnosis of chikungunya virus infections in symptomatic Dutch travelers returning from the Indian Ocean area. J Travel Med 2013;20:44–6.
- [29] Wattal C, Goel N. Infectious disease emergencies in returning travelers: special reference to malaria, dengue fever and chikungunya. Med Clin North Am 2012;96:1225–55.
- [30] Vazeille M, Moutaillier S, Pages F, Jarjaval F, Failloux AB. Introduction of *Aedes albopictus* in Gabon: what consequences for dengue and chikungunya transmission? Trop Med Int health 2008;9:1176–9.
- [31] Requena-Méndez A, García C, Aldasoro E, Vicente JA, Martínez MJ, Pérez-Molina JA, et al. Cases of Chikungunya infection in travelers returning to Spain from Haiti or Dominican Republic, April–June 2014. Eurosurveill 2014 Jul 17; 19(28):20853.

Please cite this article in press as: Valerio L, et al., Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain), Travel Medicine and Infectious Disease (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>

ARTICLE IN PRESS

+ MODEL

Arboviral infections diagnosed in a European area

7

- [32] Gobbi F, Barzon L, Capelli G, Angheben A, Pacenti M, Napolitano G, et al. Surveillance for West Nile, dengue, and chikungunya virus infections, Veneto Region, Italy, 2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:671–3.
- [33] Talbalaghi A, Moutailler S, Vazeille M, Failloux AB. Are *Aedes albopictus* or other mosquito species from northern Italy competent to sustain new arboviral outbreaks? *Med Vet Entomol* 2010;24:83–7.
- [34] Muñoz J, Eritja R, Alcaide M, Montalvo T, Soriguer RC, Figuerola J. Host-feeding patterns of native *Culex pipiens* and invasive *Aedes albopictus* mosquitoes (Diptera: Culicidae) in urban zones from Barcelona, Spain. *J Med Entomol* 2011;48: 956–60.
- [35] Lucientes-Curdi J, Molina-Moreno R, Amela-Heras C, Simon-Soria F, Santos-Sanz S, Sánchez-Gómez A, et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean area. *Eur J Public Health* 2014;24:637–40.
- [36] Monge-Maillo B, Norman FF, Pérez-Molina JA, Navarro M, Diaz-Menéndez M, López-Vélez R. Travelers visiting friends and relatives (VFR) and imported infectious disease: travelers, immigrants or both? A comparative analysis. *Travel Med Infect Dis* 2013 Jul 29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.07.004>. pii: S1477–8939(13)00107-5.
- [37] Ang KT, Rohani I, Look CH. Role of primary health providers in dengue prevention and control in the community. *Med J Malays* 2010;65:58–62.
- [38] IDESCAT Databank. Foreign tourism in Catalonia. Generalitat de Catalunya; 2012. Available from: <http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=569&lang=es>.

Please cite this article in press as: Valerio L, et al., Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain), *Travel Medicine and Infectious Disease* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008>

Article 3

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene Advance Access published June 19, 2013

Trans R Soc Trop Med Hyg
doi:10.1093/trstmh/trt053



***Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012**

Lluís Valerio^{a,*}, Sílvia Roure^a, Gema Fernández-Rivas^b, Luca Basile^c, Octavio Martínez-Cuevas^a, Ángel-Luis Ballesteros^d, Xavier Ramos^e, Miquel Sabrià^f and The North Metropolitan Working Group on Imported Diseases^g

^aNorth Metropolitan International Health Unit, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bDepartment of Microbiology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; ^cDepartment of Health, Generalitat of Catalonia, Barcelona, Spain; ^dInternal Medicine Department, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Spain; ^eInternal Medicine Department, Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Spain; ^fDepartment Infectious Diseases, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; ^gC/ Major 49-53 – 08923 Santa Coloma de Gramenet, Catalonia, Spain

*Corresponding author. Tel./Fax: +34 933 922 213; E-mail: lvalerio.bnm.ics@gencat.cat

Received 18 January 2013; revised 4 May 2013; accepted 8 May 2013

Background: The nematode *Strongyloides stercoralis* has a very particular autoinfection life-cycle which leads to chronic infections remaining undetected for decades. However, hyperinfection can occur in patients receiving immunotherapy resulting in high mortality rates. The main objective of this study was to assess the results of a 10-year multicenter surveillance program performed in an area with dense immigration in Barcelona, Spain.

Methods: From January 2003 to December 2012, all individuals with *Strongyloides stercoralis* infection attending the four centers with diagnostic capability in the North Metropolitan area of Barcelona were recorded.

Results: The annual detection rate was 0.2 new diagnosed cases x10 000 inhabitants/year and 1 case x10 000 immigrants/year. Many patients were immigrants (63; 90.0%), asymptomatic (45; 64.3%) and with a high eosinophil count (n?, 90.0%). Immunosuppression was present in 11 (15.7%) patients, among whom two (2.8%) cases of disseminated hyperinfection were recorded. Ivermectin was prescribed in 45 (76.3%) and albendazole in 14 (23.7%). Following treatment seven patients (11.9%) receiving albendazole presented relapse, that is, albendazole failed to clear the parasite in 50% of these drug-treated patients (p < 0.001).

Conclusions: During the study period, 90% of the cases of *Strongyloides stercoralis* diagnosed could be considered as imported by immigrants, most being asymptomatic and with eosinophilia. The infection is probably largely underestimated and population-based studies are needed to determine its true prevalence. Meanwhile, diagnosis must be based on active investigation of the helminth (serology and feces culture), especially in immunocompromised patients. The implementation of pre-immunosuppression protocols with the aim of identifying *Strongyloides stercoralis* is encouraged with empirical treatment with ivermectin being recommended in sites without diagnostic facilities.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*, Intestinal parasites, Immigrants, Eosinophilia, Immune suppression, Ivermectin

Introduction

Strongyloides stercoralis is an intestinal nematode parasite found in many rural flooded environments. While present in some restricted areas of the European Union (EU) such as northern Italy, rural Romania or southeastern Spain,¹ the helminth is frequently recorded in extensive endemic areas of tropical and sub-

tropical regions and affects anywhere from 30–100 million people worldwide.^{2,3} Thus, the steady immigrant influx to the EU has inevitably increased the number of infected carriers.⁴

The diagnosis of *S. stercoralis* is often delayed due to three major concurrent factors:⁵ the presence of subclinical or poorly-symptomatic cases, the usually low parasite load and irregular larvae output and the lack of a gold standard diagnostic test.

L. Valerio et al.

This situation is compounded by the fact that *S. stercoralis* females reproducing parthenogenetically can undergo autoinfection leading to lifelong, chronic, infections. In a complicated, unique and fascinating life-cycle completed in human hosts, repeated generations of filariform and rhabditiform larvae successively develop within the small intestinal wall without the need for any vector or the soil maturation period usually required by other worms.⁶

Altogether, these facts lead to a scenario characterized by a large number of underestimated infections. Few European studies have provided data on the prevalence, diagnosis and treatment of infections by *S. stercoralis*. Unfortunately, there are far more records available on the well-known hyperinfection form, an often lethal parasite dissemination that may occur in immunocompromised patients. Since many current treatments include anti-CD monoclonal or anti-TNF antibodies the relevance of *S. stercoralis* as a public health challenge increases every year. Furthermore, Spain has a very particular situation since the presence of subclinical infections among recent immigrants could be compounded by the existence of autochthonous cases.⁷

The main objective of this study was to describe the cases of *S. stercoralis* infection reported over a 10-year period in the North Metropolitan area of Barcelona (Catalonia, Spain).

Materials and methods

From January 2003 to December 2012, sentinel clinicians from the North Metropolitan Working Group on Imported Diseases voluntarily recorded all consecutive individuals diagnosed with *S. stercoralis* infection in the four centers with diagnostic capability attending the North Metropolitan area of Barcelona. These centers were one International Health Unit (Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord; Santa Coloma de Gramenet), two second-level hospitals (Hospital Municipal de Badalona; Badalona and Hospital de l'Esperit Sant; Santa Coloma de Gramenet) and a tertiary care hospital (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; Badalona), serving a population of 406 000 inhabitants, 61 300 (15.1%) of whom are immigrants from endemic countries.⁸ These centers belong to the Catalan Health Service and, therefore, the medical visits are easily accessible and free of charge. Most patients were referred by family practitioners while others were derived from the implementation of a screening protocol applied to immunocompromised or pre-immunosuppression patients shared by the participating centers.

Individuals were considered as infected when one of the following diagnostic tests was positive: larvae or adult worms were visualized in the three initial feces smears; one commercial ELISA-based serological test (Strongyloides ELISA kit, Diagnostic Automation Inc, Calabasas, CA, USA) against crude antigens of *S. stercoralis* was positive; filariform larvae were seen in feces culture (by means of a Harada-Mori filter paper strip culture incubated at 37°C); and filariform or rhabditiform larvae were determined in sputum smears. According to the protocol, on a diagnostic suspicion, a feces culture was performed; if negative, a subsequent ELISA serology was requested. In spite of this, 17 individuals were only tested with serology due to the lack of larvae culture facilities in the two district hospitals.

There was a consensus of criteria on the taxonomic identification of larvae in cultures according to caudal pole shape (notched tails), buccal cavity size and structure and localization of the genital primordium. Patients residing outside the Barcelona North Metropolitan area were excluded from the study.

The following variables were assessed and recorded by means of a specific questionnaire: age, sex, immigrant (yes/no), length of residence in the EU (years), biogeographical origin, initial reason for consultation, presence of symptoms attributable to *S. stercoralis* infection, type of disease, diagnostic test used, baseline eosinophil count (cells/ μ L), other concurrent parasitic diagnoses, immunocompromised at diagnosis (yes/no) and treatment.

An individual was considered as an immigrant when born in any endemic *S. stercoralis* country and had migrated to the EU. European-born patients with a history of antecedents of expatriation or trips abroad were considered as imported cases, while those with no record of visiting endemic areas out of Spain were considered as autochthonous cases. The variable length of residence was expressed as the time (years) between the arrival of an immigrant to the EU and diagnosis or, with respect to travelers, from their last trip to endemic countries. Hence, this variable was not evaluated among autochthonous cases. The variable presence of symptoms attributable to *S. stercoralis* infection was categorized in five items (asymptomatic, digestive, dermatologic, neurologic, other).

The eosinophil count was divided into three categories according to the WHO recommendations:⁹ normal count (≤ 500 cells/ μ L), mild eosinophilia (501–1500 cells/ μ L) and hypereosinophilia (≥ 1500 cells/ μ L). An individual was considered as immunocompromised when they had HIV infection with a CD4 count < 500 cells/ μ L and were taking either corticoids > 0.5 mg/kg or another immunomodulatory drug.

The treatment prescribed was ivermectin 200 μ g/kg once in two courses given 15 days apart. From 2003 to June 2006 ivermectin was achieved only after a very arduous process and much paper work, and thus some early patients received albendazole 400 mg bid for 5 days. All patients were followed up 3–6 months after treatment. The persistence of symptoms, eosinophilia or larvae in feces were considered as indicators of parasite survival and were treated again with ivermectin.

The relative frequency of the variables and their association with socio-demographic (age, sex, immigrant, length of residence and biogeographical origin) and clinical (reason for consultation, symptoms attributable, type of disease, diagnostic test and immunosuppression) characteristics were analyzed using SPSS 12.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The χ^2 test with Fisher correction was applied to compare the outcomes of the treatments prescribed. Since the variable eosinophil count did not approach a normal distribution in either immunocompetent or in immunocompromised patients, the Mann-Whitney U test was used for comparison. An ANOVA tendency test was performed comparing the length of residence and the median annual eosinophil count. Statistical significance was considered with a *p* value of $< 5\%$.

Results

During the study period, 75 individuals were diagnosed with *S. stercoralis* infection. Five were excluded from the study because they lived outside the study area. Seventy patients began the study but 11 (16%) dropped out before receiving treatment, representing a detection rate of 0.2 newly diagnosed cases x10 000 inhabitants/year and 1 case x10 000 immigrants/year. The median age of the patients was 35.7 (SD = 5.9) years, 41 were male and most were from Southern America. The socio-demographic and clinical characteristics of the study participants are shown in Tables 1 and 2 and the detection capabilities of the tests are shown in Table 3. Two

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of *Strongyloides stercoralis* cases (n = 70)

Variable	n (%)
Age, years; mean (SD)	35.9 (5.9)
Sex	
Male	41 (59)
Female	29 (41)
Immigrant	
Yes	63 (90)
No	7 (10)
Traveller	5 (7)
Autochthonous	2 (3)
Length of residence, n = 52; median (range)	4 (5m–31y)
Biogeographical origin	
SubSaharan Africa	18 (26)
Indostan + SE Asia	9 (13)
Maghreb + Nearest Orient	0
South America + Caribbean	41 (59)
Spanish autochthonous	2 (3)
Initial consultation reason	
High eosinophil count	32 (46)
Digestive symptoms	9 (13)
Dermatologic symptoms	8 (11)
Neurologic symptoms	1 (1)
Screening	5 (7)
Other	14 (20)
Symptoms attributable to <i>S. stercoralis</i>	
Infection	
Presence	25 (36)
Absence	45 (64)
Type of disease	
Chronic infection	68 (97)
Disseminated hyperinfection	2 (3)
Diagnostic test	
ELISA serology	33 (47)
Feces larvae culture	33 (47)
Sputum smear	1 (1)
Stool smears ^a	3 (4)
Eosinophil count	
Median (range)	1340 (20–11190)
<500	7 (10)
500–1500	44 (63)
>1500	19 (27)
Immunosuppressed	
Yes ^b	11 (16)
No	59 (84)

^aBy microscopic visualization of rhabditiform larvae (3) in stool;

^bSix patients HIV-infected (8.6%; 55% of overall immunosuppressed)

cases of hyperinfection (HIV-infected patients with CD4 counts of 20 and 110 cells/ μ L respectively) were recorded; both patients remained alive.

Eosinophilia was detected in 63 (90%) patients. The median (range) count among immunocompetent patients was 1340

Table 2. Type of digestive, dermatologic and neurologic symptoms attributable to *S. stercoralis* infection, n = 25

Variable	n (%)
Digestive symptoms	16 (64)
Upper digestive tract	10
Episodic diarrhoea	5
Malabsorption	1
Two symptoms	3
Three symptoms	1
Dermatologic symptoms	8 (32)
Episodic urticaria	5
Larva currens	5
Neurologic symptoms	1 (4)
Transverse neuritis	1

(110–11 190) cells/ μ L, being 950 cells/ μ L (20–3000) among immunocompromised patients ($p = 0.12$). There was no significant decrease in the eosinophil count in comparison with the length of residence (ANOVA p value = 0.88 in the tendency test) as shown in Figures 1 and 2. The simultaneous presence of another parasite was determined in 29 (41%) patients, with *Trypanosoma cruzi* accounting for 11 cases (15.7% of all cases; 37.9% of the 29 polyparasitic cases) as shown in Table 4.

Ivermectin was prescribed in 45 (76%) of the 59 patients treated and albendazole in 14 (24%), with no side-effects being recorded. After treatment, seven (12%) albendazole-treated patients presented relapse ($p < 0.001$), three by persistence of larvae in feces and four by maintained high eosinophil count. No case of relapse was recorded among the ivermectin treated group.

Discussion

Although not a population-based study, these data may provide an approach to the epidemiologic situation of *S. stercoralis*, the worm often described as 'there but not seen'.¹⁰ During the study period, up to 26 cases of hyperinfection from the EU countries were recorded in the PubMed database (half being from the UK, Spain and France).¹¹ This number is comparable with the number of articles published in relation to chronic infection and reflects its growing relevance, particularly among immunocompromised patients.

To our knowledge, no European-wide population-based study has been reported. However, a number of seroepidemiologic papers have been reported, usually describing well-defined communities of refugees, immigrants or farmworkers living in endemic autochthonous areas.¹² The situation is compounded by the lack of a gold standard diagnostic test.¹³ Larvae stool cultures using Harada-Mori liquid media or agar plates have recorded sensitivities of around 40–50%, clearly superior to the 27.7% found in our study, a difference which may indicate the need for improvement in the standardization procedures of what are, in fact, home-made cultures, or even the use of the Baermann method instead. Serology would be much simpler and accessible, but it is also far from ideal. Its usual constraints include possible cross-reaction with other anti-helminthic antibodies (thus being scarcely

L. Valerio et al.

Table 3. Detection capability of *Strongyloides stercoralis* and other geohelminths using feces larvae culture or ELISA serology

Geohelminth	Feces larvae culture Positive/Performed	ELISA serology after a negative feces culture Positive/Performed	Direct ELISA serology Positive/Performed	Total detection rate Positive/Performed
<i>S. stercoralis</i>	33/190 (17.7%)	23/54 (43%) ^a	10/17 (59%)	66/261 (26.7%)
<i>Ancylostoma duodenale</i> or <i>Necator americanus</i>	19/190 (10.0%)	NA	NA	19/190 (10.0%)
Any geohelminth	52/190 (27.7%)	23/54 (43%) ^a	10/17 (59%)	85/261 (32.7%)

^a42 patients were lost after the negative feces culture
NA: Not available

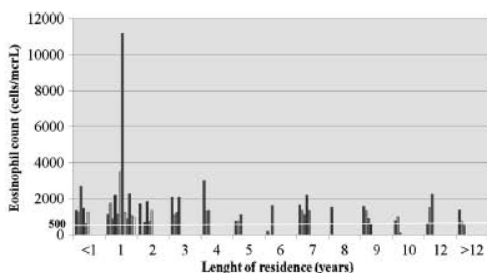


Figure 1. Length of residence in the EU and eosinophil count at the time of diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection

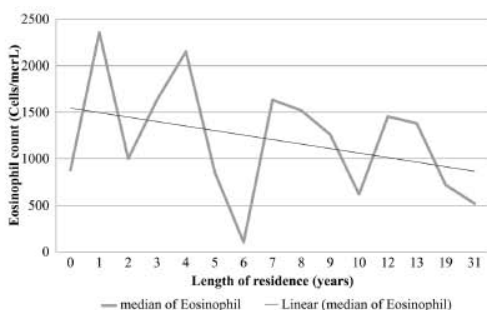


Figure 2. Median of eosinophil count (cells/mcrL)/length of residence (years) in the EU at the time of *Strongyloides stercoralis* infection diagnosis (n = 52). ANOVA p-value = 0.88

useful among recently-arrived immigrants) and the common false negative results among immunocompromised patients.¹⁴ Furthermore, crude antigens-based ELISA tests require a constant supply of the very similar *S. ratti* filariform larvae from a cycle maintained in rats, thereby making the test impractical with limited availability.¹⁵ New real-time PCR¹⁶ or luciferase

Table 4. Other parasites identified in 70 patients infected with *Strongyloides stercoralis*

Parasite	n
Intestinal protozoa	
<i>Entamoeba histolytica</i>	1
<i>Entamoeba hartmanni</i>	1
<i>Dientamoeba fragilis</i>	2
<i>Blastocystis hominis</i>	3
<i>Giardia lamblia</i>	1
Tissue protozoa	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	11
Intestinal helminths	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3
<i>Hymenolepis nana</i>	1
Tissue helminths	
<i>Mansonella perstans</i>	2
<i>Schistosoma haematobium</i>	2
<i>Schistosoma mansoni</i>	1
<i>Loa loa</i>	1
Total individuals with some additional parasite	29 (41%)
Two parasites detected	4 (6%)

immunoprecipitation assay (LIPS)¹⁷ based tests may play a prominent role in the coming years.¹⁸

Considering all the data available, this infection is clearly underestimated.¹⁹ Even in an area with an ongoing surveillance program within a free-of-charge Public Health System such as that of the North Metropolitan area of Barcelona, the median time from the arrival in Spain and diagnosis was 4 years with a maximum of 31 years.

Only a small number of cases were considered autochthonous or were imported by travelers.²⁰ Immigrants accounted for up to 90% of the diagnoses and, therefore, surveillance systems and diagnostic programs should be focused on that population.

Most of the patients remained asymptomatic and were generally referred for the presence of unexplained eosinophilia.^{21,22} After

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene

a clinical examination, only 25 (36%) reported symptoms attributable to *S. stercoralis* infection, otherwise usually being nonspecific with the exception of the five patients reporting *Larva currens*. Clinical examination and interrogation does not, therefore, seem to be a key aspect of the diagnostic process in *S. stercoralis* infection.²³

The eosinophil count was abnormally high in 90% of cases. These data do not concur with the few screening-based studies described among immigrants in which the medians of cell counts and the proportion of eosinophils reported are usually lower.²⁴ This result may be overestimated since the study includes many cases referred by the Primary Care Centers for the presence of eosinophilia. Consequently, the detection rate of 0.2 cases x 10 000 inhabitants/year found can be considered as, at best, indicative and is probably underestimated considering that not all *S. stercoralis* infections show eosinophilia. Despite such a low rate, it may be reasonable to search for the presence of *S. stercoralis* in immigrants with unexplained eosinophilia, accordingly to the recommendations of the Consensus of The British Infection Society in 2010.²⁵

Despite a lack of statistical differences regarding eosinophil cell counts between immunocompetent and immunocompromised patients, clinicians should note that eosinophil cell counts in the latter are generally lower than those displayed by the former owing to the profound impairment in immune response which may involve eosinophils.^{26,27}

Polyparasitism is expected in a study with a large number of relatively newly-arrived immigrants similar to that reported in other studies.²⁸ The frequency of Chagas co-infection may be explained by the rural origin of the large Bolivian community established within the study area. Indeed, the main cause of eosinophilia in the whole of the Chagas-infected immigrant population in the North Metropolitan area was the presence of *S. stercoralis*. To date, this high prevalence of *S. stercoralis*-*Trypanosoma cruzi* co-infection lacks an explanation beyond the epidemiologic relationship. In a recent communication from Barcelona, similar results were described (44% co-infection), with the authors recommending the screening of *S. stercoralis* in Chagas-infected Latin American immigrants.²⁹

The proportion of immunocompromised patients found is similar to that described in other studies.³⁰ The association between HIV and HTLV-1 viruses and *S. stercoralis* is common, through a disruption in Th2 immunity.³¹ Consequently, all new individuals from endemic areas and diagnosed with HIV or in a pre-immunosuppression program³² (especially chemotherapy, immunotherapy and transplantation programs) should be screened for *S. stercoralis*, by both feces larvae culture and serology if an acceptable immune function is maintained. If no diagnostic facilities are available, empirical treatment with ivermectin should be given regardless of the eosinophil counts.³³ Every effort should be made to improve the implementation of screening protocols.

Ivermectin must be considered as the first choice drug in the treatment of *S. stercoralis*, as it is far more effective than albendazole.³⁴ Two doses of ivermectin given 14 days apart should be considered as a reasonable treatment schedule while awaiting new research.^{35,36} In the early stages of the study, however, some patients received albendazole due to the lack of availability of ivermectin. Rapid and simpler procedures are recommended in order to treat disseminated cases.

In conclusion, strongyloidiasis may be an underestimated major global health challenge in a study area that may reflect many parallel situations in densely immigrant-populated districts of the EU.

The study has limitations and could be considered as a starting point for designing a survey on the prevalence of *S. stercoralis* in Spain or the EU carried out with standard diagnostic methods. Meanwhile, active surveillance of *S. stercoralis* should be emphasized among newly arrived immigrants, especially those displaying eosinophilia. Every immigrant, former traveler or even autochthonous subjects from endemic EU areas included in pre-immunosuppression programs should be screened for the presence of *S. stercoralis*. In centers without diagnostic facilities, empiric treatment with ivermectin is strongly recommended.

Authors' contributions: LV, SR conceived the study and methodology. LV wrote the first draft. LV, SR, GFR, OMC, ALB and XR participated in the surveillance program, reported data, revised the study design and interpreted the outcomes. LB performed the statistical analyses. Every author has carefully reviewed the manuscript and takes full responsibility for it.

Acknowledgements: We thank the staff of the four hospitals involved, in particular Olga Pérez for laboratory support.

Funding: None

Competing interests: None declared

Ethical approval: Not required

References

- 1 Igual-Adell R, Domínguez-Márquez V. Strongyloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica. La comarca de La Safor (Valencia). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:38-44
- 2 CDC, DPDx. Parasites and health: Strongyloidiasis. Centers for Disease Control & Prevention; 2009. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Strongyloidiasis.htm> (accessed 4 November 2012).
- 3 Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol* 1996;38:251-309.
- 4 Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:749-52.
- 5 Eriksson CD, Steffens R, Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:1040-7.
- 6 Brooker S, Clements AC, Brundy DA. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol* 2006;62:221-61.
- 7 Nozais JP, Thelier M, Datry A, Danis M. Disseminated strongyloidiasis. *Presse Med* 2001;30:813-8.
- 8 IDESCAT. Demographic data on Catalonia municipalities 2010. <http://www.idescat.cat/territ/bsicterr?TC=5&V0=NC&V3=863&V4=435&ALLINFO=TRUE&PARENT=1&CTX=B&lang=es> (accessed 4 November 2012).
- 9 Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2012;87:903-14.
- 10 Montes M, Sauhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:5040-4.

L. Valerio et al.

- 11 Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. *Strongyloides* hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 2008;102:314–8.
- 12 Abrescia F, Falda A, Caramaschi G et al. Reemergence of strongyloidiasis, northern Italy. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1531–3.
- 13 Mirdha B. Human strongyloidiasis: often brushed under the carpet. *Trop Gastroenterol* 2009;30:1–4.
- 14 Mascarello M, Gobbi F, Angheben A et al. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among HIV-positive immigrants attending in two Italian hospitals, from 2000 to 2009. *Am Trop Med Parasitol* 2011;105:617–23.
- 15 Biggs B, Caruana S, Mhrshahi S et al. Management of chronic strongyloidiasis in immigrants and refugees: is serologic test useful? *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:788–91.
- 16 Verweij J, Canales M, Palman K et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103:342–6.
- 17 Ramanathan R, Burbelo PD, Groot S et al. A luciferase immunoprecipitation systems assay enhances the sensitivity and specificity of diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Infect Dis* 2008;198:444–51.
- 18 Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2002. doi: 10.1371/journal.pntd.0002002. Epub 2013 Jan 17.
- 19 Olsen A, van Lieshout L, Marti H et al. Strongyloidiasis—the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103:967–72.
- 20 Roman P, Pastor A, Moreno S et al. Endemic strongyloidiasis on the Spain Mediterranean coast. *Q J Med* 2001;94:357–63.
- 21 Hochberg NS, Moro RN, Sheth AN et al. High prevalence of persistent parasite infections in foreign-born HIV persons in United States. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1034.
- 22 Boulware DR, Stauffer WM, Hendel-Patterson DR et al. Maltreatment of *Strongyloides* infection: case-series and worldwide physicians-in-training survey. *Am J Med* 2007;120:545.e1–8.
- 23 Sudarshi S, Stümpfle R, Armstrong M et al. Clinical presentation and diagnostic sensitivity of laboratory tests for *Strongyloides stercoralis* in travelers compared with immigrants in a non-endemic country. *Trop Med Int Health* 2003;8:728–32.
- 24 González A, Gallo M, Valls ME et al. Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:613–6.
- 25 Checkley AM, Chiodini PL, Dockell DH et al. Eosinophilia in returning travelers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 2010;60:1–20.
- 26 Vajjvatmai P, Boitano JJ, Techasintana P, Tungtrongchitr A. Immuno-compromised group differences in the presentation of intestinal strongyloidiasis. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:5–8.
- 27 Assefa S, Erko B, Mehdin G et al. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4-T cell count. *BMC Infect Dis* 2009;9:155.
- 28 Masucci L, Graffeo R, Bani S et al. Intestinal parasites isolated in a large teaching hospital, Italy, 1 May 2006 to 31 December 2008. *Euro Surveill* 2011;16:pii = 19891.
- 29 Alvarez-Martinez M, Valls ME, Aldasoro J et al. Prevalence of strongyloidiasis and Chagas' disease co-infection in Latin-American migrants in a tertiary hospital in Spain. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), London, 31.03.2012–03.04.2012. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=144208&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=161&XNMASKEN_ID=900 (accessed 11 Nov 2012).
- 30 Croker C, Reporter R, Redelings M, Mascola L. Strongyloidiasis-related deaths in united States 1991–2006. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:422–6.
- 31 Iriemenam NC, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF. *Strongyloides stercoralis* and the immune response. *Parasitol Int* 2010;59:9–14. Epub 2009 Nov 3.
- 32 Vilela EG, Clemente WT, Mira RR et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome after liver transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2009;11:132–6.
- 33 Siegel MO, Simon GL. Is Human Immunodeficiency Virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination? *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1581.
- 34 Datry A, Hilmardottir I, Mayorga-Sagastume R et al. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:344–5.
- 35 Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1254.
- 36 Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakom S, Beeching NJ. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *Int J Antimicrobiol* 2008;31:46–9.

Article 4

Rev Clin Esp. 2012;212(7):329–336



Revista Clínica
Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Un estudio clínico-epidemiológico de la población infectada por *Trypanosoma cruzi* en la zona metropolitana norte de Barcelona

L. Valerio-Sallent^{a,*}, S. Roure^a, L. Basile^b, L.A. Ballesteros^c, M. Sabrià^d, C. Rodrigo^e
y Grupo Metropolitano de estudio del Chagas[◇]

^a Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Subdirecció General de Vigilancia i Resposta a Emergències en Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^c Servei de Medicina Interna, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona, España

^d Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e Servei de Pediatria, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 26 de enero de 2012; aceptado el 24 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Chagas;
Inmigrantes;
España;
Trypanosoma cruzi

Resumen

Antecedentes y objetivos: Como consecuencia inevitable de la inmigración latinoamericana, España y otros países europeos deben afrontar el abordaje de la infección/enfermedad chagásica de la que epidemiológicamente persisten más interrogantes que respuestas. El objetivo del estudio es describir la población diagnosticada de infección/enfermedad chagásica residente en la zona metropolitana norte de Barcelona (406.000 habitantes).

Pacientes y método: El estudio, prospectivo y multicéntrico en 3 hospitales y una unidad de salud internacional (2007-2011), incluyó a todos los pacientes con serología positiva a *Trypanosoma cruzi* solicitada por la razón que fuere.

Resultados: Los 139 casos estudiados representan unas incidencias anuales de: a) 0,68/10.000 habitantes, y b) 73,2/10.000 inmigrantes procedentes de zonas endémicas. Estaban enfermos (presentaron alteraciones en alguna prueba complementaria) 80 (57,6%): cardiológicas 62 (44,6%), gastroenterológicas 38 (27,3%) y 20 (14,4%) ambas. Según el Consenso Brasileño de cardiopatía chagásica, se encontraban en estadio 0 = 84 (60,4%); a = 40 (28,7%); b1 = 4 (2,9%), b2 = 10 (7,2%) y c/d = 1 (0,7%) pacientes. Se indicó tratamiento (benznidazol 5 mg/kg/24 h durante 60 días) en 116 (83,4%) pacientes, y 89 (76,7%) lo completaron. Presentaron efectos secundarios 56 (50,9%), lo que obligó a retirarlo en 21 ocasiones (19,1%).

Conclusiones: En la zona metropolitana norte de Barcelona han sido diagnosticados menos casos de infección/enfermedad chagásica de los esperables. La serie contiene un elevado número de pacientes enfermos y posiblemente haya un número elevado de inmigrantes procedentes de zonas endémicas en la fase crónica asintomática de la infección que ignoran su estado.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalerio.bnm.ics@gencat.cat (L. Valerio-Sallent).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo Metropolitano de estudio del Chagas están relacionados en el Anexo 1.

KEYWORDS

Chagas;
Immigrants;
Spain;
Trypanosoma cruzi

A clinical and epidemiological study of the *Trypanosoma cruzi* infected population in the north metropolitan area of Barcelona

Abstract

Background: As an inevitable consequence of Latin American immigration to Europe, Spain and other European countries, it is necessary to confront the approach to cases of Chagas infection/disease for which, epidemiologically, there are more questions than answers. This study has aimed to describe all the Chagas-infected population in the north metropolitan area of Barcelona (406,000 inhabitants).

Patients and methods: A prospective and multicentric study was performed in 3 hospitals and 1 International Health Unit. It included all patients with *Trypanosoma cruzi* positive serology, regardless of the requesting reason. Results The 139 diagnosed cases represent an annual incidence of: a) 0.68/10,000 inhabitants and, b) 73.2/10,000 immigrants coming from endemic zones. Of the patients, 80 (57.6%) had alterations in some complementary tests: cardiologic 62 (44.6%), digestive 38 (27.3%) and 20 (14.4%) both. According to the Brazilian Consensus of Chagas cardiomyopathy, they were classified as: 0=84 (60.4%); a=40 (28.7%); b1=4 (2.9%), b2=10 (7.2%) and c/d=1 (0.7%). Treatment with benznidazole (5 mg/kg/24h for 60 days) was prescribed in 116 (83.4%) patients, 89 (76.7%) of whom completed it. Secondary effects were recorded in 56 (50.9%), which made it necessary to withdraw it in 21 (19.1%).

Conclusions: Fewer cases of Chagas infection/disease than expected have been diagnosed in the North Metropolitan area of Barcelona. The series contains a high number of patients and there may be an elevated number of immigrants from endemic zones who have the asymptomatic chronic stages of the infection and who were unaware of their condition.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Chagas es una parasitosis crónica debida al protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Su transmisión en el ciclo vital salvaje o peridoméstico requiere la participación de un vector, un chinche hematófago de la subfamilia *Triatominae* (*Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y otras especies) ausente en Europa. Aunque se han logrado avances en su control, la existencia de ciclos salvajes de la enfermedad la convierten en inerradicable^{1,2}.

La primoinfección se manifiesta clínicamente durante la infancia como una enfermedad febril aguda y autolimitada. No obstante, sus formas no flageladas intracelulares (amastigotes) persisten indefinidamente en los tejidos, especialmente en las células nerviosas de los plexos digestivos y en el miocardio. Dependiendo de la virulencia de la cepa parasitaria y de los actores relacionados con la inmunidad del huésped, en aproximadamente un tercio de los infectados, el daño tisular es marcado y progresa inexorablemente hacia una cardiopatía, enfermedad digestiva o, más raramente, neuropatía^{3,4}.

Históricamente limitada al área de distribución de los vectores en el ecosistema neotropical (Centro y Sudamérica), la inmigración ha conllevado su aparición en los países desarrollados. España, receptora de más de un millón de inmigrantes procedentes de países endémicos es, junto con Estados Unidos, el país no endémico donde se registran más casos. La presencia de personas infectadas y la existencia de vías de transmisión no-vectorial (transfusional, materno-fetal y transplantativa) han requerido la puesta en marcha de protocolos diagnósticos y terapéuticos, así como programas preventivos específicos⁵.

El objetivo del presente estudio es describir epidemiológica y clínicamente a la población diagnosticada de infección por *T. cruzi* en 4 centros de la zona metropolitana norte de la ciudad de Barcelona.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional multicéntrico y prospectivo de todos los casos diagnosticados de infección o enfermedad chagásica durante 5 años naturales (desde enero de 2007, momento en que se obtuvo el acceso a la serología de *T. cruzi*, hasta diciembre de 2011) en 3 hospitales (Germans Trias i Pujol, Municipal de Badalona y Esperit Sant) y una Unidad de Salud Internacional (ICS Metropolitana Nord) pertenecientes a la red de uso público de Catalunya y financiados por el sistema nacional de salud. Dichos centros comparten el mismo protocolo de diagnóstico, manejo y tratamiento de la infección chagásica y monitorizan conjuntamente sus respectivos casos en sesiones clínicas mensuales⁶.

Su área de atención la componen los municipios de Santa Coloma de Gramanet, Badalona, El Masnou, Sant Adrià del Besòs y Montgat situados en la zona metropolitana norte de Barcelona, con un total de 406.129 habitantes. Mayoritariamente se trata de antiguas poblaciones obreras donde se ha asentado una inmigración que posee un poder adquisitivo menor al de la media española. Para determinar la incidencia de la infección/enfermedad de Chagas se usaron como denominadores el número de habitantes, inmigrantes totales e inmigrantes procedentes de países endémicos según datos obtenidos del único padrón realizado durante el periodo de estudio, en 2010 (que incluye también

¿Qué sabemos?

La enfermedad de Chagas se limitaba al área de distribución de los vectores en el ecosistema neotropical (Centro y Sudamérica). Sin embargo, la inmigración ha conllevado su aparición en países desarrollados. España es, junto a Estados Unidos, el país no endémico donde se registran más casos. El objetivo del presente estudio es describir epidemiológica y clínicamente a la población diagnosticada de infección por *T. cruzi* en nuestro medio.

¿Qué aporta este artículo?

El número de pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* es inferior al esperable. La mayoría de ellos están asintomáticos, pero muestran alteraciones en las pruebas complementarias cardiológicas o esofágicas. Se debería fomentar el conocimiento de la infección/enfermedad de Chagas tanto entre la población de riesgo como entre los profesionales sanitarios.

Los Editores

inmigrantes irregulares) de cada uno de los municipios (tabla 1)⁷. Se sumaron todos aquellos procedentes de México, Guatemala, Honduras, El Salvador, Belice, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Colombia, Venezuela, Guyana, Surinam, Brasil, Ecuador, Perú, Bolivia, Paraguay, Chile, Uruguay y Argentina. En el área de estudio, los médicos de Atención Primaria, especialistas hospitalarios y comadronas de los centros de atención prenatal disponen de las serologías de *T. cruzi* en su peticionario analítico. La única recomendación de cribado poblacional de la enfermedad durante el periodo de estudio se dirigía a las mujeres embarazadas⁸, por lo que la decisión de solicitar la serología a un paciente procedente de una zona endémica se basaba, fundamentalmente, en el criterio profesional o en la petición expresa del paciente.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹, se considera a una persona como «infectada» cuando presenta 2 serologías positivas a *T. cruzi*, mediante 2 técnicas diferentes o mediante ELISA dirigidos a antígenos distintos. En el presente estudio se usó la combinación de ELISA nativo (n-EIA Ortho[®] Tcruzi Elisa Test System) y ELISA recombinante (r-EIA Bioelisa Chagas Biokit[®]). Se consideró como «enfermo» cuando además de las serologías el paciente presentaba alguna alteración en las pruebas complementarias cardiológicas o digestivas realizadas.

Se incluyeron en el estudio a los pacientes infectados o enfermos que: a) residieran en el área geográfica de estudio y, b) tuvieran registrados los datos correspondientes a la primera visita, que incluían datos socio-demográficos, exploración clínica y electrocardiograma (ECG).

Se valoraron las siguientes variables: edad, sexo, país de nacimiento, origen rural (sí/no), casa de adobe (sí/no), antecedentes familiares de infección/enfermedad chagásica (sí/no/no lo sabe), antecedentes maternos (sí/no/no lo sabe), nivel de diagnóstico (médico de Atención Primaria, especialista hospitalario, comadrona/ginecólogo), presencia de sintomatología cardíaca (síncope, palpitaciones, disnea de esfuerzo y dolor torácico: sí/no), presencia de clínica digestiva (disfagia, pirosis-reflujo y constipación: sí/no), ECG, ecocardiografía transtorácica (ECC), registro ECG de 24 h (ECG-Holter). El ECG incluía el modo de 12 derivaciones más un registro de 30 s en D2. La ecocardiografía se valoró en método bidimensional y en Doppler. Para la valoración funcional del esófago se empleó un manómetro de alta resolución, cuyos resultados proceden de la integración informática de sus 36 electrodos. No obstante, al igual que en el caso de esofagografía y enema opaco, solo se indicaba a los individuos que referían alguna clínica digestiva. A fin de descartar la presencia de otras enfermedades que con frecuencia pueden afectar funcionalmente al corazón o sistema digestivo, se solicitó a los pacientes un análisis bioquímico (que incluía la glucemia, función renal y hepática, calcemia, TSH y anticuerpos antinucleares), 3 muestras de parásitos en heces y la determinación de *Helicobacter pylori* mediante el test del aliento.

Se consideró que existía alteración cardiológica cuando se detectaban alteraciones en el ECG (definiendo la bradicardia sinusal como la frecuencia cardíaca < 55 lpm, la hipertrofia ventricular izquierda según los criterios de

Tabla 1 Población total, inmigrante e inmigrante procedente de países endémicos en la zona metropolitana Norte de Barcelona

Municipio	Población total N	Inmigrantes N (%)	Inmigrantes procedentes de países endémicos ^a N (%)
Sta. Coloma	120.060	26.436 (22)	7.854 (6,5)
Badalona	218.881	32.203 (14,7)	80.902 (4,1)
El Masnou	22.536	2.542 (11,3)	647 (2,9)
St. Adrià del Besòs	34.104	3.780 (11,1)	1.277 (3,7)
Montgat	10.548	852 (8,1)	302 (2,9)
Total	406.129	65.813 (16,2)	18.982 (4,7)
Total Catalunya	7.512.381	1.198.538 (15,9)	350.153 (4,7)

Fuente: Datos del IDESCAT sobre el padrón de 2010⁷.

^a Inmigrantes procedentes de: México, Guatemala, Honduras, El Salvador, Belice, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Colombia, Venezuela, Guyana, Surinam, Brasil, Ecuador, Perú, Bolivia, Paraguay, Chile, Uruguay y Argentina.

Tabla 2 Consenso Brasileño Modificado de miocardiopatía chagásica

0: ECG normal
a: ECG anormal. Ecocardiografía normal. No presencia de signos de IC
b1: ECG anormal. Ecocardiografía anormal con FE > 45%. No presencia de signos de IC
b2: ECG anormal. Ecocardiografía anormal con FE < 45%. No presencia de signos de IC
c: ECG anormal. Ecocardiografía anormal. Presencia de IC compensada
d: ECG anormal. Ecocardiografía anormal. Presencia de IC refractaria
ECG: electrocardiograma; EF: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca.

Sokolow-Lyon y las alteraciones de la repolarización como la duración del intervalo Q-T > 0,4 s para frecuencias cardíacas > 50 lpm y/o su desnivelación difusa), en la ECC (definiendo la fracción de eyección disminuida como aquella < 55%) o en el ECG-Holter. Se consideró que había alteración digestiva cuando se detectaban alteraciones en el esofagograma o en la manometría esofágica (valorando la proporción de ondas peristálticas normales, hipo/hipertensivas, simultáneas o no transmitidas, así como las presiones esofágica y esfinteriana inferior) o en el enema opaco. En base a los datos anteriormente indicados se estableció el estadiaje cardíaco según el Consenso Brasileño Modificado¹⁰ (tabla 2), diagnóstico final (infectado o enfermo).

Por otra parte, se registró el número de pacientes tratados de la enfermedad de Chagas, si finalizaban el tratamiento y la presencia de efectos secundarios. El tratamiento consistió en benznidazol a razón de 5 mg/kg cada 24 h con un máximo diario de 300 mg. Se consideró un tratamiento como correctamente realizado si fue posible mantenerlo durante un período de 60 días consecutivos.

La frecuencia relativa de las variables y su asociación con características sociodemográficas se analizaron mediante el programa SPSS[®] 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). Se definieron como variables dependientes la alteración cardiológica, la alteración digestiva, la finalización del tratamiento y el diagnóstico final. Para evaluar la relación entre las variables dependientes y las características sociodemográficas de la población estudiada se aplicó un análisis bivariado. Para la comparación de variables cualitativas se usó la prueba Chi-cuadrado y para variables continuas la prueba de ANOVA de un factor. Los resultados se presentan en forma de *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). El riesgo alfa aceptado para todas las pruebas estadísticas fue del 5%, bilateral.

Resultados

Durante el período de estudio se diagnosticaron 167 casos de infección por *T. cruzi*. De ellos, se excluyeron del estudio 28 (20 por residir fuera de zona, 7 por carecer de los datos de primera visita y un caso de transmisión materno-fetal). El total de pacientes estudiados fue de 139. La incidencia media anual de la infección/enfermedad de Chagas durante el período de estudio fue de: a) 0,66/10.000 habitantes y

Tabla 3 Datos sociodemográficos de los pacientes con infección o enfermedad de Chagas

Variable	N (%)
<i>Edad; media (DE)</i>	37,79 (9,9)
<i>Sexo</i>	
Varón	54 (38,8)
Mujer	85 (61,2)
<i>País de nacimiento</i>	
Bolivia	131 (94,2)
Otros países endémicos ^a	8 (5,8)
<i>Origen rural</i>	129 (92,8)
<i>Casa de adobe</i>	127 (91,3)
<i>Antecedentes familiares infección por T. cruzi</i>	
Sí	95 (68,3)
No	35 (25,2)
No lo sabe	9 (6,5)
<i>Antecedentes maternos infección por T. cruzi</i>	
Sí	37 (26,6)
No	84 (60,4)
No lo sabe	18 (12,9)
<i>Nivel de diagnóstico</i>	
Médico de Atención Primaria	104 (74,8)
Especialista hospitalario	27 (19,4)
Comadrona/ginecólogo	8 (5,8)
<i>Inmunodeprimidos</i>	
Positivos al virus de inmunodeficiencia humana	4 (2,9)
Inmunosupresión inducida	3 (2,2)
<i>Diagnóstico final</i>	
Infectados	59 (42,4)
Enfermos ^b	80 (57,6)

^a Ecuador (3), Argentina (2), Brasil (1), Uruguay (1), Colombia (1).

^b Fueron inicialmente diagnosticados como enfermos 76 (54,7%) pacientes; durante el período de estudio 4 (2,9%) pacientes evolucionaron de «infectados» a «enfermos». N = 139.

año, y b) 14,9/10.000 inmigrantes procedentes de zonas endémicas y año.

La serie estudiada se caracteriza por el predominio de pacientes en la cuarta década de la vida (edad media = 37,79). Hay una mayoría de mujeres (61,2%), de pacientes bolivianos (94,2%) y de origen rural (92,8%). El resumen de los datos sociodemográficos se presenta en la tabla 3, las alteraciones cardiológicas en la tabla 4 y las gastroenterológicas en las tablas 4 y 5. Un total de 9 (6,5%) mujeres fueron diagnosticadas por cribado en el marco del programa de prevención de la transmisión materno-fetal de la enfermedad de Chagas.

En el análisis bivariado la edad fue un factor relacionado con presentar alteraciones en las pruebas cardiológicas y con estar enfermo (tabla 6). Estar enfermo se relacionó significativamente con la presencia de síntomas digestivos (OR: 3,1;

Tabla 4 Alteraciones cardiológicas en 139 pacientes infectados o enfermos de Chagas

Tipo de prueba	N (%)
ECG (n = 139)	
Normal	84 (60,4)
Anormal	55 (39,6)
Bloqueo sino-auricular	2 (1,4)
Bradicardia sinusal	12 (8,6)
Bloqueo de rama derecha (BRD)	16 (11,5)
Hemibloqueo anterior (HBA)	11 (7,9)
Bloqueo de rama izquierda	0
Hemibloqueo posterior	2 (1,4)
BRD + HBA	4 (2,9)
Fibrilación auricular	2 (1,4)
Bloqueo aurículo-ventricular ^a	6 (4,3)
Extrasístoles ventriculares	9 (6,5)
Alteraciones de la repolarización:	
→ Pacientes con 2 anomalías	9 (6,5)
→ Pacientes con 3 anomalías	2 (1,4)
Ecocardiografía (n = 88)	
Normal	68 (77,3)
Anormal	20 (22,7)
Alteraciones en la relajación VE	7 (7,9)
Aneurisma ventricular (apical u otro)	2 (2,3)
Fracción de eyección baja	9 (10,2)
Otras anomalías ^b	2 (2,3)
Holter (n = 18)	
Normal	12 (66,7)
Anormal	6 (33,3)
Bradicardia severa	4 (22,2)
Taquicardia supraventricular	2 (11,1)
Alguna prueba cardiológica anormal	62 (44,6)
Estadaje según el Consenso Brasileño de cardiopatía chagásica	
0	84 (60,4)
a	40 (28,7)
b1	4 (2,9)
b2	10 (7,2)
c	1 (0,7)
d	0

^a Bloqueo A-V: primer grado (5) y segundo grado (1).

^b Otras anomalías: hipertrofia ventricular I (1) y dilatación auricular I (1).

Tabla 5 Alteraciones digestivas en pacientes infectados o enfermos de Chagas (61 pacientes con al menos una prueba digestiva realizada)

Tipo de prueba	N (%)
Esofagografía (n = 46)	
Normal	28 (60,9)
Anormal	18 (39,1)
Reflujo gastro-esofágico	13 (28,3)
Megaesófago	4 (8,7)
Megaestómago	1 (2,2)
Manometría esofágica AR^a (n = 29)	
Normal	6 (20,7)
Anormal	23 (79,3)
Disfunción motora leve-moderada	10 (34,4)
Disfunción motora severa	4 (13,8)
Hipotonía esfínter esofágico inferior	6 (20,7)
Aperistaltismo parcial	1 (3,4)
Pseudoacalasia	2 (6,8)
Enema opaco (n = 15)	
Normal	12 (80)
Anormal	3 (20)
Dilatación colon descendente	2 (13,2)
Megacolon	1 (6,6)
Total alteración esófago-gástrica	36 (59)
Total alteración colónica	3 (4,9)
Alguna prueba digestiva anormal	38 (63,9)
	27,3% de N = 139

^a Manometría AR: manometría esofágica de alta resolución.

«0» al «a» y uno presentó alteración esofágica a los 2 años de una manometría esofágica inicial normal. El tiempo medio de evolución fue de 31 meses.

Iniciaron tratamiento con benznidazol 116 (82,1%) pacientes, de los que 6 (5,2%) se perdieron y no se dispone de información. Completaron correctamente la pauta de tratamiento 89 (76,7%). Entre los 110 pacientes monitorizados, 56 (50,9%) presentaron efectos secundarios atribuibles al fármaco y en 21 (19,1%) ocasiones debió suspenderse (tabla 7). A uno de los pacientes a los que hubo de suspenderse el tratamiento por la presencia de efectos secundarios se le indicó una pauta subsiguiente con nifurtimox (10 mg/kg/24 h durante 60 días), que pudo completar. Al considerar la finalización del tratamiento como variable dependiente tampoco se encontró relación con ninguna de las otras variables sociodemográficas aunque, por lo que se refiere al sexo, los varones lo finalizaron más que las mujeres (OR: 2,4; IC del 95%: 0,94-6,29), al límite de la significación (p = 0,06).

Discusión

El número de individuos diagnosticados de infección chagásica en la población procedente de países endémicos y residente en la zona metropolitana norte de Barcelona es menor de lo que *a priori* cabía esperar. Estudios europeos realizados entre la población inmigrante procedente de zonas endémicas sitúan la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en un rango muy variable, pero notablemente

IC del 95%: 1,5-6,5; p = 0,002), pero no presentó relación con el sexo, el país de nacimiento, el origen rural, los antecedentes de vivienda de adobe, la presencia de antecedentes familiares o maternos de infección chagásica, el nivel asistencial de diagnóstico, la presencia de síntomas cardíacos y con finalizar el tratamiento.

Presentaron alteraciones en alguna prueba cardiológica 62 pacientes (44,6%) y gastroenterológica 38 pacientes (27,3%). Por lo tanto, estaban enfermos 80 (57,6%) pacientes ya que 20 (14,4%) mostraron alteraciones cardiológicas y digestivas simultáneamente. Durante el período de estudio, 4 (2,9%) pacientes pasaron de «infectados» a «enfermos» debido a la presencia de alteraciones sobre pruebas complementarias iniciales normales: 3 pasaron del estadio cardíaco

Tabla 6 Análisis bivariado (ANOVA de un factor). Presencia de alteraciones cardiológicas, digestivas, finalización del tratamiento y diagnóstico final en relación a la edad

	Edad media (años)	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p
<i>Alteraciones cardiológicas</i>			
Presentes	39,79	37,38-42,20	0,026
Ausentes	35,99	33,63-38,34	
<i>Alteraciones digestivas</i>			
Presentes	39,73	36,76-42,70	0,16
Ausentes	37,03	34,97-39,09	
<i>Finalización del tratamiento</i>			
Si	38,39	36,23-40,55	0,92
No	38,59	34,51-42,68	
<i>Diagnóstico final</i>			
Infectado	35,66	32,81-38,54	0,019
Enfermo	39,65	37,23-41,33	

superior: 15,9% en Madrid¹¹, 12,8% en Ginebra¹² (los 2 con una representación predominante de pacientes bolivianos) o, con especial relevancia por tratarse de un estudio de base comunitaria, del 3% en la zona urbana de Barcelona¹³. Aún postulando una prevalencia baja de la infección, del 5%, ello representaría un déficit de más de 900 diagnósticos (unos 180 casos nuevos al año durante un período de 5 años), algo muy lejos del número descrito. Si la población boliviana siguiera acumulando > 90% de los casos, algo acorde con otros estudios europeos, entonces deberían existir unos 850 individuos infectados procedentes de Bolivia. Incluso aceptando que algunos pacientes pueden haberse dirigido a reconocidas unidades de medicina tropical de la ciudad de Barcelona, es evidente que existe un gran número de personas infectadas sin diagnosticar. Si ello se debe a factores culturales como el miedo a la estigmatización de la enfermedad, o a factores organizativos como a los horarios laborales poco coincidentes con los de atención sanitaria, sería materia de debate. No obstante, la equidad del sistema público en España y la accesibilidad a la serología tripanosómica por parte de los médicos de Atención Primaria hacen poco plausible la existencia de barreras al diagnóstico. Si otros

estudios confirmaran esta hipótesis, debería considerarse la posibilidad de un abordaje comunitario de la infección, y quizá su inclusión en el «Programa de Actividades Preventivas del Adulto en Atención Primaria» como algunos propugnan¹⁴.

En contraste con dicha baja incidencia, las pruebas complementarias realizadas mostraron una muy alta proporción de afectación orgánica, es decir, de «enfermos». Por lo que se refiere a las pruebas cardiológicas se registraron alteraciones en el 44,6% de los pacientes, confirmando las tasas obtenidas en un estudio anterior (49%)¹⁵. La proporción de individuos con alguna alteración digestiva fue asimismo alta (27,3%)¹⁶, pero explicable debido a la selección de los pacientes estudiados (solo se indicaban en caso de la presencia de sintomatología digestiva), al uso de técnicas muy sensibles y al origen boliviano de la mayoría de los pacientes; población principalmente infectada por el linaje filogenético IIc de *T. cruzi*, muy afín por el sistema digestivo¹⁷.

No obstante, y en su conjunto, esta alta proporción de enfermos podría deberse a que la casuística no deriva de un programa de cribado poblacional, ni de un estudio que pretende determinar la prevalencia de la enfermedad, sino de pacientes que en su mayoría acudieron a su médico de Atención Primaria por propia iniciativa¹⁸. Presumiblemente las personas enfermas consultarían más precozmente a los servicios sanitarios con motivo de la presencia de síntomas subjetivamente atribuidos a la enfermedad de Chagas.

El análisis de los factores de riesgo relacionados con presentar enfermedad de Chagas cardiológica o digestiva es poco determinante. El único factor de riesgo que incuestionablemente incrementa las posibilidades de estar enfermo es la edad al momento del diagnóstico, algo sobre lo que existe suficiente evidencia. La ausencia de relación con factores como el sexo (los varones enferman más y evolucionan peor)¹⁹, el origen rural (el Chagas es un endemia propia de zonas rurales) o la presencia de antecedentes familiares²⁰ o maternos²¹ puede reflejar el obvio sesgo cometido al estudiar una enfermedad endémica fuera de su entorno ecológico y social.

Tabla 7 Efectos secundarios del tratamiento con benznidazol (datos de 110 pacientes)

Efectos secundarios	
<i>Ausentes</i>	54 (49,1%)
<i>Presentes</i>	56 (50,9%)
Cefalea	9 (8,2)
Gastrointestinales	7 (6,4)
Dermatológicos ^a	38 (34,5%)
Neuropatía periférica	4 (3,6%)
Artritis	3 (2,7%)
Fiebre	1 (0,9%)
2 efectos secundarios	5 (4,5%)
3 efectos secundarios	1 (0,9%)

^a Un síndrome de Stevens-Johnson muy grave.

Por lo que se refiere a las alteraciones en el ECG, la presencia de bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior o ambos estaban presentes en orden decreciente en 31 de los 55 ECG anormales. Estos bloqueos de rama, así como la disfunción diastólica en la ECC se describen típicamente en los estadios iniciales de la miocardiopatía chagásica, y pueden constituir una de las indicaciones principales de tratamiento^{22,23}. La clasificación derivada del «Consenso Brasileño Modificado de cardiopatía chagásica» puede ser de utilidad en tanto que permite comparar series de enfermos y monitorizar su evolución. No obstante, es de destacar que fueron clasificados como en estadio cardiológico «0» un total de 6 pacientes «enfermos» con ECG normal, pero ECC alterada. Esto se explica porque originalmente para los autores del «Consenso Brasileño», existían dudas de que ante un ECG normal las eventuales alteraciones ecocardiográficas pudieran atribuirse a la enfermedad de Chagas. El posterior reconocimiento de la disfunción diastólica y la hiperproducción secundaria de factor natriurético como uno de los indicadores precoces de daño miocárdico conllevaron su revisión²⁴. Por lo tanto, la utilidad del «Consenso Brasileño» en entornos como el nuestro donde se recomienda el ECG y la ECC como pruebas indicadas en el estudio inicial de pacientes con serología positiva tiene sus limitaciones. Algunos autores propugnan su sustitución por los criterios del reciente «Consenso Internacional de Buenos Aires» (2010; OPS/WHO), más simple y categórico²⁵.

La proporción de pacientes que finalizan el tratamiento, que presentan efectos secundarios, y que deben interrumpirlo debido a que estos son similares a los obtenidos en otros estudios y ofrecen una idea sobre la escasa tolerabilidad del benznidazol, fármaco que por otra parte, podría alcanzar una tasa de curación del 15-20% en el mejor de los casos^{26,27}. Cabe dentro de lo posible, que la medicación presente un peor perfil de efectos secundarios en las mujeres y en los pacientes ancianos²⁸. En nuestra serie no hay pacientes de más de 60 años, con lo que los resultados podrían reflejar dicha tendencia negativa entre las mujeres.

A día de hoy podría aún hablarse del Chagas como una enfermedad «huérfana» de tratamiento, y prueba de ello es la constatación de la evolución de infectado a enfermo en 4 casos, lo que representaría una tasa próxima al 1-2% anual considerado el propio de la evolución natural de la enfermedad. A la espera de los resultados del estudio BENEFIT (cuyo objetivo es dilucidar con mayor exactitud el papel del benznidazol en la terapéutica antitripanosomal)²⁹ hay esperanzas fundadas de poder disponer en un futuro próximo de mejores tratamientos basados en diversas familias de nuevos fármacos, especialmente los antifúngicos inhibidores de la síntesis de ergosterol^{30,31}.

Entre las limitaciones de nuestro estudio conviene destacar que los resultados en cuanto a la presencia de alteraciones esofágicas se han basado en el empleo de la manometría de alta resolución. Las ventajas del uso de una prueba complementaria de tan alta sensibilidad en la enfermedad de Chagas aún están por determinar, y podría haber sesgado los resultados al alza, aunque existen estudios coincidentes con una frecuencia de alteraciones esofágicas similares³² e incluso superiores³³. El diseño de un estudio comparando los resultados obtenidos con los de una cohorte de pacientes inmigrantes latinoamericanos no-infectados

con *T. cruzi* es una de las directrices a las que apunta el presente estudio. Hasta entonces los resultados deben ser tomados con cautela.

Es razonable pensar que el estudio sea representativo de los pacientes «enfermos» de Chagas en la zona metropolitana norte de Barcelona, pero es dudoso que represente a la población «infectada» en su conjunto teniendo en cuenta la diferencia entre el número de casos descrito y el estimado.

En conclusión, en la zona metropolitana norte de Barcelona el número de pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* es muy inferior al número total esperable de pacientes infectados. Posiblemente exista un número elevado de inmigrantes procedentes de zonas endémicas en la fase crónica asintomática de la infección que desconoce su estado. Se debería fomentar el conocimiento de la infección/enfermedad de Chagas tanto entre la población de riesgo como entre los profesionales sanitarios, así como valorar la inclusión de cribado de la población inmigrante procedente de zonas endémicas en las recomendaciones del «Programa de Actividades Preventivas del Paciente Adulto».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Componentes del Grupo Metropolitano de estudio del Chagas

- Xavier de Balanzó: Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de Mataró, Mataró, España.
- Gemma Falguera: Coordinadora PASSIR Vallès, Gerència Territorial Metropolitana Nord (ICS), Sabadell, España.
- Gema Fernández-Rivas: Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.
- Cèlia Guardà: Laboratorio del ICS - Barcelonès Nord i Vallès Oriental, Badalona, Barcelona, España.
- Lourdes Mateu: Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.
- M. Lluïsa Pedro-Botet: Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

Bibliografía

1. Maguire JH. Chagas' disease. Can we stop deaths? *N Engl J Med*. 2006;335:760-1.
2. Aguilar-García J, Domínguez-Pérez AD, Nacarino-Mejías Y, Iribarren-Marín MA. Enfermedad de Chagas. *Rev Clin Esp*. 2010;210:e25-7.
3. Rassi Jr A, Rassi A, Marín-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388-402.
4. Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:230-5.
5. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115:22-7.
6. Roure S, Pedro-Botet ML, Valerio L, Sabrià M, Sopena N, Roca C. Guía clínica per a la infecció/malaltia de Chagas [consultado 18 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.camfic.cat/CAMFIC/>

- Seccions/GrupsTreball/Docs/Cocoopis/CORR-CHAGASweb_23abril_07.pdf
7. IDESCAT. Banco de datos de municipios y comarcas. Padrón municipal de habitantes 2010 [consultado 18 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.idescat.cat/territ/basicterrTC-5&V0-NC&V1-NC&V3-863&V4-435&ALLINFO-TRUE&PARENT-1&CTX-B&lang-es>
 8. Generalitat de Catalunya. Programa de cribatge i diagnòstic de la malaltia de Chagas en dones embarassades llatinoamericanes i en els seus nadons, 2010 [consultado 18 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2384/protchagas2010.pdf>
 9. WHO. WHO Consultation on International Biological Reference preparations for Chagas diagnostic tests [consultado 19 Ene 2012]. Disponible en: http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials/WHO_Report_1st_Chagas_BRP_consultation_7-2007_final.pdf
 10. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso brasileiro em doença de chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38 Suppl 3:57-29.
 11. Navarro M, Pérez-Ayala A, Guionnet A, Pérez-Molina J, Navaza B, Estévez L, et al. Targeted screening and health education for Chagas disease tailored risk immigrants in Spain, 2007 to 2010. Euro Surveill. 2011;16:19973.
 12. Jackson Y, Gétaz L, Wolf H, Holst M, Mauris A, Tardin A, et al. Prevalence, Clinical staging and risk for Blood-Borne transmission of Chagas disease among Latin American immigrants in Geneva, Switzerland. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4:e592.
 13. Roca C, Pinazo MJ, López-Chejade P, Bayó J, Posada E, López-Solana J, et al. Chagas disease among the Latin American adult population attending in a primary care center in Barcelona, Spain. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e1135.
 14. Pérez de Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, López-Vélez R. Chagasic cardiomyopathy in immigrants from Latin America to Spain. Emerg Infect Dis. 2009;15:607-8 [consultado 17 Ene 2012] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671409/?tool=pubmed>
 15. Valerio L, Roure S, Sabrià M, Balazó X, Vallès X, Seres L. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Latin American immigrants with newly diagnosed Chagas disease 2005-2009, Barcelona, Spain. Euro Surveill 2011 [consultado 12 Ene 2012];16:pii=19971. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19971>
 16. Pinazo MJ, Calhaz E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la afectación digestiva en la fase crónica de la enfermedad de Chagas en países no endémicos. Gastroenterol Hepatol. 2010;33:191-200 [consultado 14 Mar 2012] Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/revistas/gastroenterologia-hepatologia-14/diagnosis-management-and-treatment-of-chronic-chagas>
 17. Llewellyn MS, Lewis MD, Acosta N, Yeo M, Carrasco HJ, Segovia M, et al. Trypanosoma cruzi IIc: phylogenetic and phylogeographic insights from sequence and microsatellite analysis and potential impact on emergent Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:e510 [consultado 19 Ene 2012] Disponible en: <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001363#pntd.0001363-Westenberger2>
 18. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gallego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade O, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). Acta Trop. 2009;111:51-5.
 19. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzman S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitemia detected by polymerase chain reaction. Heart. 2003;89:1186-90.
 20. Black CL, Ocalha-Mayorga S, Riner DK, Costales JA, Lascano MS, Arcos-Terán L, et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in rural Ecuador and clustering of seropositivity within households. Am J Trop Med Hyg. 2009;81:1035-40.
 21. Silva-Grecco RL, Balarín MA, Correia D, Prata A, Rodrigues Jr V. Familial analysis of seropositivity to *Trypanosoma cruzi* and of clinical forms of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg. 2010;82:45-8.
 22. Marín-Neto JA, Almeida-Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel C. Forma indeterminada da doença de Chagas. Proposta de novos critérios de diagnóstico e perspectivas para o tratamento precoce da cardiomiopatia. Arch Bras Cardiol. 2002;79:623-7.
 23. García-Álvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. PLoS Negl Trop Dis. 2010;219:e826.
 24. Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL, et al. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. Echocardiography. 2010;27:519-24.
 25. Mordini OD, Mitelman J, Núñez-Burgos F, Betoscar J, Giménez L. Grupo de Referentes Iberoamericanos en Enfermedad de Chagas. Clasificación Enfermedad de Chagas. Consenso Internacional Buenos Aires 2010 [consultado 17 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/7cvc/llave/c016/mordinio.pdf>
 26. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, et al. Long term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazol versus not treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med. 2006;144:724-34.
 27. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gallego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazol in treatment of Chagas in adults. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4894-9.
 28. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Álvarez MG, Petti M, Bertocchi G. Side effects of benznidazol as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7:157-63.
 29. Marín-Neto JA, Rassi Jr A, Avezum Jr A, Mattos AC, Rassi A, Morillo CA. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:119-24.
 30. Chen CK, Leung SS, Guilbert C, Jacobson MP, McKerrrow JH, Podust LM. Structural characterization of CYP51 from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei* bound to the antifungal drugs posaconazole and fluconazole. PLoS Negl Trop Dis. 2010;2:e561.
 31. Olivieri BP, Molina JT, de Castro SL, Pereira MC, Calvet CM, Urbina JA, et al. A comparative study of posaconazole and benznidazole in the prevention of heart damage and promotion of trypanocidal immune response in a murine model of Chagas disease. Int J Antimicrob Agents. 2010;36:79-83.
 32. Sánchez-Lermen R, de L, Dick E, Salas JA, Fontes CJ. Upper gastrointestinal symptoms and esophageal motility disorders in indeterminate Chagas disease patients. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40:197-203.
 33. Torres Aguilera M, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen F, Vázquez-Jiménez JG, de la Cruz-Patiño E, Grube-Pagola P. Esophageal motor disorders in asymptomatic subjects with *Trypanosoma cruzi* infection. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76:199-208.

Annex 2: Estudi de la motilitat esofàgica amb manometria d'alta resolució en pacients infectats per *Trypanosoma cruzi*

Publicació 5: Chagas disease in Europe: Esophageal motility disorders in infected immigrants in a non-endemic European area. *United European Gastroenterol J* 2014;2:A62. (Figura 18 i 19)

OPI93 CHAGAS DISEASE IN EUROPE: ESOPHAGEAL MOTILITY DISORDERS IN INFECTED IMMIGRANTS IN A NON-ENDEMIC EUROPEAN AREA

S. Roure^{1,2}, L. Valerio¹, X. Vallès¹, C. Julià³, M. Pedro-Botet², M. Garcia-Diaz⁴, J. Serra^{3,*}

¹North Metropolitan Internacional Health Unit, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, ²Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Department, ³Motility and Functional Gut Disorders Unit, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, ⁴Radiology Unit, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Spain

Contact E-mail Address: sroure.mn.ics@gencat.cat

INTRODUCTION: Immigration-related new diseases suppose a new and growing challenge for health care services in Europe. Following Latin American migration, Chagas disease has inevitably appeared in Europe and other countries where the parasite involved, *Trypanosoma cruzi*, is not vectorially-transmitted. Up to 30% of infected patients develop severe cardiologic or digestive disease. The typical esophageal involvement consists in an achalasia-like megaesophagus which is commonly diagnosed by barium x-ray examination. However, in the last years more sensitive tools to study esophageal motility disorders, like high resolution manometry, have been available. The main objective of this study was to determine the prevalence and characteristics of esophageal motility disorders in immigrants infected with *Trypanosoma cruzi*, studied with high resolution esophageal manometry (HRM).

AIMS & METHODS: A cross-sectional study was carried out from April 2010 to December 2013. All newly-diagnosed cases of chronic Chagas infection referring any upper digestive symptom underwent a protocolized clinical evaluation and complementary tests including barium x-ray examination and HRM. The protocol and interpretation of the HRM results was conducted according to the Chicago classification (*J Clin Gastroenterol* 2008).

RESULTS: We included 62 patients (47 women, 15 men; age range 26-63 yrs) most of whom were Bolivian natives (97%). The referred symptoms were dysphagia (43%), chest pain (40 %), heartburn (85 %), and regurgitation (56 %). Only 7 patients (11 %) had an alteration on barium examination, 6 patients had a slow transit with minor retention of contrast, and 1 had a small-moderate increase in calibre of the esophageal body. By contrast, 47 (76 %) of patients showed an alteration in esophageal manometry, mainly peristaltic dysfunction (30 %), hypotensive lower esophageal sphincter (32 %) or both (32%). Only one patient had esophageal aperistalsis, and none patient had the typical achalasia-like motility pattern. Dysphagia was the only symptom statistically related to presence the esophageal motility abnormalities ($p=0.021$) and regurgitation showed a trend ($p=0.082$). Likewise, esophageal motor abnormalities correlated with the presence of an alteration in electrocardiomyography ($p=0.05$). Furthermore, HRM abnormalities were observed as a unique pathological finding among 26 % of individuals.

CONCLUSION: Esophageal motor disorders in infected immigrants with Chagas disease in Europe are common, and are mainly characterized by a peristaltic dysfunction with hypocontractility. The typical achalasia-like megaesophagus is unusual in this specific group of infected patients.

These results suggest that HRM should be the gold-standard for the study of esophageal involvement in this group of patients.

Disclosure of Interest: None declared

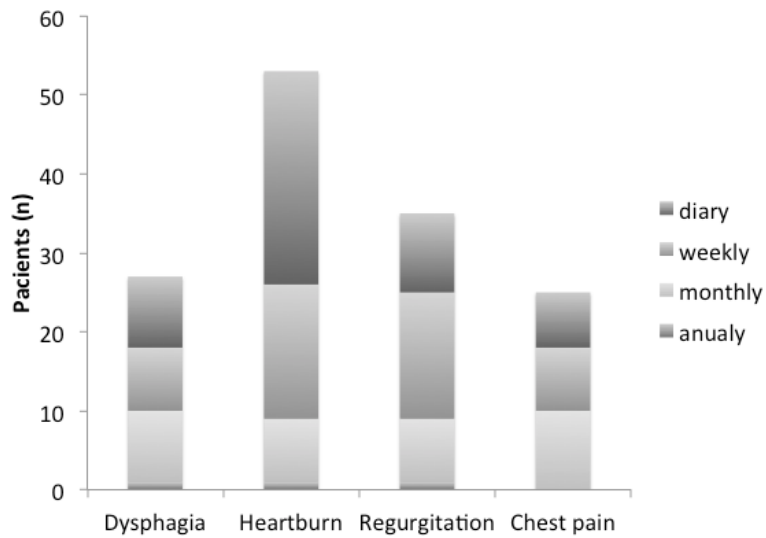


Figura 18: Síntomes esofàgics referits per els pacients amb Malaltia de Chagas. Els símptomes eren presents diverses vegades per setmana en 2/3 dels pacients.

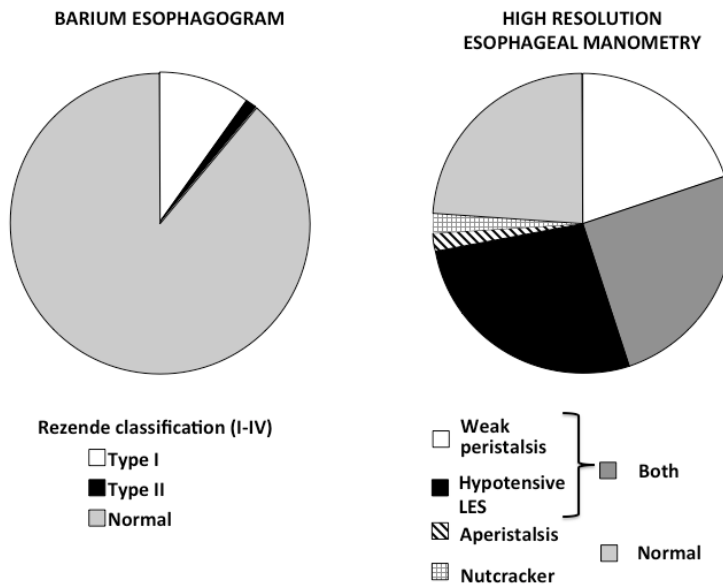


Figura 19: Resultats de l'esofagograma i la HRM en immigrants infectats amb *T. cruzi*. Només un 11% presentaven alteracions a l'esofagograma, mentre que un 76% presentaven alteracions a la HRM.

Annex 3: Publicacions i treballs en relació a la temàtica de la tesi doctoral

Articles, capítols de llibre de la doctoranda referits a la temàtica de la tesi doctoral

Publicacions:

23 Publicacions **Impact Factor: 84,61**

1. Has the economic crisis led to a new risk profile for international travelers?
S Roure, O Pérez-Quílez, X Vallès, O Martínez-Cuevas, M Sabrià, L Valerio,
Revista Clínica Española 07/2015; DOI:10.1016/j.rce.2015.06.006. 1,06.
2. Article: Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by
Aedes albopictus (2009–2013, Catalonia, Spain) Lluís Valerio, Sílvia Roure,
Gema Fernández-Rivas, Angel-Luis Ballesteros, Jessica Ruiz, Nemesio
Moreno, Cristina Bocanegra, Miquel Sabrià, Olga Pérez-Quílez, Fernando
de Ory, Israel Molina Travel Medicine and Infectious Disease 06/2015;
DOI:10.1016/j.tmaid.2015.06.008. 1,67 Impact Factor.
3. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic
country, Fernando Salvador, Adrián Sánchez-Montalvá, Lluís Valerio, Núria
Serre, Sílvia Roure, Begoña Treviño, Diana Pou, Elena Sulleiro, Cristina
Bocanegra, Israel Molina Clinical Microbiology and Infection 06/2015;
DOI:10.1016/j.cmi.2015.05.033. 5,77 Impact Factor.
4. Conference Paper: Chagas disease in Europe: Esophageal motility disorders
in infected immigrants in a non-endemic european area Sílvia Roure, Lluís

- Valerio, Xavier Vallès, Conxa Julià, M.Immaculada Garcia-Diaz, M.Luisa Pedro-Botet, Jordi Serra. UEG Week 2014; 10/2014.
5. Conference paper: Arteterapia y enfermedad de Chagas. Roure S, Valerio L, Pérez-Quílez O, Martínez-Cuevas O, Martínez Tamborero M. VI Jornades Catalanes de Salut Internacional i Medicina Tropical. 2013.
 6. When information does not translate into knowledge. Ebola and hemorrhagic fevers among primary care physicians and nurses Lluís Valerio, Olga Pérez-Quílez, Sílvia Roure, Elisabeth Fructuoso, Itziar Amilibia, Nemesio Moreno, Lydia Sañudo, Cristina Bocanegra, Octavi Martínez-Cuevas *Open Journal of Preventive Medicine* 03/2015; 5(3). DOI:10.4236/ojpm.2015.53014.
 7. Necrotizing and sarcoidal granulomas in the skin and synovial membrane, associated with common variable immunodeficiency A. Plana Pla, J. Bassas-Vila, S. Roure, C. Ferrándiz. *Clinical and Experimental Dermatology* 12/2014; 40(4). DOI:10.1111/ced.12543. 1,09 Impact Factor.
 8. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease Israel Molina, Jordi Gómez i Prat, Fernando Salvador, Begoña Treviño, Elena Sulleiro, Núria Serre, Diana Pou, Sílvia Roure, Juan Cabezos, Lluís Valerio, Albert Blanco-Grau, Adrián Sánchez-Montalvá, Xavier Vidal, Albert Pahissa *New England Journal of Medicine* 05/2014; 370(20):1899-908. DOI:10.1056/NEJMo1313122. 55,87 Impact Factor.
 9. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study Nieves Sopena, Eva Heras, Irma Casas, Jordi Bechini, Ignasi Guasch, Maria Luisa Pedro-Botet, Silvia Roure, Miquel Sabrià *American journal of infection control* 11/2013; 42(1). DOI:10.1016/j.ajic.2013.06.021. 2.21 Impact Factor.
 10. Strongyloides stercoralis, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003-2012. Lluís Valerio, Sílvia Roure, Gemma Fernández-

- Rivas, Luca Basile, Octavio Martínez-Cuevas, Angel-Luis Ballesteros, Xavier Ramos, Miquel Sabrià Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 06/2013; 107(8). DOI:10.1093/trstmh/trto53. 1,84 Impact Factor.
11. Paludismo importado en inmigrante viajero: a propósito de un caso. Isabel Buezo Reina, Miriam Gaspà Carrera, Sílvia Roure Díez FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria 12/2012; 19(10):631. DOI:10.1016/S1134-2072(12)70496-6.
 12. A clinical and epidemiological study of the Trypanosoma cruzi infected population in the north metropolitan area of Barcelona. L Valerio-Sallent, S Roure, L Basile, L A Ballesteros, M Sabrià, C Rodrigo Revista Clínica Española 05/2012; 212(7):329-36. DOI:10.1016/j.rce.2012.03.017. 1,06 Impact Factor.
 13. Caracterización epidemiológica y factores de riesgo asociados a la peregrinación religiosa a Arabia Saudí. Resultados de una cohorte prospectiva 2008-2009. Lluís Valerio, Yolanda Arranz, Begoña Hurtado, Sílvia Roure, Maria Dolors Reina, Octavio Martínez-Cuevas, Miquel Sabrià Gaceta Sanitaria 05/2012; DOI:10.1016/j.gaceta.2011.09.011. 1,19 Impact Factor.
 14. Artritis reactiva por Blastocystis hominis. Beatriz Tejera, Dolors Grados, Melania Martinez-Morillo, Silvia Roure Reumatología Clínica 01/2012; 8(1). DOI:10.1016/j.reuma.2011.07.008.
 15. [Epidemiology and risk factors associated with religious pilgrimage to Saudi Arabia. Results of a prospective cohort 2008-2009] Lluís Valerio, Yolanda Arranz, Begoña Hurtado, Sílvia Roure, Maria Dolors Reina, Octavio Martínez-Cuevas, Miquel Sabrià Gaceta Sanitaria 11/2011; 26(3):251-5. 1,19 Impact Factor.

16. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Latin American migrants with newly diagnosed Chagas disease 2005-2009, Barcelona, Spain L Valerio, S Roure, M Sabria, X Balanzo, X Valles, L Seres Eurosurveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 09/2011; 16(38). 5,72 Impact Factor.
17. Epidemiologic and Biogeographic Analysis of 542 VFR Traveling Children in Catalonia (Spain). A Rising New Population With Specific Needs Lluís Valerio, Sílvia Roure, Miquel Sabrià, Xavier de Balanzó, Nemesio Moreno, Octavio Martinez-Cuevas, Carme Peguero. Journal of Travel Medicine 09/2011; 18(5):304-9. DOI:10.1111/j.1708-8305.2011.00530.x. 1,58 Impact Factor.
18. Technical Report: CAMFiC. Guia de Atención Primaria al paciente inmigrante (2ª ed) Lluís Valerio, Maria Badenas, Clara Massagué, Clara Carrasco, Lluís Solsona, Carme Roca, Blanca de Gispert, Jordi Fernández, Sílvia Roure, Rou Sánchez, Alexis Tena.
19. Enfermedades infecciosas importadas asociadas a los desplazamientos internacionales de inmigrantes adultos en visita a familiares y amigos Lluís Valerio, Sílvia Roure, Ana Rubiales, M. Dolors Tenas, Gema Fernández-Rivas, Octavi Martínez-Cuevas, Nemesio Moreno Gaceta Sanitaria 12/2009; 23:86-89. DOI:10.1016/j.gaceta.2009.09.006. 1,19 Impact Factor.
20. Conference Paper: Prospective Study of Hospital-Acquired Pneumonia (HAP) in General Hospitalization Wards Maria Lluisa Pedro-Botet, Miquel Sabri, Nieves Sopena, Silvia Roure, Eva Heras, Ignaci Guasch, Irma Casas, Jordi Bechini Infectious Diseases Society of America 2008 Annual Meeting; 10/2008.
21. [Hepatocellular carcinoma with soft tissue tumour as initial symptom: a case report]. Sílvia Roure Díez, Salvador Martí Ripoll, Gisela Solsona

- Tomas, Anna Moltó Revilla Medicina Clínica 04/2008; 130(11):439. 1,42 Impact Factor.
22. Severe Legionnaires' disease successfully treated with levofloxacin and azithromycin M L Pedro-Botet, A García-Cruz, C Tural, L Mateu, N Sopena, S Roure, C Rey-Joly, M Sabria Journal of chemotherapy (Florence, Italy) 11/2006; 18(5):559-61. DOI:10.1179/joc.2006.18.5.559. 1,60 Impact Factor.
23. El dengue. Lluís Valerio, M. Dolors Tenas. Sílvia Roure.

Capítols de llibre

- Concurs de Casos Clínics per a Residents de VIH 2006. Cas: Neuralgia del trigèmino, asctis y edemas en paciente infectado por el VIH. Sección Infecciones oportunistas y tumores. **Roure S**, Sancho E, Sopena N, Romeu J.
- Capítol libro Malalties Infeccioses importades. Manual d'Urgències: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol 2011. Dipòsit legal: B-25.710-2011. d'ISBN pel "Manual d'Urgències": 978-84-694-483-3
- Guia d'atenció primària al pacient immigrant. Segona edició. Abril 2011. **Coordinació de l'edició** : Lluís Valerio. **Autors**: Maria Badenes, Anna Aguilar, Clara Massagué, Clara Carrasco, Blanca de Gispert, Jordi Fernández, Carme Roca, **Sílvia Roure**, Rou Sànchez, Lluís Solsona i Alexis Tena. Grup de Treball en Cooperació i Salut Internacional (COCOOPSI). Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. © Grup COCOOPSI de CAMFiC. ISSN: 2 0 1 3 - 0 4 2 2

Agraïments

Un dia, ja fa uns quants anys, vaig prendre la decisió que el meu camí aniria cap a la Salut Internacional, en aquella època l'especialitat era més coneguda com a Medicina Tropical. El meu ideal d'heroïna romàntica s'imaginava treballant en un campament de refugiats a la sabana africana. La vida però em reservava altres plans, i finalment el destí va decidir que exercís la medicina en un lloc menys exòtic. Aviat vaig aprendre allò que deia en John Lennon sobre que la vida és allò que et va succeint mentre tu et capfiques a fer uns altres plans.

Una de les motivacions principals que em va portar a dedicar-me a la Salut Internacional va ser poder treballar en allò que més m'agradava. Des de petita vaig poder apreciar la diferència que separa a aquells que els hi agrada la seva feina (el meu pare va ser un exemple) i als que no, i jo volia ser dels primers.

Confessaré que des del moment que vaig prendre aquella decisió fins al dia d'avui no ha sigut un camí de roses. Desafortunadament avui en dia la vocació tira, però altres forces externes tiben cap l'extrem contrari. Per sort, creure en el que faig m'ha mantingut on sóc i m'ha permès disfrutar d'aquesta feina que m'agrada i omple a la vegada, en aquest aspecte sóc una privilegiada.

Pel camí he d'agrair haver-me creuat amb companys com l'Olga Pérez, l'Octavi Martínez, la Montse Martínez, la Carme Peguero, la Flori, l'Adela, la Nieves, la Lourdes, la Valentina, en Xavi Vallès, companys i amics, que fan que el dia a dia sigui més agradable i aporten a la feina un plus impagable.

Als meus directors de tesi, M. Lluïsa Pedro-Botet i a en Jordi Serra pel seu suport.

El meu agraïment en especial al Lluís Valerio, que em va brindar la oportunitat de treballar en aquest camp, gràcies per la confiança i per ser-hi sempre.

Al Miquel Sabrià, qui sempre ha confiat amb la Salut Internacional, i un dia em va aconsellar: treballa amb el que et diverteixi, i això faig.

Als pacients de qui he après tantes coses, i no només mèdiques.

A en Xavier Ferrer, perquè els meus èxits sempre seran els seus.

Als meus pares i germana, i a l'Albert, a qui agraeixo haver tingut sempre al meu costat,

A l'Ishar, t'estimo.



Néstor Favre-Mossier ♦ Olvidados, ♦ Oli sobre tela, 80 x 100 cm. 2008