

Carta al Director

Gemma Jiménez-Guerra¹
Consuelo Miranda-Casas¹
José María Navarro-Mari¹
José Gutiérrez-Fernández^{1,2}

Diagnóstico de paludismo en un hospital regional con asistencia a inmigrantes y viajeros

¹Área de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria. Granada.
²Área de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Sr. Editor: el paludismo es una de las enfermedades parasitarias de mayor importancia en nuestro medio por su gravedad clínica. Su forma importada es la que principalmente diagnosticamos¹. Es sobre todo la inmigración irregular la que ha hecho que sea una enfermedad reemergente en España, ya sea por la presencia de enfermedad compatible a su llegada, o por la reinfección, a causa de quimioprofilaxis incorrecta, tras la visita a su país de origen. Otra consecuencia del mal cumplimiento de la profilaxis es el aumento de las resistencias farmacológicas². En este trabajo se describen los diagnósticos de paludismo realizados en el laboratorio del Hospital Virgen de las Nieves de Granada durante un periodo de ocho años. Se realizó un estudio retrospectivo de los informes positivos, emitidos entre enero de 2006 y diciembre de 2013, en sujetos con sospecha de paludismo. Se incluyeron además los datos relativos al país probable de la adquisición, tratamiento realizado y necesidad de ingreso en UCI o de transfusión de hemáties. El estudio parasitológico incluyó: 1) Visualización de 4 frotis de sangre con tinción panóptica; y 2) Estudio de antígenos de *Plasmodium* (específico para *Plasmodium falciparum* y común a las especies de plasmodio) mediante inmunocromatografía (ICT). Hasta diciembre de 2012 se usó la prueba Binax NOW Malaria (que detecta HRP-2 y aldolasa) y posteriormente Onsite Pf/pan Ag Rapid (que detecta de HRP-2 y pan-LDH). En caso de positividad de estas sin correspondencia con la visualización se estudió el ADN de especie mediante PCR múltiple en el Centro Nacional de Microbiología. Los resultados se reflejan en la tabla 1. Se realizaron 130 estudios de pacientes diferentes, de los que en 19 (14,6%) resultaron positivos la antigenemia y/o la visualización, y estos procedieron de 14 adultos (12 hombres y 2 mujeres) y 5 niños (2 niños y 3 niñas). La distribución anual fue: en el año 2006, 1 (5,2%); en el 2010, 3 (15,7%); en el 2011, 4 (21,1%); en el 2012, 8 (42,1%) y en el 2013, 3 (15,7%). La observación microscópica fue positiva en 17 (89,5%) pacientes, correspondiendo 14 (73,7%) a *P. falciparum*, sólo o acompañado de otra especie. La determinación antigénica fue positiva en 18 (94,7%) pacientes. El estudio de ADN por PCR fue necesario en 13 (68,4%) casos, siendo positiva en 10 (76,9%), negativa en 2 (15,4%) y en el caso número 5 no se hizo. En un caso hubo infección mixta por *P. falciparum* y *P. ovale*, y el antígeno panmalarial no fue visible. Esto se puede deber a la menor sensibilidad para la detección de aldolasa de especies diferentes a *P. falciparum*, por la menor afinidad por los anticuerpos³. Se detectó ADN parasitario de *P. ovale*, y procedió de Senegal. Este hecho concuerda con la mayor presencia de *P. ovale* en África tropical. Doce (63,2%) pacientes necesitaron ser hospitalizados, incluyendo los 5 pediátricos (2 en UCI). Hubo transfusión de hemáties en 3 (15,7%), todos pediátricos. En 10 (52,6%) pacientes el tratamiento fue con atovacuona – proguanil. Los principales países de adquisición fueron Senegal (con 8 casos) y Guinea Ecuatorial (con 5), y esto concuerda parcialmente con estudios que indican que la mayoría de los casos importados provienen de Guinea Ecuatorial. En los casos en los que nos consta el país de adquisición, el paciente procedía de África, donde se adquiere más del 85% de la malaria clínica mundial⁴, implicándose en todos estos casos *P. falciparum* (a excepción de un caso por *P. ovale*) principal agente productor de malaria en viajeros y en el África Subsahariana. En los 3 casos en los que se desconoce el país de adquisición, la especie implicada es también *P. falciparum*. Hay estudios que demuestran que, en viajeros retornados, la pan-LDH tiene una mayor sensibilidad que la aldolasa en la detección de la infección por especies diferentes a *P. falciparum*; y que para *P. falciparum* la detección de HRP-2 es superior a la LDH^{5,6}. En este tipo de pacientes, la ICT produce pocos falsos positivos (por factor reumatoide, hepatitis C, esquistosomiasis, dengue, tripanosomiasis o leishmaniasis⁷). Así el caso nº 12 podría corresponder a este fenómeno al ser un paciente con VIH y toxoplasmosis. Otra causa de antigenemia aislada puede ser por un lento aclaramiento tras el tratamiento⁸, lo cual puede haber ocurrido en el paciente nº 13. Los falsos negativos en la ICT se pueden deber a una parasitemia baja o excesivamente alta, sobretudo en la no detección de HRP-2³. Se estima que existen unos 200 equipos diferentes de ICT que han sido evaluados^{4,5}. Estos suponen una buena opción para el diagnóstico en las zonas no endémicas, ya que se puede tener menor en-

parum, sólo o acompañado de otra especie. La determinación antigénica fue positiva en 18 (94,7%) pacientes. El estudio de ADN por PCR fue necesario en 13 (68,4%) casos, siendo positiva en 10 (76,9%), negativa en 2 (15,4%) y en el caso número 5 no se hizo. En un caso hubo infección mixta por *P. falciparum* y *P. ovale*, y el antígeno panmalarial no fue visible. Esto se puede deber a la menor sensibilidad para la detección de aldolasa de especies diferentes a *P. falciparum*, por la menor afinidad por los anticuerpos³. Se detectó ADN parasitario de *P. ovale*, y procedió de Senegal. Este hecho concuerda con la mayor presencia de *P. ovale* en África tropical. Doce (63,2%) pacientes necesitaron ser hospitalizados, incluyendo los 5 pediátricos (2 en UCI). Hubo transfusión de hemáties en 3 (15,7%), todos pediátricos. En 10 (52,6%) pacientes el tratamiento fue con atovacuona – proguanil. Los principales países de adquisición fueron Senegal (con 8 casos) y Guinea Ecuatorial (con 5), y esto concuerda parcialmente con estudios que indican que la mayoría de los casos importados provienen de Guinea Ecuatorial. En los casos en los que nos consta el país de adquisición, el paciente procedía de África, donde se adquiere más del 85% de la malaria clínica mundial⁴, implicándose en todos estos casos *P. falciparum* (a excepción de un caso por *P. ovale*) principal agente productor de malaria en viajeros y en el África Subsahariana. En los 3 casos en los que se desconoce el país de adquisición, la especie implicada es también *P. falciparum*. Hay estudios que demuestran que, en viajeros retornados, la pan-LDH tiene una mayor sensibilidad que la aldolasa en la detección de la infección por especies diferentes a *P. falciparum*; y que para *P. falciparum* la detección de HRP-2 es superior a la LDH^{5,6}. En este tipo de pacientes, la ICT produce pocos falsos positivos (por factor reumatoide, hepatitis C, esquistosomiasis, dengue, tripanosomiasis o leishmaniasis⁷). Así el caso nº 12 podría corresponder a este fenómeno al ser un paciente con VIH y toxoplasmosis. Otra causa de antigenemia aislada puede ser por un lento aclaramiento tras el tratamiento⁸, lo cual puede haber ocurrido en el paciente nº 13. Los falsos negativos en la ICT se pueden deber a una parasitemia baja o excesivamente alta, sobretudo en la no detección de HRP-2³. Se estima que existen unos 200 equipos diferentes de ICT que han sido evaluados^{4,5}. Estos suponen una buena opción para el diagnóstico en las zonas no endémicas, ya que se puede tener menor en-

Correspondencia:
José Gutiérrez Fernández
Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. s/n
Avenida de las Fuerzas Armadas 12
18012 Granada
E-mail: josegf@ugr.es

Tabla 1 Resultados obtenidos en las muestras con pruebas positivas para *Plasmodium*.

Muestra	Antigenemia	PCR	Visualización	Tratamiento	Ingreso	Transfusión	Origen
1	Negativa	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Mefloquina	Hospitalario	Sí	Guinea Ecuatorial
2	<i>Plasmodium</i> spp.	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Atovacuona - Proguanil	Hospitalario	No	Senegal
3	<i>P. falciparum</i>	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Atovacuona - Proguanil	Hospitalario	No	Senegal
4	<i>P. falciparum</i>	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Atovacuona - Proguanil	Hospitalario	No	Senegal
5	<i>P. falciparum</i>	No realizada	<i>P. falciparum</i> + <i>Plasmodium</i> spp.	Atovacuona - Proguanil	No ingresado	No	Senegal
6	<i>P. falciparum</i>	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Atovacuona - Proguanil	No ingresado	No	Desconocido
7	<i>P. falciparum</i>	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Atovacuona - Proguanil	Hospitalario	No	Mali
8	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium</i> spp.	Atovacuona - Proguanil	UCI	Sí	Senegal
9	<i>P. falciparum</i> + <i>Plasmodium</i> spp.	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	Atovacuona - Proguanil	No ingresado	No	Nigeria
10	<i>P. falciparum</i> + <i>Plasmodium</i> spp.	<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium</i> spp.	Información no disponible	Información no disponible	No	Desconocido
11	<i>Plasmodium</i> spp.	<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium</i> spp.	Atovacuona - Proguanil	Hospitalario	Sí	Guinea Ecuatorial
12	<i>Plasmodium</i> spp.	Negativa	Negativa	Otras causas	Hospitalario	No	Guinea Ecuatorial
13	<i>P. falciparum</i>	Negativa	Negativa	Atovacuona - Proguanil	No ingresado	No	Guinea Ecuatorial
14	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	Atovacuona - Proguanil	Hospitalario	No	Senegal
15	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i> + <i>Plasmodium</i> spp.	Primaquina	Hospitalario	No	Senegal
16	<i>P. falciparum</i> + <i>Plasmodium</i> spp.	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	Artesunato - Dihidrartermisina - Clindamicina	UCI	No	Guinea Ecuatorial
17	<i>P. falciparum</i>	No necesaria	<i>P. falciparum</i>	Cloxaciclina Quinina	Hospitalario	No	Ghana
18	<i>Plasmodium</i> spp.	<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium</i> spp.	Información no disponible	Información no disponible	No	Desconocido
19	<i>P. falciparum</i> + <i>Plasmodium</i> spp.	<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium</i> spp.	Quinina - Eurartemisina	UCI	No	Senegal

trenamiento para la detección por microscopía. Esta se debe seguir realizando porque permite la diferenciación de especies, la confirmación de la ICT positiva e informa de la carga parasitaria. El estudio de ADN, por su complejidad, se usa en las discrepancias entre los resultados de antigenemia y visualización⁹. De este modo, se hizo una utilización, a nuestro entender correcta, de la PCR en nuestro entorno. En conclusión, la ICT se ha mostrado útil para el estudio del paludismo en nuestro medio, y se debe asociar a la visualización de los frotis sanguíneos.

BIBLIOGRAFÍA

- Machín I, Martín A. Paludismo en países no endémicos. Revisión de la situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:270-2.
- Malaria, 1982-1997. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:265-70.
- Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:408-15.
- WHO. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 2 (2009). Geneva: World Health Organization; 2009.
- Unicef. Malaria diagnosis: a guide for selecting rapid diagnostic test kits: Unicef; 2007. 7 p.
- Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005;142:836-46.
- Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in endemic settings. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:399-407.
- Murray CK, Gasser RA, Jr., Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:97-110.

9. Khairnar K, Martin D, Lau R, Ralevski F, Pillai DR. Multiplex real-time quantitative PCR, microscopy and rapid diagnostic immunochromatographic tests for the detection of *Plasmodium* spp: performance, limit of detection analysis and quality assurance. *Malar J* 2009;8:284.