



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: ROJO MARCOS, GERARDO

D.N.I./PASAPORTE: ****5760N

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BILOGÍA DE SISTEMAS

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 17/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **CONSUELO GIMENEZ PARDO // LOURDES LLEDO G ARCIA; JOSE SANZ MORENO**.

Sobre el siguiente tema: *ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

EL PRESIDENTE

Manuel Rodríguez Zapate

EL SECRETARIO

Alcalá de Henares, 17 de Junio de 2019

EL VOCAL

Fdo.: ~~GABRIEL DE ARRIBA DE LA FUENTE~~
JOSE MIGUEL RUBIO MUÑOZ

Fdo.: MIGUEL DE GORGOLAS HERNANDEZ-MORA

Fdo.:

Con fecha 24 de junio de 2019, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: ROJO MARCOS, GERARDO

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Preside el Tribunal D. Manuel Rodríguez Zapata.

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **ROJO MARCOS, GERARDO**, el día 17 de junio de 2019, titulada, *ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.


Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 24 de junio de 2019
 EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
 F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: ROJO MARCOS, GERARDO
 Secretario del Tribunal: MIGUEL DE GORGOLAS HERNANDEZ-M ORA
 Directores de Tesis: CONSUELO GIMENEZ PARDO // LOURDES LLEDO GARCIA// JOSE SANZ MORENO

Código Seguro De Verificación:	ME0pqEfDYmNGUmQbJApcyA==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/06/2019 09:09:42	
Observaciones		Página	10/14	
Uri De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/ME0pqEfDYmNGUmQbJApcyA==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Universidad
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS** presentada por D. **GERARDO ROJO MARCOS**, bajo la dirección de la Dra. Dña. Consuelo Giménez Pardo, del Dr. D. José Sanz Moreno y de la Dra. Dña. Lourdes Lledó García, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 20 de marzo de 2019.

Pedro de la Villa Polo



Fdo.: Pedro de la Villa Polo

Dr. D. José Sanz Moreno

INFORMA que la Tesis Doctoral de la que es Director, titulada **ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS** presentada por D. **GERARDO ROJO MARCOS**, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 22 de Marzo de 2019.



Fdo: José Sanz Moreno

Dra. Dña Lourdes Lledó García

INFORMA que la Tesis Doctoral de la que es Directora, titulada **ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS** presentada por **D. GERARDO ROJO MARCOS**, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 22 de Marzo de 2019.

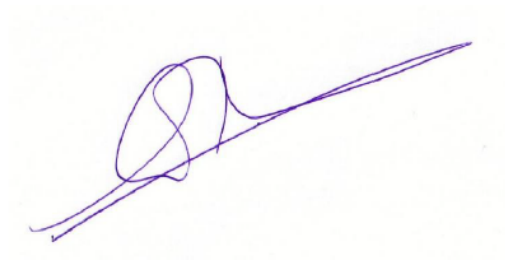
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lourdes Lledó García', with a long horizontal stroke extending to the left.

Fdo: Lourdes Lledó García

Dra. Dña. Consuelo Giménez Pardo

INFORMA que la Tesis Doctoral de la que es Directora, titulada **ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS** presentada por **D. GERARDO ROJO MARCOS**, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 22 de Marzo de 2019.

A handwritten signature in purple ink, consisting of a stylized, cursive 'C' followed by a long horizontal stroke.

Fdo: Consuelo Giménez Pardo

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

TESIS DOCTORAL



**ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO
POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS**

GERARDO ROJO MARCOS

Alcalá de Henares, 2019

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Departamento de Biomedicina

y

Biología



ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO DE PALUDISMO IMPORTADO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN PACIENTES AFRICANOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS

Memoria que presenta para optar al Título de Doctor por la
Universidad de Alcalá: D. Gerardo Rojo Marcos

DEDICATORIA

A Marta, Alicia y Guillermo. Os debo muchas horas.

AGRADECIMIENTOS

Mi especial agradecimiento a Juan Cuadros, que me ha iniciado y acompañado en este viaje al nuevo y fructífero mundo de la Medicina Tropical y la Salud Global.

A los directores de esta tesis, Consuelo Giménez por su constante estímulo, sus precisos consejos y las múltiples revisiones. A José Sanz, que ha sabido unir sabiamente la exigencia del científico con la humanidad del compañero. Y a Lourdes Lledó que me ha brindado su apoyo y meticulosidad para culminar este trabajo.

A todos los que han colaborado con este estudio, sin cuya aportación esta tesis no habría visto la luz. Especialmente a José Manuel Ruiz Giardín del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Israel Molina Romero del Hospital Vall D'Hebron-Drassanes de Barcelona, Juan María Herrero del Hospital Universitario 12 de Octubre, Joaquín Salas Coronas del Hospital del Poniente-El Ejido, José Luis Pérez Arellano del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Germán Ramírez Olivencia del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Federico Gobbi del Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, de Negrar-Verona, Ane Josune Goikoetxea del Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, José Muñoz, Jara Llenas y Carles Camprubí del Hospital Clinic de Barcelona, Judith Villar del Hospital del Mar, en Barcelona, Emanuele Nicastrí del INMI Spallanzani de Roma, Azucena Rodríguez del Hospital Universitario Central de Asturias en Oviedo y Moncef Belhassen del Hospital Universitario de Salamanca.

A mis compañeros de trabajo en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, especialmente a Juan Arévalo por su apoyo estadístico, a Cristina y a Luis por aguantarme y animarme en las horas bajas.

A los residentes de Medicina Interna por su estímulo y colaboración en el crecimiento de la base de datos de paludismo. A Stephy Ngo con la que elaboramos su trabajo fin de máster, embrión de esta tesis doctoral.

A todos los pacientes pasados, presentes y futuros, con la esperanza de que nuestro trabajo mejore sus condiciones de vida y les ayude a prevenir y controlar el paludismo.

ABREVIATURAS

ACT	<i>Artemisinin combined treatments</i> , tratamientos combinados con artemisininas
Ag	Antígeno
AgPf	Antígeno de <i>Plasmodium falciparum</i>
APTT	<i>Activated partial thromboplastin time</i> , tiempo de tromboplastina parcial activado
aOR	Adjusted Odds Ratio, Razón de proporciones ajustada
BRT	Bilirrubina total
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , Centros para el control y la prevención de las enfermedades
dL	Decilitro
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> , Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades
FAL	Fosfatasa alcalina
FIND	<i>Foundation for innovative New Diagnostic</i>
g	Gramo
GOT	Glutamato oxalacetato Transaminasa
GPT	Glutamato piruvato transaminasa
G6PDH	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Hb	Hemoglobina
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> , Antígeno leucocitario humano
HRP2	<i>Histidin rich protein 2</i> , proteína rica en histidina 2
HUPA	Hospital Universitario Príncipe de Asturias
CI	<i>Confidence interval</i> , Intervalo de confianza
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> , Federación Internacional de Diabetes
IF- γ	Interferon gamma
IgG	Inmunoglobulina G
IL	Interleukina
im	Intramuscular

IMC	Índice de masa corporal
INR	<i>International normalized ratio</i> , razón normalizada internacional
iv	Intravenoso
L	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa
mg	Miligramo
MHC	<i>MHC Major Histocompatibility Complex</i> , Complejo Mayor de Histocompatibilidad
mcl	Microlitro
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i> , reacción en cadena de la polimerasa
RDT	<i>Rapid diagnostic test</i> , test de diagnóstico rápido
RI	Rango intercuartil
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SEMTSI	Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> , factor de necrosis tumoral alfa
USA	<i>United States of America</i> , Estados Unidos de Norteamérica
VFR	<i>Visiting friends and relatives</i> , personas que visitan a sus familiares y amigos
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> . Organización Mundial de la Salud

ÍNDICE

ÍNDICE	VII
ÍNDICE DE TABLAS	XI
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El paludismo, situación actual.....	2
1.2. La diabetes mellitus, situación actual.....	5
1.3. Diabetes mellitus e infección.....	7
1.4. Factores asociados al paciente diabético.....	8
1.4.1. Hiperglucemia y alteración de la inmunidad.....	8
1.4.2. Enfermedad vascular y neuropatía.....	9
1.4.3. Aumento de la colonización de piel y mucosas.....	9
1.5. Factores asociados a los microorganismos.....	9
1.6. Estudios epidemiológicos sobre diabetes mellitus e infecciones.....	10
1.7. Diabetes mellitus e infecciones en países tropicales y subtropicales.....	12
1.8. Diabetes mellitus y paludismo.....	13
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	16
2.1. Justificación del estudio.....	17
2.2. Hipótesis del estudio.....	17
2.3. Objetivos del estudio.....	17
2.4. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados.....	18
3. MATERIAL Y MÉTODOS	19
3.1. Diseño del estudio.....	20
3.2. Definición de diabetes mellitus.....	20
3.3. Definición de paludismo por <i>Plasmodium falciparum</i>	21
3.4. Diagnóstico de paludismo.....	21
3.5. Definición de caso.....	22
3.5.1. Criterios de inclusión.....	22
3.5.2. Criterios de exclusión.....	22
3.6. Definición de caso emparejado.....	23
3.6.1. Criterios de inclusión.....	23
3.6.2. Criterios de exclusión.....	23
3.7. Número de casos emparejados por caso.....	23
3.8. Criterios de gravedad de la OMS.....	23
3.9. Profilaxis antipalúdica.....	24
3.10. Tamaño muestral.....	25
3.11. Plan de trabajo y periodo de estudio.....	25

3.12.	Recogida de datos.....	26
3.13.	Análisis estadístico.....	27
3.14.	Revisión bibliográfica.....	27
3.15.	Aspectos éticos.....	28
4.	RESULTADOS.....	29
4.1.	Características demográficas y epidemiológicas.....	31
4.2.	Características parasitológicas y analíticas.....	36
4.3.	Características clínicas y terapéuticas.....	38
4.4.	Revisión bibliográfica.....	41
5.	DISCUSIÓN.....	42
5.1.	Distribución de diabetes tipo 1 y tipo 2.....	43
5.2.	Riesgo de paludismo en pacientes con diabetes.....	44
5.3.	Prevalencia de diabetes, distribución por sexo y edad.....	47
5.4.	Lugar de infección.....	51
5.5.	Tipo de paciente, tiempo de residencia en España, motivo y duración del viaje.....	52
5.6.	Profilaxis de paludismo.....	54
5.7.	Hepatitis B, hepatitis C e hipertensión.....	55
5.8.	Diagnóstico microbiológico.....	57
5.8.1.	Gota gruesa y RDT.....	58
5.8.2.	Parasitemia.....	59
5.8.3.	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	62
5.9.	Parámetros hematológicos.....	63
5.9.1.	Hemoglobina, Plaquetas y leucocitos.....	63
5.9.2.	Coagulación, INR, APTT.....	65
5.10.	Parámetros bioquímicos.....	65
5.10.1.	Glucosa.....	65
5.10.2.	GOT, GPT, FAL, BRt, Albúmina, creatinina, LDH.....	66
5.10.3.	HbA1C.....	68
5.10.4.	Otros parámetros bioquímicos.....	68
5.11.	Características clínicas.....	69
5.11.1.	Tiempo entre la llegada, la aparición de síntomas y el diagnóstico.....	69
5.11.2.	Clínica.....	70
5.11.3.	Criterios de gravedad y mortalidad.....	73
5.11.4.	Ingreso hospitalario y duración.....	77
5.11.5.	Tratamiento.....	79

5.12. Limitaciones del estudio	81
5.13. Posibles líneas de trabajo futuro.....	82
6. CONCLUSIONES	83
7. BIBLIOGRAFIA	85
8. ANEXOS	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Fármacos para la profilaxis antipalúdica en áreas con <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina.....	25
Tabla 2.- Centros sanitarios participantes en el estudio.....	30
Tabla 3a.- Características demográficas y epidemiológicas.....	32
Tabla 3b.- Características demográficas y epidemiológicas (continuación).....	33
Tabla 4.- Características parasitológicas y analíticas.....	37
Tabla 5.- Características clínicas y terapéuticas.....	39
Tabla 6.- Prevalencia de diabetes en los países de infección y acogida.....	48
Tabla 7.- Población extranjera por nacionalidad y sexo en la Comunidad de Madrid y España.....	50
Tabla 8.- Tipo de paciente, tiempo de residencia y duración del viaje.....	53
Tabla 9.- Profilaxis antipalúdica en estudios de paludismo importado.....	54
Tabla 10.- Prevalencia de VHB, VHC e hipertensión en estudios de paludismo importado.....	55
Tabla 11.- Comparación de niveles de parasitemia entre nuestro estudio y Wyss et al.....	63
Tabla 12.- Frecuencia de signos y síntomas en nuestro estudio y en series de paludismo importado.....	71
Tabla 13.- Frecuencia de criterios de gravedad, mortalidad y porcentaje de pacientes semi-inmunes en nuestro estudio y en series de paludismo importado..	74
Tabla 14.- Frecuencia de paludismo grave, mortalidad y porcentaje de pacientes semi-inmunes en otras series de paludismo importado.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Países de infección por <i>Plasmodium falciparum</i>	34
Figura 2.- Tasas de incidencia de infección por <i>Plasmodium falciparum</i> en África, año 2015.....	35
Figura 3.- Similitud estructural de metformina y proguanil.....	46
Figura 4.- Origen, destino y flujos de paludismo importado de países endémicos a no endémicos.....	52
Figura 5.- Prevalencia mundial de hepatitis B en adultos, 2005.....	56
Figura 6.- Protocolo de manejo del paludismo en urgencias del HUPA.....	79

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El paludismo, situación actual

El paludismo es una de las enfermedades parasitarias más frecuentes y la que produce más muertes en el mundo (Lozano et al., 2012). La infección por *Plasmodium* spp se transmite al ser humano con la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* spp en zonas tropicales o subtropicales donde viven más de 3.500 millones de personas en riesgo de adquirir esta enfermedad (WHO, 2017b). En el reciente informe anual sobre paludismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se informó que, en el año 2017, continuaba siendo endémico en 87 países y se estimaron unos 219 millones de casos (WHO, 2018b). Aproximadamente el 92% se produjeron en la región de África de la OMS, un 5% en la Región del Asia Sudoriental y un 2% en la Región del Mediterráneo Oriental que también comprende países africanos como Sudán del Norte y Somalia. La región del Pacífico Occidental aporta a la estadística un 0,9% y las Américas el 0,5%. Ese año 2017 se produjeron alrededor de 435.000 muertes de las que el 61% eran niños menores de 5 años, la mayoría también en África y mayoritariamente secundarios a la especie *Plasmodium falciparum*.

A pesar de lo abultado de las estadísticas, no todo han sido malas noticias si se analiza con una perspectiva temporal. En el periodo que va desde el año 2010 al 2015 la incidencia de casos de paludismo y muertes han ido disminuyendo un 18% y un 24% respectivamente, en paralelo a la expansión de varias medidas que han demostrado ser eficaces:

- El reparto de mosquiteras impregnadas con insecticida (principalmente piretroides) que ha seguido aumentando hasta 254 millones en 2017 y actualmente protege al 54% de la población africana de zonas endémicas (Lengeler, 2004).
- El rociado con insecticidas dentro de los domicilios. En cambio, esta medida ha ido disminuyendo hasta cubrir solo el 3% de las viviendas principalmente por el aumento de las resistencias de los mosquitos del género *Anopheles* a los insecticidas (Pluess, Tanser, Lengeler, & Sharp, 2010).
- Las mejoras en el diagnóstico del paludismo, especialmente gracias a los test de diagnóstico rápido (RDT), muy sensibles y fáciles de usar sin conocimientos especializados (Abba et al., 2014). Sólo en 2017 se usaron más de 275 millones (WHO, 2018b).
- El uso masivo de más de 400 millones de tratamientos combinados con artemisininas en 2016 (WHO, 2017b), recomendados de primera línea por la

OMS ya que son los fármacos más eficaces y potentes actualmente (WHO, 2015).

- Los tratamientos preventivos con fármacos antipalúdicos en embarazadas (Radeva-Petrova, Kayentao, ter Kuile, Sinclair, & Garner, 2014; Desai et al., 2018; González et al., 2018) y niños entre 3 y 59 meses (Meremikwu, Donegan, Sinclair, Esu, & Oringanje, 2012), dos de los colectivos que sufren los paludismos más graves y una mayor mortalidad.
- La mejora del acceso a la atención médica universal de pacientes con fiebre (Landier et al., 2018; Plucinski et al., 2018). Esta estrategia se integra con la atención a otras patologías graves y frecuentes en niños como las neumonías y las diarreas, especialmente en centros sanitarios públicos (Gove, 1997). Lograr la cobertura sanitaria universal también es una meta del Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3 de las Naciones Unidas para el año 2030. Este objetivo se relaciona directamente con la resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas celebrada en diciembre de 2012 en la que subrayó la necesidad de establecer una cobertura sanitaria global (Universal Health Coverage, UHC) como un objetivo prioritario clave en Salud Global (Fox & Reich, 2015).

Sin embargo, desde el año 2015 se ha observado un cambio de tendencia con un estancamiento de la reducción de casos y en algunos países de África como Nigeria y Madagascar, Venezuela en América o Indonesia en Asia, un aumento de la incidencia y la mortalidad (WHO, 2018b). En el informe de la OMS también se señalan varios problemas que pueden empeorar el panorama en un futuro cercano.

- La aparición de resistencias a las artemisininas en el Sudeste asiático y su potencial expansión al resto del mundo, como ya sucedió hace años con otros fármacos como la cloroquina (Amato et al., 2018; Suresh & Haldar, 2018). Para controlar este riesgo desde hace años se está llevando a cabo con éxito un intenso programa de reducción masiva de la incidencia de paludismo y monitorización de las resistencias a antipalúdicos en 5 países de la región del gran Mekong (Lover, Gosling, Feachem, & Tulloch, 2016). De momento no se han detectado resistencias fenotípicas a artemisininas en África (Taylor et al., 2015).
- La detección de cepas de *Plasmodium falciparum* con ausencia de una proteína llamada HRP2 que se utiliza en muchos de los test de diagnóstico

rápido, lo que impide que se pueda diagnosticar correctamente con este sencillo método (Koita et al., 2012). Por ahora es un problema menor en los países de alta incidencia, pero puede ir aumentando en los próximos años (Adu-Gyasi et al., 2018) .

- El continuo aumento de la resistencia de los mosquitos del género *Anopheles* a diferentes familias de insecticidas lo que disminuye su eficacia y encarece este método de control. Aunque la resistencia a piretroides (el insecticida más usado para rociar las mosquiteras) es frecuente, de momento no parece disminuir la eficacia de este método en el control del paludismo (Resistance, 2017).
- Problemas de financiación de los programas nacionales e internacionales de control del paludismo. La OMS calcula que para cumplir los objetivos planteados para el año 2030 y seguir manteniendo el ritmo de disminución de incidencia y mortalidad se debería incrementar la inversión mundial de 2.700 a 6.500 millones de dólares en el año 2020 (WHO, 2017b). Para esto sería necesario movilizar y coordinar inversiones de los propios países endémicos, de países más desarrollados y entidades privadas (Zelman, Melgar, Larson, Phillips, & Shretta, 2016) .
- Algunas guerras y crisis humanitarias en zonas endémicas han supuesto la reducción o desaparición de los programas de control de muchas enfermedades, entre ellas el paludismo. Destacan Nigeria, Yemen, Sudán del Sur y Venezuela, lugares donde se han dado incrementos importantes de la incidencia de paludismo (Charchuk, Houston, & Hawkes, 2015; Daniels, 2018; Devi, 2018) .
- El cambio climático actualmente en marcha supone también modificaciones en la distribución y población de los vectores de *Anopheles* spp. Con la suavización de las temperaturas el mosquito puede colonizar zonas a mayor altitud o ampliar el tiempo de reproducción y, por tanto, el riesgo de transmisión (Eikenberry & Gumel, 2018).

Si consideramos la situación en Europa, en el año 2015 la OMS certificó la erradicación del paludismo autóctono en la región europea tras la eliminación de la transmisión en Turquía y Georgia aunque recientemente se han vuelto a detectar casos aislados de transmisión local por *Plasmodium vivax* en Grecia (Spanakos et al., 2018). En España

sólo se han certificado en los últimos años dos casos aislados con transmisión autóctona, también por la especie *P. vivax* (Barrado et al., 2017).

Por otro lado, en el año 2015 se confirmaron 6.199 casos de paludismo importado en la Unión Europea (ECDC, 2018), de los que más de 700 correspondían a España. Probablemente estas cifras sean mayores porque hay un número importante que no se declaran oficialmente. Esta infección importada se ve sobre todo en inmigrantes que ya viven asentados en Europa y vuelven de visitar a sus amigos y familiares en países endémicos, los llamados VFR por sus siglas en inglés (*visiting friends and relatives*) (Behrens, Neave, & Jones, 2015; Norman et al., 2017). También se diagnostica en viajeros, inmigrantes recientes, refugiados o trabajadores desplazados a zonas con paludismo. Se estima que más de 25 millones de personas viajan anualmente al África Subsahariana donde es frecuente la transmisión de paludismo y la mayoría de ellos no toman quimioprofilaxis para prevenirlo (Tourism-tattler, 2018)

La especie más frecuente de paludismo importado y que produce una enfermedad más grave es *Plasmodium falciparum* (Askling et al., 2012). Los síntomas y signos del paludismo no son específicos, por lo que hay que estar alerta a los antecedentes de viajes a zonas endémicas ante cualquier cuadro febril o pseudogripal, ya que la fiebre es el síntoma más frecuente de dicha patología. La mortalidad asociada a esta infección en viajeros en nuestro país se sitúa alrededor del 2-3%, siendo menor en el caso de pacientes que ya sufrieron paludismos previos que se consideran semi-inmunes (Muñoz et al., 2015). Los factores de mal pronóstico establecidos hasta ahora son la edad avanzada, la ausencia de semi-inmunidad, el retraso en el diagnóstico y tratamiento así como el mal cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica (Checkley et al., 2012). La coexistencia de patologías que condicionan una inmunosupresión también influye en el curso clínico del paludismo. En el caso del VIH, por ejemplo, se ha asociado a parasitemias más altas, más prolongadas y más sintomáticas en zonas endémicas (Whitworth et al., 2000). Los niveles más bajos de linfocitos CD4 comportan una mayor severidad de los cuadros de paludismo (Mouala et al., 2009; Fleteau, Le Loup, & Pialoux, 2011) .

1.2. La diabetes mellitus, situación actual

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo (IDF, 2017) . Su prevalencia sigue aumentando a nivel mundial, sobre todo en los países de renta media y baja donde actualmente ya vive alrededor del 75% de los diabéticos del planeta (Ogurtsova et al., 2017). Este fenómeno se engloba en otro más amplio donde estos países se están enfrentando a un rápido cambio nutricional que a

su vez está produciendo una transición epidemiológica con el aumento de enfermedades no transmisibles como la obesidad, la diabetes, la hipertensión, las enfermedades vasculares o el cáncer. Detrás de estos procesos a nivel global están los cambios que se están dando en el sistema agrícola y ganadero mundial y en los hábitos de vida ligados a la dieta o la actividad física (Popkin, 2015).

La penetración de sistemas alimentarios modernos en todas las sociedades hace que en el campo de la agricultura estén aumentando determinados cultivos como el aceite de palma, la caña de azúcar o el forraje para animales, en detrimento de la producción de otras verduras y legumbres más sanas. Los principales cambios resultantes en la dieta son el aumento de carbohidratos refinados, edulcorantes añadidos, aceites comestibles (muchos de ellos saturados) y alimentos de origen animal, con una reducción de leguminosas, otros vegetales y fruta (Khazrai, Defeudis, & Pozzilli, 2014). Por otro lado, la creciente urbanización con la consiguiente concentración de empresas suministradoras y el aumento de los ingresos *per capita* permiten un mayor acceso a estos alimentos. Por último, el cambio tecnológico que implica la mecanización de la producción y un acceso masivo a electrodomésticos, medios de transporte, comunicación o entretenimiento, afectan a la actividad física y aumentan el sedentarismo (Popkin, 2015). El resultado es que la mayoría de los países de renta baja y media observan aumentos en el índice de masa corporal y en paralelo de la prevalencia y la gravedad de la diabetes (Kelly, Yang, Chen, Reynolds, & He, 2008).

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estima que en 2017 ya existían 451 millones de adultos diabéticos en el mundo y las previsiones apuntan que se llegue a los 693 millones en el año 2045 (IDF, 2017). La región del África subsahariana sería la que mayor incremento sufrirá en este periodo, con un 156% de aumento comparado con un 16% en Europa. Este crecimiento se está produciendo a expensas de la diabetes tipo 2 que, en países de baja renta, tiene la peculiaridad de afectar a un mayor porcentaje de gente joven y en edad laboral, a diferencia de lo que se observa en los países desarrollados. A esto hay que añadir que el control glucémico suele ser peor por falta de medios materiales para el tratamiento. La situación se agrava porque también existe un alto porcentaje de diabetes no diagnosticadas. Por ejemplo, en África, el 67% de los diabéticos no saben que lo son, comparados con el 39% en Europa (Ogurtsova et al., 2017). Se calcula que, en 2010, el 6 % de la mortalidad total ocurrida en África Sub-Sahariana se pudo atribuir a complicaciones de la diabetes (Mbanya, Motala, Sobngwi, Assah, & Enoru, 2010; Lozano et al., 2012).

Sin embargo, el aumento de las enfermedades no transmisibles no implica necesariamente una disminución significativa de las infecciones, sino que pueden convivir altas prevalencias de ambos grupos de enfermedades. Para expresar gráficamente el impacto que puede estar teniendo la convivencia de la diabetes y el paludismo en una misma zona, el mejor ejemplo es Nigeria. Actualmente es un estado con más de 170 millones de habitantes y es el país de África subsahariana con el mayor número de diabéticos, 4 millones en el año 2013, y una previsión de más de 8 millones en 2035 (Guariguata et al., 2014). También es la nación con mayor prevalencia de paludismo en todo el mundo, con una estimación de 57 millones de casos en 2016 y más de 100.000 muertes anuales (WHO, 2017b). El volumen de personas conviviendo con las dos enfermedades es una buena razón para investigar más en profundidad las interacciones que puedan existir entre ambas.

1.3. Diabetes mellitus e infección

De forma general se asume que la diabetes mellitus supone algún grado de inmunodepresión y que con frecuencia está asociada a un aumento de la incidencia y la gravedad de infecciones comunes, especialmente las producidas por bacterias y hongos (Muller et al., 2005; Reis-Santos et al., 2013). La diabetes constituye un claro factor de riesgo para algunas infecciones frecuentes como las micosis superficiales (onicomicosis, candidiasis oral e intertrigo), las infecciones del pie conocidas como pie diabético o las infecciones urinarias. También representa un factor de riesgo para otras menos frecuentes, aunque más graves, como la mucormicosis rinocerebral, la otitis externa maligna, la colecistitis enfisematosa, la pielonefritis enfisematosa, la piomiositis o la fascitis necrotizante (Pearson-Stuttard, Blundell, Harris, Cook, & Critchley, 2016).

Algunos estudios epidemiológicos demuestran que los diabéticos reciben más tratamientos antibióticos o sufren más infecciones postoperatorias, pero todavía no está del todo claro cuál es el efecto real sobre el riesgo de infección de la diabetes en sí, de la hiperglucemia o de las comorbilidades que le acompañan. Las enfermedades renales, vasculares o neurológicas secundarias a la diabetes también favorecen la aparición de infecciones y son difíciles de separar del efecto de la hiperglucemia ligada a la diabetes (Knapp, 2013).

Por otro lado, la diabetes se asocia a una disminución significativa de la esperanza de vida causada principalmente por enfermedades renales, infecciones, y enfermedades vasculares (Rao Kondapally Seshasai et al., 2011). Esto puede ser debido a un peor pronóstico de las infecciones, no necesariamente a un aumento de la frecuencia. Por lo tanto, esta cuestión sigue siendo un campo activo de investigación.

Desde el punto de vista fisiopatológico existen varios factores del propio diabético y de determinados microorganismos que pueden predisponer a las infecciones.

1.4. Factores asociados al paciente diabético

1.4.1. Hiperglucemia y alteración de la inmunidad

La respuesta inmune adaptativa celular y humoral parece estar bastante conservada en los pacientes diabéticos. Sin embargo, la hiperglucemia puede alterar la inmunidad del diabético especialmente en la respuesta inmune innata y la respuesta inflamatoria (Jafar, Edriss, & Nugent, 2016). Algunas de las alteraciones más importantes son las siguientes:

- En diabéticos con hiperglucemia existe una disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, la adherencia al endotelio vascular, su capacidad de fagocitosis y la actividad bactericida intracelular (Delamaire et al., 1997).
- La hiperglucemia disminuye la respuesta vasodilatadora inicial de la inflamación reduciendo el flujo sanguíneo y el reclutamiento de neutrófilos. También aumenta la permeabilidad endotelial y el edema tisular que puede conducir a la disfunción multisistémica y shock (Hempel et al., 1997).
- Los niveles de complemento disminuyen y se altera su función en presencia de hiperglucemia reduciendo la capacidad de opsonización y fagocitosis lo que retrasa el aclaramiento de los gérmenes invasores (Mazade & Edwards, 2001).
- La hiperglucemia aumenta la síntesis y liberación de algunas citocinas como IL-6, IL-18 y probablemente altera el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en momentos críticos como las infecciones graves (Esposito et al., 2002).
- Estudios con infecciones experimentales en ratones diabéticos muestran que inducen más genes que producen apoptosis comparado con controles no diabéticos. Es más, el bloqueo de esa apoptosis parece mejorar la infección (Al-Mashat et al., 2006).

Una de las vías más importantes de daño inducido por la diabetes es la glicosilación del metilglioxal. Este producto es capaz de inhibir la producción de IL-10 de células mieloides, IF- γ y TNF- α de linfocitos T y reducir la expresión del MHC tipo I en la superficie de las células mieloides (Price et al., 2010).

1.4.2. Enfermedad vascular y neuropatía

La enfermedad vascular es más frecuente en diabéticos. Produce alteraciones isquémicas de los tejidos a nivel local que favorece el crecimiento de gérmenes anaerobios y microaerófilos. También disminuye la respuesta inflamatoria local y la función bactericida de los leucocitos que depende del oxígeno. Además, puede disminuir la absorción de antibióticos con el resultado de niveles subterapéuticos (Kumar et al., 2017).

Las neuropatías sensitiva periférica y autonómica también son más frecuentes en diabéticos. La disminución de sensibilidad a nivel periférico favorece la aparición de lesiones en la piel que pueden pasar desapercibidas favoreciendo la infección y el pie diabético (Noor, Zubair, & Ahmad, 2015). La neuropatía autonómica por su parte puede producir alteraciones en el control de la micción, aumento del residuo miccional, retenciones de orina y una mayor frecuencia de infecciones urinarias (Funfstuck, Nicolle, Hanefeld, & Naber, 2012).

1.4.3. Aumento de la colonización de piel y mucosas

Los diabéticos tienen una mayor frecuencia de colonización asintomática por *Staphylococcus aureus* de fosas nasales y de piel y es más probable que se trate de *S. aureus* resistentes a meticilina (Graham, Lin, & Larson, 2006). La colonización es un factor de riesgo conocido para sufrir infecciones cutáneas, heridas en piel o bacteriemias transitorias que pueden dar lugar a infecciones activas en otros tejidos. La diabetes parece asociada a un aumento del riesgo de bacteriemia por *S. aureus* sobre todo en diabéticos de larga evolución y mal control metabólico (Smit et al., 2016).

También la colonización de mucosas por *Candida albicans* es muy común en diabéticos. En mujeres con mal control glucémico es más frecuente la vulvovaginitis candidiásica y las infecciones por otras especies del género *Candida* (de Leon, Jacober, Sobel, & Foxman, 2002).

1.5. Factores asociados a los microorganismos

Existen algunos microorganismos que poseen mecanismos que favorecen la infección en diabéticos. Así, algunos productos de glicosilación que se acumulan en los diabéticos podrían favorecer la adherencia de *Escherichia coli* al urotelio de la vejiga,

umentando la probabilidad de infecciones urinarias por este germen (Wang et al., 2013). La levadura *Candida albicans* posee unas proteínas inducidas por glucosa que aumentan su capacidad de adhesión a los epitelios bucal y vaginal además de disminuir la fagocitosis (Mikamo et al., 2018) y el hongo *Rhizopus* spp, que causa una infección invasiva como la mucormicosis rinocerebral, cuenta con una enzima que le permite reproducirse en condiciones adversas de hiperglucemia y acidosis típicas de la cetoacidosis diabética (Ibrahim, Spellberg, Walsh, & Kontoyiannis, 2012).

La diabetes es el factor de riesgo más frecuente en los pacientes que desarrollan la melioidosis, una infección producida por la bacteria *Burkholderia pseudomallei* en zonas endémicas como el sudeste asiático o norte de Australia (Currie, Ward, & Cheng, 2010). La capacidad bactericida de los macrófagos frente a este germen está alterada e incluso le permite sobrevivir y reproducirse en su interior (Saengmuang et al., 2014).

1.6. Estudios epidemiológicos sobre diabetes mellitus e infecciones

Algunos estudios epidemiológicos han intentado responder a la pregunta de si la diabetes o la hiperglucemia aumentan la susceptibilidad a las infecciones con resultados en su mayoría confirmatorios, aunque no en todos. Un estudio de cohortes realizado en Dinamarca mostró que a los pacientes con diabetes tipo 2 se les recetaba antibióticos con mayor frecuencia y presentaban más infecciones que precisaban ser tratadas en hospitales, especialmente la colecistitis enfisematosa, abscesos y tuberculosis (Mor et al., 2016). Otro estudio prospectivo de 2 años de duración en diabéticos tipo 2, no mostró diferencias en el número de infecciones según el control de la glucemia aunque no se comparó con un grupo de similares características pero sin diabetes (Bartelink, Hoek, Freriks, & Rutten, 1998). En una revisión reciente sobre estudios caso-control y de cohortes con neumonías, los pacientes con diabetes tenían un riesgo hasta 1,4 veces mayor de sufrir una neumonía adquirida en la comunidad y hasta 4,6 más de enfermedad neumocócica invasiva (Torres, Blasi, Dartois, & Akova, 2015).

Al revisar retrospectivamente los episodios de bacteriemia en hospitales noruegos durante los periodos 1974-1979 y 1988-1989, la diabetes fue un factor de riesgo para una mala evolución clínica en el primer periodo de tiempo pero no en el segundo más reciente (Haug, Harthug, Kalager, Digranes, & Solberg, 1994). Sin embargo, otros dos estudios sí demostraron un empeoramiento del pronóstico y la mortalidad en el caso de pacientes con endocarditis infecciosa y diabetes (Kanafani et al., 2009; Chirillo et al., 2010).

Si nos referimos a las infecciones postquirúrgicas, en un amplio estudio retrospectivo de más de un millón de pacientes que recibieron una prótesis de cadera, los diabéticos mal controlados tuvieron mayor mortalidad y más complicaciones postoperatorias e infecciosas (infecciones urinarias y de la herida quirúrgica) que los diabéticos bien controlados y no diabéticos (Marchant, Viens, Cook, Vail, & Bolognesi, 2009).

En el caso de pacientes trasplantados de corazón se encontró un aumento del riesgo de infecciones graves en el periodo postoperatorio inmediato (Marelli et al., 2003) y en trasplantes de riñón se observó un incremento del riesgo de infección postoperatoria y rechazo del injerto sobre todo cuando el control glucémico era peor (Thomas, Mathew, Russ, Rao, & Moran, 2001). Conviene tener en cuenta que los pacientes trasplantados reciben fármacos inmunosupresores incluyendo corticosteroides que a su vez también producen hiperglucemia.

Muchos de los pacientes operados con bypass coronario son diabéticos ya que éste es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importante. Varios estudios mostraron que la hiperglucemia postoperatoria aumenta el riesgo de infección pero no la mortalidad (Latham, Lancaster, Covington, Pirolo, & Thomas, 2001) (Golden, Peart-Vigilance, Kao, & Brancati, 1999; Guvener, Pasaoglu, Demircin, & Oc, 2002) aunque en otro estudio no se pudo demostrar esta relación (Estrada, Young, Nifong, & Chitwood, 2003).

En un estudio retrospectivo con 49.817 pacientes con cirugía vascular la diabetes no se relacionó con una mayor frecuencia de infección de la herida quirúrgica durante el ingreso aunque sí tras el alta (Wiseman et al., 2015). En cambio, en otro estudio similar, la hiperglucemia postoperatoria fue el único factor de riesgo ligado a infecciones de la herida quirúrgica en cirugía general y la diabetes mellitus y el tiempo operatorio en cirugía vascular pero no la hiperglucemia (Ata, Lee, Bestle, Desemone, & Stain, 2010).

Otro enfoque diferente, pero muy relacionado, ha llevado a realizar estudios de intervención para responder a la pregunta de si el control más estricto de la glucemia postoperatoria puede reducir la incidencia de infecciones. Por ejemplo, un estudio prospectivo de diabéticos sometidos a una operación a corazón abierto mostró una menor incidencia de infección profunda esternal en pacientes con un estricto control de las glucemias (<200 mg/dl) con perfusión de insulina intravenosa comparado con un control menos rígido con insulina subcutánea. (Furnary, Zerr, Grunkemeier, & Starr, 1999).

Además, en un meta-análisis reciente se llegó a la conclusión de que mantener la glucemia por debajo de 200 mg/dl con perfusión de insulina intravenosa en todo el postoperatorio de cirugía cardíaca se asociaba a una incidencia menor de infección de la herida quirúrgica que en los pacientes tratados con insulina subcutánea (Boreland, Scott-Hudson, Hetherington, Frussinety, & Slyer, 2015).

Otro problema de actualidad relacionado con el tema que nos ocupa es el debate sobre cuál debe ser el control glucémico en pacientes críticos ingresados unidades de cuidados intensivos. Se ha postulado que el control estricto de la glucemia en estos pacientes podría disminuir la mortalidad y la frecuencia de infecciones. Sin embargo, un meta análisis reciente de 35 estudios no encontró diferencias significativas en mortalidad o infecciones entre diferentes objetivos de control glucémico (Yatabe, Inoue, Sakaguchi, & Egi, 2017). Es más, niveles por debajo de 140 mg/dl sufrían un mayor riesgo de hipoglucemia.

1.7. Diabetes mellitus e infecciones en países tropicales y subtropicales

Todos estos estudios epidemiológicos previos se han realizado en países industrializados y de renta alta. Por esta razón resulta importante volver a la problemática de los países tropicales y subtropicales ya que existen muy pocos datos sobre la interacción entre diabetes e infecciones endémicas de estas zonas del planeta. La debilidad de los sistemas de salud y la falta de acceso a los servicios sanitarios hace que no se pueda conocer de forma fiable la incidencia de muchas de estas infecciones como tampoco la prevalencia de la misma diabetes. Probablemente se cuantifiquen en mayor medida los casos más graves que llegan a los hospitales y se infradiagnostiquen muchos de los casos más leves o de pacientes de las zonas más aisladas (van Crevel, van de Vijver, & Moore, 2017).

Respecto a infecciones por virus emergentes, existen datos de que la diabetes podría aumentar el riesgo de sufrir un dengue grave con shock, hemorragia o fracaso renal y por tanto una mayor probabilidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (Pang, Thein, Leo, & Lye, 2014; Mallhi et al., 2015). El virus West Nile produce enfermedad neuroinvasiva con mayor frecuencia en pacientes diabéticos (Jean, Honarmand, Louie, & Glaser, 2007), que también sufren casos más graves por coronavirus emergentes como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) o el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Assiri et al., 2013).

Entre las micobacterias, la lepra afecta más a pacientes diabéticos y con mayor frecuencia en su forma más agresiva y bacilífera, la lepra lepromatosa (Nigam et al.,

1979). En estudios epidemiológicos se observa que los diabéticos sufren hasta 3 veces más infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* que los no-diabéticos, con un aumento de la mortalidad, recurrencias y fracasos terapéuticos (Jeon & Murray, 2008; Baker et al., 2011). También recordar la diabetes como el factor de riesgo principal para sufrir la melioidosis, una infección bacteriana endémica del sudeste asiático y otras zonas tropicales que puede confundirse con la tuberculosis.

Por el contrario, la diabetes parece ofrecer algún grado de protección frente a varias de las infecciones producidas por helmintos, especialmente del grupo de los geohelminetos como *Ascaris* spp, *Trichuris* spp, uncinarias y *Strongyloides* spp (Wiria et al., 2015). También los infectados por filariasis linfáticas y *Schistosoma* spp sufren menos diabetes (Aravindhan et al., 2010; Chen et al., 2013).

Por último, entre las infecciones por protozoos como la leishmaniasis, en diabéticos parece producir más lesiones cutáneas y formas ulcerovegetativas (Chiheb et al., 2012) y aumentar la probabilidad de recidiva tras el tratamiento (Sharquie, Najim, & Hussein, 2000). En infecciones por *Trypanosoma cruzi*, los enfermos con miocardiopatía chagásica tienen una mayor frecuencia de diabetes (dos Santos et al., 1999).

1.8. Diabetes mellitus y paludismo

Respecto a su efecto sobre el paludismo actualmente existe muy poca información. Hasta el momento sólo existe un estudio epidemiológico prospectivo realizado en Ghana sobre la influencia de la diabetes mellitus en de la prevalencia de paludismo. En él, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tenían un riesgo 46% mayor de infección por *P. falciparum* que los no diabéticos (Danquah, Bedu-Addo, & Mockenhaupt, 2010). Además, por cada mmol/L (18mg/dl) de incremento de glucemia aumentaba un 5% la probabilidad de paludismo. Conviene apuntar que la gran mayoría de las infecciones por *P. falciparum* se detectaron por PCR y más del 95% de los pacientes con paludismo de cualquier grupo se encontraban asintomáticos y afebriles, como suele ser habitual en zonas hiperendémicas (Okell, Ghani, Lyons, & Drakeley, 2009). Estos resultados y su diseño no permiten conocer si existen diferencias en el riesgo de paludismo grave o complicaciones entre ambos grupos.

Intentando responder a esta última cuestión, recientemente se ha publicado un estudio observacional sobre paludismo importado por *P. falciparum* en Suecia donde concluía que algunas comorbilidades, especialmente la obesidad y la diabetes, son factores de riesgo para sufrir un paludismo grave en adultos (Wyss et al., 2017). En cambio, otro estudio similar en Portugal no demostró una correlación entre pacientes

con diabetes mellitus y un aumento significativo de la mortalidad o tiempo de ingreso, pero no analizaba los criterios de gravedad (Fonseca, Dias, Baptista, & Torgal, 2013).

En otro trabajo que comparó dos grupos de pacientes con y sin diabetes, ingresados en un hospital de la India por paludismo grave, los pacientes diabéticos sufrían un aumento significativo de la mortalidad. El autor analizaba que este hecho podría deberse al tiempo más corto de aparición del coma, a un coma más prolongado y a una mayor frecuencia de fracaso multiorgánico y muerte súbita (Mohapatra, 2001). En estos pacientes la mayor frecuencia de hipoglucemia, cetoacidosis y ausencia de fiebre podrían justificar un retraso del diagnóstico y tratamiento que, en sí, ya es un factor de riesgo conocido de mal pronóstico (Checkley et al., 2012). También describía una menor parasitemia en pacientes diabéticos con paludismo grave en consonancia con otro estudio aislado donde la parasitemia media de los pacientes diabéticos se mostraba significativamente menor que en los no diabéticos sin diferencias en otros parámetros bioquímicos salvo la glucemia (Ikekpeazu EJ, 2010).

Otro grupo de publicaciones clínicas describían el paludismo como uno de las causas infecciosas más importantes que producen descompensación diabética en zonas endémicas (Edo, 2012; Lokrou & Kouassi, 2014) e incluso permitía diagnosticar diabetes ocultas hasta el momento de la infección (Nambuya et al., 1996).

Un interesante trabajo prospectivo realizado en Ghana, consiguió un seguimiento de 2 años en 100 diabéticos y 100 controles (Acquah, Boampong, Eghan Jnr, & Eriksson, 2014). Se estudiaron sus parámetros metabólicos y la resistencia a la insulina basales y después de un episodio de paludismo no complicado. Finalmente concluía que esta infección producía un aumento significativo de la resistencia a la insulina en ambos grupos y llegaba a proponer la hipótesis de que el paludismo puede ser uno de los factores que contribuye al aumento de la diabetes en zonas endémicas.

Centrándonos en la situación epidemiológica de paludismo y diabetes en entornos urbanos, se analizaron 3548 ingresos en la UCI del Hospital Universitario de Addis Abeba (Etiopía) en el periodo 1985-2000. Allí se apreció un aumento significativo de las complicaciones agudas de enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares o el ictus. La cetoacidosis diabética fue el diagnóstico más frecuente (10,7%) seguido del infarto agudo de miocardio (9,8%) y el paludismo grave (9,3%). Sobre una mortalidad global del 32%, la causa principal de muerte fue el paludismo con el 10,3% (Melaku, Alemayehu, Oli, & Tizazu, 2006). En el Atbara Teaching Hospital en Sudan, Noor et al. estudiaron retrospectivamente los

diagnósticos, según criterios IDC de la OMS, de 2614 ingresos durante un año (Noor, Elmadhoun, Bushara, & Ahmed, 2015). Las enfermedades no transmisibles representaron el 71,8%, entre ellas la diabetes mellitus con el 6,9%. Entre las enfermedades infecciosas, la más frecuente fue el paludismo (S. K. Noor et al., 2015). En otro estudio epidemiológico en más de 22.000 mineros de Papúa (Indonesia) los diagnósticos más frecuentes fueron el paludismo (5.310 casos) y la diabetes (1.440 casos) (Rodríguez-Fernandez et al., 2016).

Otro interesante campo de estudio actual es la interacción entre la diabetes y la selección genética que ha producido el paludismo en zonas endémicas. Una completa revisión sobre la diversidad genética africana mostraba la importancia del paludismo endémico en la selección natural de genes protectores frente a esta infección endémica como las hemoglobinopatías (Hemoglobina HbS, HbC, HbE y α -talasemia), el déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), el grupo sanguíneo A-, el alelo FY*O Duffy que previene de la infección por *Plasmodium vivax*, una variante del gen de IL-4 y varios alelos HLA (Campbell & Tishkoff, 2008). Es posible que la predisposición genética a niveles elevados de glucosa se desarrollara evolutivamente en tándem con las alteraciones de la hemoglobina que son protectoras frente al paludismo (Baldwin et al., 2016). También se ha descrito una mayor prevalencia del déficit de G6PD en varones diabéticos o con alteración de la glucosa en ayunas de una zona endémica de paludismo como es Manaos (Santana et al., 2014) o una prevalencia aumentada de determinados genotipos de locus de adenosin deaminasa 2 y p53 en niños diabéticos de zonas de Cerdeña con pasado malárico (Gloria-Bottini & Bottini, 2015).

Otra hipótesis actualmente en boga plantea que las enfermedades sufridas en la infancia o intraútero podrían aumentar la probabilidad de sufrir otras enfermedades no transmisibles como la diabetes en la edad adulta (Crowther, 2012). Ya se conoce que la infección materna por paludismo y VIH causan retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. A su vez se relaciona con hiperglucemia y/o un riesgo mayor de sufrir diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa en estudios epidemiológicos realizados en China, India, Pakistán y Sudáfrica (Christensen, Kapur, & Bygbjerg, 2011; McEniry, 2013).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

2.1. Justificación del estudio.

Como hemos visto, en la actualidad existen muy pocos estudios sobre paludismo en pacientes con diabetes mellitus o datos sobre diferencias epidemiológicas, clínicas, analíticas o microbiológicas entre pacientes diabéticos y no diabéticos infectados con *Plasmodium falciparum*. Conocer mejor qué factores inciden sobre la presentación y evolución del paludismo en los pacientes diabéticos podría ayudar a mejorar la atención a este grupo de población, establecer protocolos específicos o realizar un consejo pre-viaje adecuado.

Por estas razones, en el desarrollo de esta Tesis Doctoral se propuso realizar un estudio de carácter descriptivo para determinar cuáles pueden ser esas diferencias. La baja prevalencia de paludismo importado asociada a diabetes mellitus implicaba la realización de un estudio multicéntrico por lo que para conseguir un número suficiente de pacientes se solicitó la colaboración de centros de España y Europa con experiencia en el manejo de paludismo importado.

2.2. Hipótesis del estudio

Las hipótesis planteadas en este trabajo son fundamentalmente dos:

- 1) Que pueden existir diferencias epidemiológicas, clínicas, microbiológicas o analíticas entre los pacientes con y sin diabetes mellitus diagnosticados de paludismo importado por *Plasmodium falciparum*.
- 2) Que los pacientes con diabetes mellitus y paludismo tienen una mayor morbilidad y/o mortalidad respecto a los no diabéticos.

2.3. Objetivos del estudio

Teniendo en cuenta las hipótesis de partida de este trabajo, se plantearon dos objetivos generales:

- 1) Desarrollar un estudio comparativo sobre las diferencias epidemiológicas, clínicas, microbiológicas o analíticas entre los pacientes con y sin diabetes mellitus diagnosticados de paludismo importado por *Plasmodium falciparum*.
- 2) Identificar marcadores clínicos o epidemiológicos útiles para su manejo terapéutico en la práctica clínica.

2.4. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados

Los resultados de este estudio pueden tener una utilidad práctica en la atención a pacientes con paludismo importado y diabetes mellitus centrándose en varios objetivos secundarios:

- Mejorar la atención de los pacientes diabéticos con paludismo importado con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, especialmente en los servicios de urgencias.
- Realizar un consejo pre-viaje más completo y dirigido a estos pacientes con patologías de base.
- Establecer protocolos específicos para diabéticos en paludismo importado o en zonas maláricas, si estuviese indicado.
- Elaborar comunicaciones y publicaciones científicas para compartir el conocimiento en este campo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

De acuerdo con la disponibilidad de pacientes que pueden cumplir los requisitos necesarios, el diseño elegido que se consideró más adecuado fue el de un estudio descriptivo de cohortes retrospectivo y emparejado de pacientes diagnosticados de paludismo importado por *Plasmodium falciparum* con y sin diabetes mellitus.

Un estudio prospectivo sería inviable dada la pequeña cantidad de pacientes con diabetes mellitus y paludismo que se podrían reclutar aun siendo un estudio multicéntrico en el que colaboran centros europeos de referencia en Medicina Tropical.

Con el fin de evitar sesgos por edad o sexo cada paciente con diabetes y paludismo se emparejó a un número determinado de controles con paludismo importado, de la misma edad y sexo que cada caso índice, pero sin diagnóstico de diabetes mellitus. También se intentó homogeneizar la población de estudio seleccionando sólo pacientes nacidos en zona palúdica de raza africana con un cierto grado de semi-inmunidad que no tuvieran otras causas de inmunodepresión.

Tras una revisión previa de la disponibilidad de pacientes controles en las bases de datos accesibles se consideró que tres controles por cada caso índice era un número factible y adecuado estadísticamente.

La elección de la especie *Plasmodium falciparum* respondió a que es la más frecuente a nivel mundial y a que en las series de paludismo importado suele representar cerca del 80-90% de los casos (Rojo-Marcos, Cuadros-González, Gete-García, Prieto-Ríos, & Arcos-Pereda, 2007; Mascarello et al., 2008). También se trata de la especie que produce más casos graves y mortales por lo que es más probable encontrar diferencias significativas en los criterios de gravedad o mortalidad.

Para la definición y diagnóstico de la diabetes mellitus y el paludismo se han establecido unos criterios uniformes y reconocidos internacionalmente que son los siguientes:

3.2. Definición de diabetes mellitus

En este caso se siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1999, 2011) en las que se trata de pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

1. Glucosa en ayunas igual o superior a 126 mg/dL.

2. Glucemia al azar en paciente con síntomas cardinales de diabetes mellitus y glucemia igual o superior a 200 mg/dL.
3. Test de sobrecarga de glucosa con 75 g con glucemia igual o superior a 200 mg/dL a las 2 horas.
4. Hemoglobina glicosilada igual o superior a 6.5%
5. Pacientes que estén en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

3.3. Definición de paludismo por *Plasmodium falciparum*

En este caso se siguen las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI) (Muñoz et al., 2015) en las que se incluyen pacientes que no han recibido tratamiento antipalúdico previo reciente con alguna de las siguientes pruebas diagnósticas positivas:

- Test de diagnóstico rápido para *P. falciparum* positivo.

y

- Diagnóstico microscópico con gota gruesa o extensión fina en la que aparecen trofozoitos o esquizontes de *P. falciparum*.

y/o

- Pruebas de biología molecular con PCR positiva para *P. falciparum*.

3.4. Diagnóstico de paludismo

El diagnóstico inicial de la infección importada por *P. falciparum* se suele llevar a cabo inicialmente mediante un test de diagnóstico rápido con un doble componente antigénico, uno específico para *P. falciparum* (HRP-2 o LDH) que habitualmente es muy sensible y otro común para el género *Plasmodium* (LDH o Aldolasa). Sin embargo, precisa de una gota gruesa y/o extensión fina para el diagnóstico de especie.

Las muestras de sangre son teñidas mediante técnicas estándares con una disolución de Giemsa durante 30 minutos y revisadas por un microbiólogo experto que en nuestro caso determina la positividad de la muestra y que se trata de la especie *P. falciparum*. La parasitemia se mide determinando el número de trofozoitos por microlitro o la proporción de hematíes parasitados expresado en tanto por ciento (%).

La prueba de biología molecular con PCR es más sensible y puede diagnosticar infecciones por *Plasmodium* spp con RDT y gota gruesa negativa, lo que se considera paludismo submicroscópico.

Una vez establecido adecuadamente el diagnóstico de diabetes mellitus y paludismo, se han establecido unos criterios de inclusión y exclusión como caso y caso emparejado. La intención de los criterios es eliminar sesgos relacionados con la respuesta inmunológica a la infección por *Plasmodium* spp en dos sentidos.

En primer lugar, asegurando que el paciente tenga cierto grado de semi-inmunidad por haber sufrido episodios de paludismo previos debido a un tiempo prolongado de estancia en zona palúdica.

En segundo lugar, evitando reclutar pacientes que sufran otro tipo de inmunodepresión significativa incluyendo el embarazo. La ausencia de semi-inmunidad y la inmunodepresión se relacionan normalmente con paludismos más graves lo que podría alterar los resultados del estudio.

A continuación, se exponen las definiciones y criterios de inclusión y exclusión que se han utilizado:

3.5. Definición de caso

3.5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 y paludismo por *P. falciparum* al ingreso o durante la hospitalización.

y

- Nacido en zona palúdica, residente actual en zona no palúdica que visita a familiares y amigos (VFR).

o

- Inmigrante reciente (<12 meses) de zona palúdica.

3.5.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con otras causas de inmunosupresión tales como inmunodeficiencias congénitas, serología positiva para VIH, cirrosis hepática, embarazo, uso de fármacos inmunosupresores o tratamiento con quimioterapia.
- Infecciones por especies de paludismo no-*falciparum* o infecciones mixtas.

3.6. Definición de caso emparejado

3.6.1. Criterios de inclusión

- Paciente diagnosticado de paludismo por *P. falciparum* preferentemente en el mismo centro sanitario que el caso al que se empareja.
- Debe ser de igual sexo que el caso, pero sin diabetes mellitus.
- Con la misma edad en el año del diagnóstico (± 5 años). Si no tiene la edad exacta del caso se alterna la edad de emparejamiento +1 año, -1 año, +2 años, -2 años, + 3 años, - 3 años, etc.

y

- Nacido en zona palúdica, residente actual en zona no palúdica que visita a familiares y amigos (VFR).

o

- Inmigrante reciente (<12 meses) de zona palúdica.

3.6.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con otras causas de inmunosupresión tales como inmunodeficiencias congénitas, serología positiva para VIH, cirrosis hepática, embarazo, uso de fármacos inmunosupresores o tratamiento con quimioterapia.
- Infecciones por especies de paludismo no-*falciparum* o infecciones mixtas.

3.7. Número de casos emparejados por caso

Tres casos emparejados por cada caso con diabetes mellitus.

3.8. Criterios de gravedad de la OMS

Los criterios utilizados para clasificar un caso como grave en infecciones por *P. falciparum* son los publicados por la OMS en el año 2015 (WHO, 2015):

- Alteración del nivel de conciencia: escala de coma Glasgow <11 en adultos (malaria cerebral).
- Crisis epilépticas (malaria cerebral)
- Shock: se define como compensado con un llenado capilar ≥ 3 segundos, o un gradiente de temperatura en la pierna (proximal o media), sin hipotensión. Shock descompensado se define como tensión arterial sistólica < 80 mmHg en adultos, con signos de mala perfusión.
- Fracaso renal agudo: creatinina en suero o plasma > 3 mg/dL o urea en sangre >20 mmol/L (>120 mg/dL).

- Sangrado significativo: incluyendo sangrado recurrente o prolongado por nariz, encías, venopunciones, hematemesis o melenas.
- Anemia grave: concentración de hemoglobina < 7 g/dL o hematocrito < 20% en adultos con un recuento parasitario > 10.000/mcL.
- Edema pulmonar: confirmado radiológicamente o con saturación de oxígeno basal < 92% con una frecuencia respiratoria > 30/minuto y crepitantes a la auscultación (SDRA).
- Hiperparasitemia: una parasitemia > 10% en zonas endémicas, aunque en paludismos importados se utiliza el nivel > 5% para asegurar una mejor vigilancia y tratamiento.
- Ictericia: bilirrubina total plasmática 3 mg/dL con un recuento parasitario >100.000/mcL.
- Acidosis: un déficit de bases >8 mEq/L o un bicarbonato < 15 mmol/L o un lactato en plasma ≥ 5 mmol/L.
- Hipoglucemia: glucosa en plasma <40 mg/dL.
- Postración: debilidad generalizada que impide a la persona sentarse, levantarse o caminar.

3.9. Profilaxis antipalúdica

Los fármacos considerados adecuados en la actualidad para la profilaxis antipalúdica en el África Subsahariana son Atovaquona-proguanil, mefloquina y doxiciclina, con sus diferentes posologías y pautas de administración que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.- Fármacos para la profilaxis antipalúdica en áreas con *P. falciparum* resistente a cloroquina. (Elaboración propia).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mefloquina (Lariam® 250mg) 1 comprimido semanal. Iniciar 1 semana antes de entrar en zona palúdica, durante la estancia y 4 semanas después de salir de zona palúdica. • Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido al día. Iniciar 1 día antes de entrar en zona palúdica, durante la estancia y 4 semanas después de salir de zona palúdica. • Atovaquona + proguanilo (Malarone® 250 mg/100 mg) 1 comprimido al día. Iniciar 1 día antes de entrar en zona palúdica, durante la estancia y 1 semana después de salir de zona palúdica. |
|---|

3.10. Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como referencia la parasitemia, que en la literatura científica es un parámetro que en una zona endémica parece mostrar una diferencia significativa, con menores parasitemias en pacientes diabéticos con paludismo respecto a los no diabéticos (Ikekpeazu EJ, 2010). En un estudio preliminar con 52 pacientes que realizamos en dos hospitales de la Comunidad de Madrid esta diferencia mostraba una tendencia no significativa en el mismo sentido (Rubio Olivera et al., 2015).

El cálculo se realizó para varianzas iguales con diferencia de medias a detectar de 0,065, una desviación estándar común de 0,123 y una razón entre tamaños muestrales de 3. Se aplicó un nivel de confianza del 95% para una potencia estadística del 80%. El tamaño muestral resultante para el grupo de casos diabéticos con paludismo fue de 38 pacientes y 114 el grupo de casos emparejados, con una suma total de 152 pacientes.

La principal dificultad que enfrentó este estudio fue la posibilidad de no alcanzar un número suficiente de pacientes diabéticos con paludismo que cumplieren con los criterios restrictivos propuestos. Como ejemplo, en un estudio retrospectivo reciente a nivel de toda Suecia y durante un periodo de 10 años se contabilizaron únicamente 33 casos de paludismo importado en pacientes con diabetes mellitus (Wyss et al., 2017).

Para minimizar este riesgo se realizó un importante esfuerzo de contacto, invitación e información a más de 40 hospitales a nivel nacional y europeo, que reciben regularmente y tienen experiencia en pacientes con paludismo importado, incluido el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA). También se ha contado con la colaboración de TropNet Europe (*European Network for Tropical Medicine and Travel Health*), una red europea de vigilancia e investigación en enfermedades importadas de la que forma parte el HUPA. Inicialmente se estimó que se podría reunir una muestra de entre 40 y 50 casos con paludismo y diabetes y entre 120 y 150 casos emparejados.

En este estudio se incluyeron casos de paludismo diagnosticados hasta el 31 de Mayo de 2018.

3.11. Plan de trabajo y periodo de estudio

El estudio ha seguido el siguiente plan temporal de trabajo:

- Mayo - Septiembre 2016: revisión bibliográfica, diseño del estudio y elaboración de la documentación.
- Octubre - Diciembre de 2016: invitación a los centros sanitarios que pudieran participar en el estudio, envío de documentación e información.
- Enero 2017 - Mayo 2018: periodo de recogida de datos.
- Mayo - Junio 2018: análisis estadístico de los datos e interpretación de los resultados a la luz de la literatura científica.

3.12. Recogida de datos

Los datos recogidos en este estudio incluyeron sexo, edad, etnia, tiempo residiendo en países sin paludismo, países visitados, fechas y motivo de viaje, profilaxis farmacológica de paludismo, patologías subyacentes incluyendo hipertensión, tipo de diabetes y su tratamiento, otras causas de inmunosupresión (para valorar criterios de exclusión), fecha de diagnóstico microbiológico, fecha de inicio de síntomas y signos clínicos presentados. Las complicaciones de paludismo grave se clasificaron de acuerdo con los criterios de la OMS modificados (WHO, 2015).

La fecha más cercana de posible inoculación se definió como el último día de estancia en la zona endémica de paludismo. Los pacientes fueron clasificados como inmigrantes recientes cuando habían permanecido en un país sin paludismo durante un periodo menor de un año previo al diagnóstico. Se clasificó como VFR a los inmigrantes que viajaron a un país endémico de paludismo después de al menos un año de estancia en un área sin paludismo para visitar a sus familiares y amigos. Si estos mismos inmigrantes viajaron a una zona palúdica con otros fines como turismo, cooperación o trabajo de larga estancia se clasificaron como viajeros, cooperantes o expatriados.

Los resultados de laboratorio registrados incluyeron los datos microbiológicos del diagnóstico de paludismo (gota gruesa, test rápidos con antígeno común y de *P. falciparum* y PCR) con cuantificación de parasitemia, serología de hepatitis B, C y VIH.

También se incluyó la hematología con recuento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas y bioquímica con valores nadir de glucosa, creatinina, albúmina, Glutamato oxalacetato transaminasa (GOT), Glutamato piruvato transaminasa (GPT), fosfatasa alcalina (FAL), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total (BRT) en plasma y valores de coagulación, a saber, razón normalizada internacional (INR) y tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT). En el caso de diabéticos también se incluyó la hemoglobina glicosilada. El valor de laboratorio elegido debía ser el más anormal

registrado desde el día del inicio de los síntomas hasta la semana del diagnóstico. Se recogieron, así mismo, el tratamiento y su cumplimiento, la evolución clínica y microbiológica, y la duración de la hospitalización si el paciente precisó ingreso.

Se diseñó un formulario anonimizado de recogida de datos (Anexo I) que se completó después de la revisión de las historias clínicas y de los resultados de laboratorio. Con todo ello se diseñó una base de datos con el programa SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) con un sistema de codificación para su manejo estadístico.

3.13. Análisis estadístico

Las diferencias de proporciones se evaluaron mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según correspondía para el tamaño de la muestra. Las medias entre grupos se calcularon mediante el uso de la t de Student para muestras independientes si se asumía una distribución normal; se utilizó el test de Levene para la homogeneidad de varianzas. Si la normalidad no era válida, se utilizaba la prueba de Mann-Whitney para variables no paramétricas.

Para la prueba de normalidad, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilks para muestras pequeñas o el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección Lilliefors para muestras grandes. Los valores se presentaron como medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartil para distribuciones no paramétricas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Los resultados finales del estudio se presentan en tablas de doble entrada con su significación estadística.

3.14. Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión de la bibliografía sobre el tema. Para ello se elaboró una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline-PubMed, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Sciencedirect/Clinicalkey y DialNet, incluyendo en los criterios de selección aquellos artículos y comunicaciones científicas publicadas durante el periodo comprendido entre los años 1960 y 2018.

Los términos de búsqueda utilizados fueron: "diabetes" y "malaria" o "paludism/paludismo" o "*Plasmodium*". Para seleccionar los que realmente estaban relacionados con los temas tratados se utilizaron los siguientes criterios:

- Estudios sobre la interacción del paludismo y la diabetes mellitus en seres

humanos a nivel epidemiológico, entomológico, clínico, farmacológico, fisiopatológico o inmunitario.

- Todas las especies de *Plasmodium* spp humanos con preferencia para el *Plasmodium falciparum*.
- Incluyendo diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2.
- Estudios en modelos experimentales animales (sobre todo con *Plasmodium* spp murinos) o modelos in vitro.
- Idiomas: inglés, español, francés, italiano o portugués.

Se utilizó el gestor bibliográfico Endnote online™ y Endnote X9™ para la selección y ordenamiento de las citas bibliográficas.

3.15. Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Anexo II). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha clasificado el estudio como “*Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo*” (Anexo III).

La información ha sido recogida con carácter retrospectivo y dentro del cuidado rutinario del paciente sin necesidad de indagaciones adicionales. La extracción de datos médicos se realizó de manera anónima. Las bases de datos de los pacientes son anónimas y están codificadas únicamente con identificación del hospital de referencia. Todos los datos recogidos para el estudio, han sido tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. El estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación médica.

4. RESULTADOS

Tras finalizar el periodo de reclutamiento se consiguió un total de 46 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus con infección importada por *P. falciparum* y sus correspondientes 138 casos emparejados. Colaboraron 14 centros sanitarios europeos, doce de ellos españoles y dos italianos (tabla 2). Los datos recopilados de todos ellos se analizaron estadísticamente y se plasmaron en varias tablas que pasamos a comentar.

Tabla 2.- Centros sanitarios participantes en el estudio. (Elaboración propia).

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid
Hospital Vall D´Hebron-Drassanes, Barcelona
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Hospital del Poniente-El Ejido, El Ejido, Almería
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid
Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar, Verona, Italia
Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia
Hospital Clinic, Barcelona
Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona
INMI Spallanzani, Roma, Italia
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

4.1. Características demográficas y epidemiológicas

Las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes del estudio se muestran en las tablas 3a y 3b. Los datos se dividen en dos columnas; la primera presenta los del grupo de diabéticos y la segunda los resultados de los no diabéticos.

De los 46 diabéticos con infección por *P. falciparum*, la gran mayoría (93,5%) cumplían criterios diagnósticos de diabetes tipo 2. Únicamente 3 de los 46 (6,5%) sufrían una diabetes tipo 1, todos ellos en tratamiento con insulina. Más de la mitad de los diabéticos tipo 2 tenían pautado previamente un tratamiento farmacológico, o bien con antidiabéticos orales (52,2%), insulina (4,3% al eliminar los 3 con diabetes tipo 1) o ambos fármacos (6,5%). Tres sólo mantenían una dieta adaptada de diabético y un último ningún tratamiento farmacológico ni dietético. No conocemos los que se diagnosticaron de diabetes coincidiendo con la infección malárica.

El sexo y la etnia de los pacientes formaban parte de los criterios de selección por lo que, como es lógico, los números están igualados en los dos grupos. Existe un mayor porcentaje de varones (71,7%) respecto al de mujeres. El 100% eran de raza africana. Se excluyeron varios diabéticos caucásicos porque tenían menos probabilidades de haber adquirido cierta semi-inmunidad frente al paludismo, aunque hubieran vivido largas estancias de adulto en zonas endémicas. Como mencionamos, esta selección favorecía una mayor homogeneidad en la población de estudio.

La mediana de edad fue de 46,5 y 46 años, respectivamente, y no mostraba diferencias en ambos grupos ya que también formaba parte de las condiciones de emparejamiento de los pacientes dentro de un margen de ± 5 años.

Tabla 3a.- Características demográficas y epidemiológicas*. (Elaboración propia)

	Con Diabetes mellitus n = 46	Sin Diabetes mellitus n = 138	p
Diabetes mellitus tipo 1	3 (6,5%)		
Diabetes mellitus tipo 2	43 (93,5%)		
Tratamiento de diabetes			
Sólo dieta	3 (6,5%)		
Antidiabéticos orales	24 (52,2%)		
Insulina	5 (10,9%)		
Antidiabéticos orales + insulina	3 (6,5%)		
Sin tratamiento	1 (2,2%)		
No consta	10 (21,7%)		
Sexo			1
Varón	33 (71,7%)	99 (71,7%)	
Mujer	13 (28,3%)	39 (28,3%)	
Edad, años, mediana (RI)	46,5 (40,75 – 54,25)	46 (40 - 53)	0,460
Etnia			1
Africana	46 (100%)	138 (100%)	
Nacionalidad			0,416
Guinea Ecuatorial	19 (41,3%)	51 (37%)	
Nigeria	17 (37%)	43 (31,2%)	
Ghana	2 (4,3%)	9 (6,5%)	
Mali	0	4 (2,9%)	
Senegal	1 (2,2%)	5 (3,6%)	
R.D. del Congo	0	4 (2,9%)	
Camerún	0	2 (1,4%)	
Guinea Bissau	0	2 (1,4%)	
Togo	0	1 (0,7%)	
Liberia	0	1 (0,7%)	
Costa de Marfil	1 (2,2%)	0	
Benín	0	1 (0,7%)	
Sierra Leona	0	2 (1,4%)	
Mozambique	0	1 (0,7%)	
Guinea-Conakry	0	3 (2,2%)	
Uganda	0	1 (0,7%)	
Gambia	2 (4,3%)	1 (0,7%)	
Burkina Faso	0	4 (2,9%)	
Sudán	0	1 (0,7%)	
Angola	2 (4,3%)	1 (0,7%)	
Gabón	2 (4,3%)	0	
Kenia	0	1 (0,7%)	

*Los valores son número de pacientes (%) y mediana (rango intercuartil).

Abreviatura. RI: rango intercuartil.

Tabla 3b.- Características demográficas y epidemiológicas (continuación)*. (Elaboración propia).

	Con Diabetes Mellitus n = 46	Sin Diabetes Mellitus n = 138	p
Tipo de paciente y motivo del viaje			0,102
Visita a familiares y amigos	36 (78,3%)	122 (88,4%)	
Inmigrante reciente	8 (17,4%)	15 (10,9%)	
Trabajo/cooperación/expatriado	2 (4,3%)	1 (0,7%)	
Tiempo de residencia en España, días, mediana (RI)	3.650 (1.095 – 4.562,50)	3.650 (1.825 – 5.475)	0,819
Duración del viaje, días, mediana (RI)	30 (21-44,5)	30 (21-60)	0,553
País de infección			0,426
Guinea Ecuatorial	19 (41,3%)	51 (37%)	
Nigeria	17 (37%)	43 (31,2%)	
Ghana	2 (4,3%)	9 (6,5%)	
Mali	0	3 (2,2%)	
Senegal	1 (2,2%)	5 (3,6%)	
R.D. del Congo	0	4 (2,9%)	
Camerún	0	2 (1,4%)	
Guinea Bissau	0	2 (1,4%)	
Togo	0	1 (0,7%)	
Liberia	0	1 (0,7%)	
Costa de Marfil	1 (2,2%)	0	
Benín	0	1 (0,7%)	
Sierra Leona	0	3 (2,2%)	
Mozambique	0	1 (0,7%)	
Guinea-Conakry	0	3 (2,2%)	
Uganda	0	1 (0,7%)	
Gambia	2 (4,3%)	1 (0,7%)	
Burkina Faso	0	4 (2,9%)	
Sudán	0	1 (0,7%)	
Angola	2 (4,3%)	1 (0,7%)	
Gabón	2 (4,3%)	0	
Kenia	0	1 (0,7%)	
Profilaxis			0,771
Adecuada	0	2 (1,5%)	
Incompleta	5 (10,9%)	12 (8,7%)	
Sin profilaxis	33 (71,7%)	103 (74,6%)	
Inmigrante reciente [†]	7 (15,2%)	15 (10,8%)	
No consta	1 (2,2%)	6 (4,3%)	
Virus Hepatitis B			0,488
VHB activa	2 (4,3%)	4 (2,9%)	
Curada o vacunada	2 (4,3%)	14 (10,1%)	
Negativa	25 (54,3%)	65 (47,1%)	
No consta	17 (37%)	55 (39,8%)	
Virus Hepatitis C			0,497
Positiva	4 (8,7%)	8 (5,8%)	
Negativa	31 (67,4%)	105 (76%)	
No consta	11 (23,9%)	34 (24,6%)	
Hipertensión	11 (23,9%)	22 (15,9%)	0,921

*Los valores son número de pacientes (%) y mediana (rango intercuartil). [†]Profilaxis no aplicable.

Abreviaturas. RI: rango intercuartil. VHB: virus hepatitis B.

Si por otro lado nos fijamos en el país de infección, prácticamente la totalidad coincide con el de su nacionalidad salvo en el caso de un paciente de Mali que se infectó en Sierra Leona.

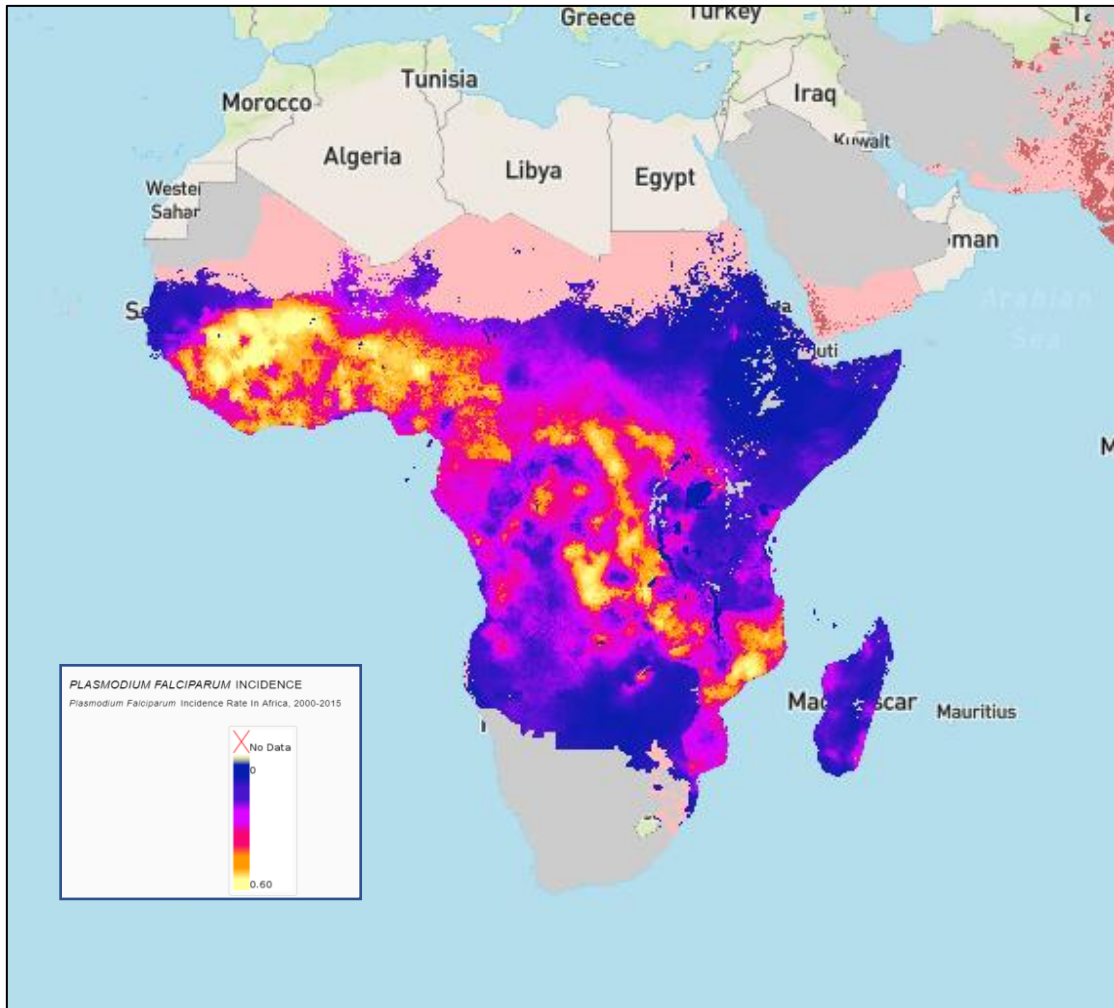


Figura 2.- Tasas de incidencia de infección por *Plasmodium falciparum* en África, año 2015. The Malaria Atlas Project. <https://map.ox.ac.uk/explorer/#/>.

En el análisis del tipo de paciente y motivo del viaje, un alto porcentaje (78,3% y del 88,4%, respectivamente) fueron los llamados VFR, personas que viven en Europa y realizan viajes a su lugar de origen para visitar a familiares y amigos. El segundo colectivo más importante fueron los inmigrantes recientes, que establecimos en menos de un año de estancia en Europa. Un último grupo minoritario también se encontraba residiendo en Europa, pero las razones de su viaje a zona palúdica serían el trabajo o la cooperación de menor o mayor duración (expatriado). En estos tres grupos existían

unas diferencias no significativas con más VFR entre los no diabéticos respecto a los diabéticos (88,4% versus 78,3%) y un mayor número de inmigrantes recientes o por motivo de trabajo/cooperación/expatriado en el colectivo de diabéticos (17,4% versus 10,9% y 4,3% versus 0,7%). La duración del viaje a zonas palúdicas, excluyendo a los inmigrantes recientes, mostraron la misma mediana de 30 días. Por otro lado, el tiempo de residencia en Europa de los pacientes reclutados fue muy largo, con una misma mediana de 10 años en ambos grupos, esta vez incluyendo los inmigrantes recientes.

Entre los que viajaron por diversas razones, la adherencia a una profilaxis antipalúdica fue muy baja. En el grupo de diabéticos ninguno realizó una profilaxis completa y únicamente lo hizo el 1,5% de los no diabéticos. Otro pequeño porcentaje de ambos grupos (10,9% versus 8,7%) tomó alguna medicación profiláctica, pero de forma incompleta.

En el terreno de otras patologías acompañantes, los pacientes diabéticos añadían el diagnóstico de hipertensión en un porcentaje mayor (23,9%) que los no diabéticos (15,9%) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. También se demostró una mayor frecuencia de infección activa por hepatitis B y C en el grupo de los diabéticos, aunque tampoco de forma significativa. Recordemos que se excluyeron los pacientes con infección por el VIH y con otras patologías o tratamientos que pudieran significar algún otro grado de inmunodepresión.

4.2. Características parasitológicas y analíticas

Para el diagnóstico del paludismo se contó con las 3 técnicas más utilizadas en la actualidad, la gota gruesa, el test de diagnóstico rápido (RDT) y las técnicas moleculares o PCR. Los resultados finales se muestran en la tabla 4.

La gota gruesa se realizó en la totalidad de los pacientes, aunque inicialmente fue negativa en 5 de los diabéticos (10,9%) y en 9 del grupo no diabético (6,5%). En estos casos el diagnóstico de infección por *P. falciparum* se confirmó con la técnica de PCR. Reseñar que en 3 de los 5 diabéticos con gota gruesa negativa se realizó un RDT, con resultado positivo en todos ellos, al menos del Ag de *P. falciparum*. En cambio, se realizaron 8 RDT a los 9 no diabéticos, con resultado positivo en 5 y negativo en 3 (resultados no mostrados en la tabla). Los RDT muestran una alta sensibilidad que llega a ser del 97,2% y del 95,8%, respectivamente, en los que se realizó dicha prueba.

Tabla 4.- Características parasitológicas y analíticas*. (Elaboración propia)

	Con Diabetes Mellitus n = 46	Sin Diabetes Mellitus n = 138	p
Gota gruesa			0,335
Positiva	41 (89,1%)	129 (93,5%)	
Negativa	5 (10,9%)	9 (6,5%)	
Ag <i>Plasmodium falciparum</i>			1
Positivo	35 (76,1%)	115 (83,3%)	
Negativo	1 (2,2%)	5 (3,7%)	
No consta	10 (21,8%)	18 (13%)	
Ag palúdico común			0,1
Positivo	29 (63%)	82 (59,4%)	
Negativo	5 (10,9%)	33 (23,9%)	
No consta	12 (26,1%)	23 (14,7%)	
PCR <i>P. falciparum</i> realizadas	19 (41,3%)	59 (42,7%)	0,863
Gota gruesa negativa + PCR positivo	5 (10,9%)	9 (6,5%)	0,335
Parasitemia, mediana/mcL (RI)	9.000 (4.557 – 48.951,75)	5.010 (1.593 – 45.000)	0,446
Índice parasitemia, mediana % (RI)	0,75 (0,1-2)	0,6 (0,06-1,55)	0,284
Nivel de Parasitemia			0,279
Bajo (<1% ó <50.000/mcL)	24 (52,2%)	81 (58,7%)	
Moderado (1-5% ó 50.000-250.000/mcL)	11 (23,9%)	40 (29%)	
Alto (>5% ó >250.000/mcL)	4 (8,7%)	5 (3,7%)	
No consta o gota gruesa negativa	7 (15,2%)	12 (8,6%)	
Leucocitos, mediana x mcL (RI)	5.220 (3.875-6155)	5.200 (4.000-6.155)	0,748
Hemoglobina, mediana g/dL (RI)	12,9 (11.225-13,9)	12,7 (11.6-13,9)	0,393
Plaquetas, mediana x mcL (RI)	99.000 (62.000-129.250)	108.000 (68.750-145.750)	0,300
Glucosa, mediana mg/dL (RI)	206 (151-286)	97 (86,25-108)	0,000
Albúmina, mediana gr/dL (RI)	3,105 (2,855-3,6)	3,4 (3,1-3,95)	0,026
Creatinina, mediana mg/dL (RI)	0,995 (0,885-1,2325)	1 (0,8050-1,15)	0,386
LDH, mediana IU/L (RI)	349 (266-432,5)	330,5 (252,75-457,75)	0,939
GOT, mediana IU/L (RI)	29,5 (22-44,5)	32 (25-46)	0,387
GPT, mediana IU/L (RI)	33 (22-60)	35 (23-54)	0,661
Fosfatasa alcalina, mediana IU/L (RI)	79,5 (67,25-181,75)	68 (60-87,5)	0,118
Bilirrubina, mediana mg/dL (RI)	1 (0,7475-1,51)	1 (0,7275-1,5425)	0,903
INR, mediana (RI)	1,095 (1,03-1,1975)	1,09(1-1,2)	0,778
APTT, mediana (RI)	30 (27-33,5)	30,3 (28-33,9)	0,999
HbA1C, %	7,2 (6,1-11,3)		

*Los valores son número de pacientes (%) y mediana (rango intercuartil).

Abreviaturas. Ag: antígeno. APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado. GOT: aspartato aminotransferasa. GPT: alanino aminotransferasa. HbA1C: hemoglobina glicosilada. INR: razón normalizada internacional. LDH: lactato deshidrogenasa. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. RI: rango intercuartil.

Al cuantificar la cantidad de trofozoitos en sangre mediante su número absoluto se obtuvo una mayor parasitemia en el grupo de diabéticos con una mediana de 9.000/mcL frente a 5.010/mcL en los casos emparejados, aunque representó una tendencia no significativa. También se mostró esta tendencia al cuantificarla por índice de parasitemia o porcentaje de hematíes parasitados, con un 0,75% frente al 0,60%, respectivamente. Una vez convertidos estos dos parámetros en 3 niveles de parasitemia, bajo (<1% o <50.000/mcL), moderado (1-5% o 50.000-250.000/mcL), o alto (>5% o >250.000/mcL), se objetivó que este último nivel era el que marcaba la diferencia ya que allí se encontraba el 9,1% de los pacientes con diabetes y sólo el 3,7% de los no diabéticos.

Los principales valores analíticos del hemograma tampoco mostraron diferencias estadísticas entre ambos grupos. Los niveles de leucocitos se encontraron dentro de rangos de normalidad. La mediana de la hemoglobina mostró un leve descenso similar en ambos grupos (12,9 versus 12,7 g/dL). La cantidad de plaquetas demostró una reducción significativa en ambos grupos, algo más profunda en el caso de los diabéticos con una mediana de 99.000/mcL frente a los 108.000 en los no diabéticos, aunque, como ya se ha mencionado, sin significación estadística. Tampoco se demostraron diferencias en los parámetros de coagulación representados por el INR y la APTT. En este estudio no se recogieron los valores de fibrinógeno o dímero-D.

De los 8 parámetros bioquímicos analizados, sólo los niveles de glucosa y albúmina demostraron diferencias significativas. Como es lógico las glucemias fueron bastante más elevadas en el caso de los pacientes con diabetes mellitus. En el caso de la albúmina, los valores fueron más bajos en los diabéticos (3,105 versus 3,4 g/dL). El resto de análisis bioquímicos que incluían creatinina, LDH, GOT, GPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina fueron similares en los dos grupos. Por último, se pudieron obtener los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1C) en 15 de los pacientes diabéticos con un valor de mediana de 7,2% aunque cuatro de ellos superaban el nivel del 10%.

4.3. Características clínicas y terapéuticas

En la tabla 5 están representados los signos y síntomas que presentaron los pacientes, la evolución temporal y los tratamientos antipalúdicos que recibieron.

El primer intervalo de tiempo analizado desde el momento de salida de la zona palúdica hasta la aparición de los síntomas representa el tiempo mínimo de latencia o incubación de la infección, y es algo mayor en los diabéticos con una mediana de 4

Tabla 5.- Características clínicas y terapéuticas*. (Elaboración propia).

	Con Diabetes Mellitus n = 46	Sin Diabetes Mellitus n = 138	p
Tiempo desde la llegada a la aparición de síntomas, días, mediana (RI)	4 (0-10,5)	2 (0-7)	0,134
Tiempo desde la aparición de síntomas al diagnóstico, días, mediana (RI)	4 (2-6,5)	4 (2-7)	0,799
Clínica			
Fiebre	40 (87%)	131 (94,9%)	0,093
Cefalea	20 (43,5%)	85 (61,6%)	0,032
Náuseas	17 (37%)	52 (37,7%)	0,930
Vómitos	9 (19,6%)	31 (22,5%)	0,680
Astenia	6 (13%)	14 (10,1%)	0,548
Dolor abdominal	12 (26,1%)	21 (15,2%)	0,096
Diarrea	4 (8,7%)	17 (12,3%)	0,503
Clínica respiratoria	4 (8,7%)	11 (8%)	1
Artralgias	15 (32,6%)	43 (31,2%)	0,855
Mialgias	18 (39,1%)	59 (42,8%)	0,666
Otros (urinaria, cardiovascular, ocular)	9 (17,4%)	16 (11,6%)	0,312
Asintomático	5 (10,9%)	2 (1,4%)	0,011
Sin criterios de gravedad	40 (87%)	132 (95,7%)	0,038
Con criterios de gravedad	6 (13%)	6 (4,3%)	
Fracaso renal agudo, creatinina > 3 mg/dl	1 (2,2%)	1 (0,7%)	
Paludismo cerebral, Glasgow < 11	1 (2,2%)	0	
Hiperparasitemia > 5% o 250.000/mcL	4 (8,7%)	5 (3,7%)	
Hipoglucemia	0	0	
Acidosis metabólica	0	0	
Bilirrubina > 3 mg/dl + parasitemia > 100.000/mcL	0	0	
Anemia grave, hemoglobina < 7 g/dL	0	0	
Mortalidad	0	0	
Ingreso hospitalario	40 (86,9%)	103 (74,63%)	0,082
Duración de la hospitalización, días, mediana (RI)	4 (3-6,75)	4 (3-5)	0,255
Tratamiento			0,094
Atovacuona-proguanil	19 (41,3%)	54 (39,7%)	
Quinina + doxiciclina	11 (23,9%)	34 (25%)	
Quinina + Clindamicina	0	2 (1,5%)	
Quinina	1 (2,2%)	0	
Dihidroartemisinina-piperaquina	6 (13%)	28 (20,6%)	
Artemeter-lumefantrina	1 (2,2%)	7 (5,1%)	
Mefloquina + Clindamicina	2 (4,3%)	3 (2,2%)	
Artesunato iv + Dihidroartemisinina-piperaquina	1 (2,2%)	0	
Artesunato iv + Atovacuona-proguanil	1 (2,2%)	2 (1,5%)	
Sulfadoxina-pirimetamina	2 (4,3%)	0	
Artemeter im + Dihidroartemisinina-piperaquina	1 (2,2%)	0	
B artemeter + sulfametopirazina-pirimetamina	0	3 (2,2%)	
Artesunato iv + Doxiciclina + B artemeter	1 (2,2%)	0	
Quinina + Artemeter-lumefantrina	0	1 (0,7%)	
Mefloquina	0	1 (0,7%)	
Artesunato iv + Doxiciclina	0	1 (0,7%)	

*Los valores son número de pacientes (%) y mediana (rango intercuartil). Abreviaturas. RI: rango intercuartil. im: intramuscular. iv: intravenoso.

días frente a 2, en el otro grupo. En cambio, el tiempo que tardan en recibir atención médica es igual a 4 días en ambos.

Entre los signos clínicos y síntomas cabe destacar dos, que presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. En primer lugar, entre los diabéticos hubo mayor proporción de asintomáticos que en los no diabéticos (el 10,9% frente al 1,4%, respectivamente; $p=0,011$). En cambio, la cefalea fue menos frecuente en el primer grupo (43,5% versus 61,6%; $p=0,032$). Los diabéticos también tuvieron una tendencia a presentar menos fiebre (87% versus 97,1%), que es el signo más frecuente del paludismo. El resto de signos y síntomas que incluye náuseas, vómitos, astenia, dolor abdominal, diarrea, clínica respiratoria, artralgias, mialgias y otros menos frecuentes, no demostraron diferencias.

Aplicando a los dos colectivos los criterios de gravedad de la OMS para las infecciones por *P. falciparum* se obtuvieron diferencias significativas en el número de pacientes que sufrieron episodios graves. Seis de los diabéticos (13%) presentaron paludismos graves, 4 de ellos con hiperparasitemia superior al 5%, uno con fracaso renal agudo y el último desarrollando una malaria cerebral. Entre los no diabéticos, el 4,3% (6 pacientes) se clasificaron como casos graves, por presentar 5 hiperparasitemias por encima del 5% y un fracaso renal agudo. No se describió ningún caso con otros criterios de gravedad y ninguno de los pacientes falleció. La mayoría fueron ingresados en el hospital, aunque en mayor proporción cuando tenían diabetes (86,9% versus 74,63%; NS). La estancia mediana de ingreso fue igual en ambos grupos.

Respecto al tratamiento se encontraron 16 pautas diferentes de antipalúdicos. En la mayoría la medicación se suministró vía oral. En 4 pacientes diabéticos y en otros 3 no diabéticos se utilizó la vía parenteral intravenosa o intramuscular (Artesunato iv, artemeter im).

4.4. Revisión bibliográfica

Siguiendo la estrategia de revisión bibliográfica el resultado final de la búsqueda se encontró un total de 2370 artículos y comunicaciones una vez eliminadas las duplicidades. Después de analizar los resúmenes se eliminaron los no relacionados y se seleccionaron por relevancia un total de 122 para una revisión completa.

5. DISCUSIÓN

Una de las primeras cuestiones que nos planteamos al inicio de este estudio fue conocer si los pacientes reclutados para este trabajo constituían un grupo representativo del conjunto de la población objeto de la investigación. Para averiguarlo se analizaron las diferentes características demográficas y epidemiológicas descritas en los resultados y se compararon con los datos de la literatura científica descritos en estudios epidemiológicos de paludismo, diabetes u otras enfermedades crónicas en el África subsahariana y países de renta alta.

5.1. Distribución de diabetes tipo 1 y tipo 2

La distribución de ambas diabetes en nuestro grupo de estudio muestra un 6,5% de diabetes mellitus tipo 1 y un 93,5% de diabetes tipo 2. En el África subsahariana la diabetes tipo 2 representa más del 90% de las diabetes con una prevalencia muy variable que abarca desde el 1% en la población rural de Uganda hasta el 12% de la población urbana en Kenia. La diabetes gestacional varía del 0% en Tanzania al 9% en Etiopía. La prevalencia de pacientes con diabetes tipo 1 es mucho menor, desde cifras del 4 por 100.000 en Mozambique al 12 por 100.000 en Zambia (Hall, Thomsen, Henriksen, & Lohse, 2011). Estas cifras de diabetes tipo 1 están disminuidas en países de baja renta respecto a países más desarrollados ya que muchos pacientes no sobreviven al debut o al mal control de su enfermedad. También existen graves dificultades para conseguir y almacenar en condiciones adecuadas la insulina o disponer de glucómetros. Por último, existen barreras socioeconómicas o geográficas para el acceso a cuidados médicos de la diabetes y sus complicaciones o para el seguimiento de una dieta adecuada (Beran, Yudkin, & de Courten, 2005).

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 es mayor en países de renta alta, como por ejemplo en Reino Unido, que cuenta con unos 200 diabéticos tipo 1 por 100.000 menores de 19 años y en total, representa cerca del 10% de todos los pacientes diabéticos (UK, 2017). Por lo tanto, la distribución de ambas diabetes en nuestro estudio (6,5% versus 93,5%) se acerca más a la de un país de renta alta que a la de una nación del África Subsahariana. En un trabajo reciente sobre paludismo importado en Suecia, el 12,1 % (4 de 33) de los diabéticos con malaria eran tipo 1 (Wyss et al., 2017) aunque el resultado incluía un porcentaje mucho menor de pacientes nacidos en zonas palúdicas (58,4%) frente al 100% de nuestro estudio. Como en nuestro caso, la mayoría eran inmigrantes asentados con largas estancias en Europa, y parece demostrado que la prevalencia de diabetes en estas poblaciones se iguala e incluso supera a las autóctonas de etnia caucásica. Por ejemplo, algunos estudios concluyen que existe una mayor prevalencia global de diabetes en minorías étnicas como la negra en

Reino Unido (UK, 2017) y un mayor riesgo de diabetes tipo 1 en africanos que migran a países de alta renta (Hjern, Soderstrom, & Aman, 2012).

A la vista de estos resultados, la relación diabetes tipo 1/diabetes tipo 2 de nuestro estudio parece ser la que correspondería a la población autóctona de un país de renta alta o a una población inmigrante de países de renta baja con una larga estancia en Europa.

5.2. Riesgo de paludismo en pacientes con diabetes

Una de las cosas que conviene recordar es que, a partir del propio diseño de nuestro estudio, no es posible calcular el riesgo de infección importada por *P. falciparum* entre diabéticos y no diabéticos. No conocemos la cifra del denominador completo con el número total de viajeros que no contrajeron el paludismo, con el añadido de que tampoco se seleccionaron las diabetes en embarazadas o en pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el virus VIH. Por otro lado, tampoco conocemos la influencia de la diabetes sobre el comportamiento viajero o migratorio de esta población. Es posible que, por un lado, los diabéticos viajen menos o no emigren por sus problemas de salud o medicación. Por el contrario, en algunos casos puede que este motivo les obligue a desplazarse a países de renta superior para mejorar el control de la diabetes o de sus complicaciones.

En la actualidad se conoce que el número de viajeros diabéticos que precisan consejos de prevención del paludismo ha aumentado con el incremento de la esperanza de vida y de la prevalencia de diabetes, sumado al mayor número de viajes a zonas endémicas de malaria (Cooper, 2006). Un completo trabajo de revisión sobre los principales problemas y consejos en viajeros inmunodeprimidos, incluidos los diabéticos, hacía hincapié en un buen control de las glucemias con medicación y dieta regular, sin establecer diferencias en los consejos sobre vacunaciones, profilaxis de malaria o diarrea del viajero con los no diabéticos (Mileno & Bia, 1998). Sin embargo, este trabajo y posteriores (Suh & Mileno, 2005) no aportaban evidencias de una mayor probabilidad de paludismo en diabéticos viajeros.

Realizando una aproximación a la cuestión del riesgo de infección palúdica en pacientes diabéticos, en una serie de 305 malaras analizada en nuestro hospital en el periodo 2006-2017, se contabilizaron 10 pacientes diabéticos en las 271 infecciones por *P. falciparum* (3,7%) que se diagnosticaron (Balsa Vázquez, 2018). Un estudio reciente sobre 937 infecciones importadas por *P. falciparum* en Suecia informaba sobre un porcentaje muy similar de diabéticos (3,5%) (Wyss et al., 2017). En otra publicación de

un centro español de referencia en Medicina Tropical también representaba un 2,5% de 398 paludismos (Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012). Como veremos más adelante, esta prevalencia de diabetes se asemejaba a la de sus países de origen, la mayoría del África subsahariana.

Respecto a otra especie de *Plasmodium* como es *P. ovale* spp hemos publicado recientemente el mayor estudio prospectivo internacional sobre las características diferenciales de sus 2 subespecies, *P. ovale wallikeri* y *P. ovale curtisi* en 79 malarías importadas. Entre otras conclusiones planteamos que la diabetes mellitus parece ser un factor de riesgo para adquirir esta infección (Rojo-Marcos et al., 2018) aunque se recomienda realizar estudios más amplios para confirmarlo.

Hasta el momento actual, sólo existe un estudio epidemiológico, que sigue siendo de referencia, sobre la influencia de la diabetes mellitus en la prevalencia de paludismo en zonas endémicas y fue publicado en la revista electrónica del CDC, *Emerging Infectious Diseases*, en el año 2010 (Danquah et al., 2010). Se trataba de un estudio caso-control realizado durante 10 meses (de Agosto de 2007 a Junio de 2008) en pacientes ambulatorios de un hospital urbano de Kumasi, Ghana, una zona hiperendémica de paludismo. Se estudiaron 675 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 791 controles sin diabetes, con una edad media de 54,7 y 47,1 años respectivamente en los grupos de diabéticos y no diabéticos. De ellos, 495 eran pacientes que acudían al centro de diabetes e hipertensión (n=451). También se incluyeron vecinos, amigos (n=222), pacientes externos (n=150) y personal del hospital (n=148). Se detectaron 189 infecciones por *P. falciparum* (12,9%) mediante PCR y únicamente 13 por gota gruesa positiva (0,9%), todas con bajas parasitemias. Más del 95% de los pacientes con malaria de cualquier grupo se encontraban asintomáticos y afebriles ($T^a < 37,4^{\circ}\text{C}$), lo que representaba una limitación para el estudio de diferencias clínicas. Este patrón de una mayoría de paludismo submicroscópico y pobre expresión clínica es el habitual en los adultos de zonas hiperendémicas (Okell et al., 2009).

Como resultado principal del estudio se observó que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tenían un riesgo 46% mayor de infección por *P. falciparum* que los no diabéticos (16% versus 10%; $p = 0,001$). Además, por cada mmol/L (18mg/dl) de incremento de glucemia aumentaba un 5% la probabilidad de paludismo. Al revisar las características demográficas se vio que los pacientes diabéticos eran significativamente de mayor edad y con peores condiciones socioeconómicas. Vivían en barrios más pobres, tenían un menor nivel educativo con menos ingresos, más

desempleo y un porcentaje menor de ellos trabajaban como funcionarios. Se añadió que sufrían más tabaquismo y unos niveles de hemoglobina más bajos.

También se observó que solo el 14.1% (74/524) de los diabéticos que tomaban el antidiabético oral metformina estaban infectados por paludismo frente al 26% (34/131) de los que no lo tomaban ($p = 0,01$). Esta observación apoya aún más las conclusiones del estudio porque un porcentaje de los diabéticos tomaban una medicación que parece ser un factor de protección frente a la malaria. En nuestro estudio no se solicitó el dato del tipo de antidiabético oral que tomaban por lo que no podemos conocer el porcentaje de tratamientos con metformina.

Actualmente la metformina es una medicación de primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, resulta barata y asequible en países de baja renta. A este respecto, resulta interesante conocer que la metformina pertenece a la familia química de las biguanidas que también incluye el antimalárico proguanil, por lo que la similitud estructural (Figura 3) le podría conferir cierta actividad frente a *Plasmodium* spp. (Jones & Ward, 2002).

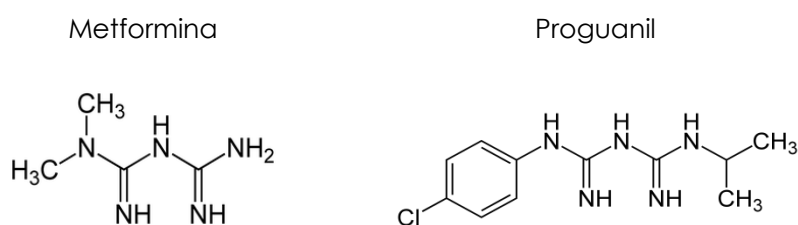


Figura 3.- Similitud estructural de metformina y proguanil.(Elaboración propia)

Muy recientemente, un estudio en modelo murino demostró que el tratamiento con metformina reducía la parasitemia en ratones infectados por *P. yoelii* respecto a no infectados, con un efecto independiente de la expansión de linfocitos T γ δ

Otros antidiabéticos más recientes y caros, como los análogos del péptido similar al glucagón o GLP-1, a altas dosis también tendrían efecto *in vitro* contra los trofozoítos de *P. falciparum* (DellaValle, Hezel, Staalsoe, Casper, & Kurtzhals, 2013). También la rosiglitazona está ofreciendo resultados prometedores como adjuvante en el tratamiento de la malaria (Varo et al., 2017).

En la discusión los autores plantearon varias hipótesis para explicar la mayor prevalencia de paludismo en diabéticos:

- La diabetes induce una disminución de la actividad de células T. Esta sería una afirmación genérica que no se corresponde con las investigaciones previas descritas sobre alteraciones de la inmunidad en diabéticos.
- La disponibilidad de niveles altos de glucosa podrían estimular el crecimiento de *P. falciparum* in vitro, aunque recientes estudios no apoyan esta hipótesis como veremos más adelante (Humeida, Pradel, Stich, & Krawinkel, 2011).
- Los diabéticos podrían sufrir más picaduras debido a las señales olorosas corporales alteradas por su enfermedad metabólica (Takken & Knols, 1999).
- La semi-inmunidad frente al paludismo podría disminuir según avanza la diabetes mellitus. Los niños con diabetes mellitus tipo 1 y las embarazadas con diabetes o diabetes gestacional pueden ser especialmente vulnerables.

Como limitaciones del estudio no descartaban que existieran factores de confusión por diferencias de exposición y transmisión entre poblaciones. Además, el diseño y los resultados no permitían conocer si existían diferencias en el riesgo de malaria grave o complicaciones entre ambos grupos. Finalmente, recomendaba realizar un estudio prospectivo y longitudinal controlando los factores de exposición como el uso de mosquiteras o de aire acondicionado y el nivel de vida de los participantes. Sin embargo, a fecha de hoy no se ha realizado, por lo que sigue siendo el único estudio epidemiológico poblacional sobre las diferencias de prevalencia de paludismo entre diabéticos y no diabéticos.

5.3. Prevalencia de diabetes, distribución por sexo y edad

Como ya apuntábamos anteriormente y si nos centramos en los países de origen de la infección por *P. falciparum* de nuestro estudio, en los informes de la OMS para el año 2016 se describen unas prevalencias de diabetes mellitus (en su inmensa mayoría tipo 2) que van desde el 2,8% de Uganda al 8,1% de Gabón (WHO, 2017a) con una distribución por sexos que se muestra en la tabla 6. Los dos países con más pacientes incluidos en el estudio, como son Guinea Ecuatorial y Nigeria, tienen un 7,6% y 4,3% de prevalencia global respectivamente con un leve predominio de los hombres sobre las mujeres. Por el contrario, otros países representados en este estudio como Camerún, Senegal o Ghana muestran un perfil opuesto con más mujeres diabéticas que varones.

Tabla 6.- Prevalencia de diabetes en los países de infección y acogida. (Elaboración propia).

	Varones	Mujeres	Total
Guinea Ecuatorial	7,9	7,3	7,6
Nigeria	4,4	4,3	4,3
Ghana	4,6	5,0	4,8
Mali	5,5	4,5	5,0
Senegal	4,9	5,3	5,1
R.D. del Congo	4,2	4,3	4,3
Camerún	4,5	4,9	4,7
Guinea Bissau	5,3	5,1	5,2
Togo	4,8	5,0	4,9
Liberia	5,6	5,7	5,6
Costa de Marfil	5,6	4,4	5,0
Benín	5,1	5,1	5,1
Sierra Leona	4,9	4,6	4,8
Mozambique	4,5	4,7	4,6
Guinea-Conakry	4,9	4,5	4,7
Uganda	2,7	3,0	2,8
Gambia	6,5	5,2	5,8
Burkina Faso	4,6	3,8	4,2
Sudán	6,0	7,2	6,6
Angola	5,8	5,5	5,6
Gabón	7,9	8,3	8,1
Kenia	3,8	4,2	4,0
España	10,6	8,2	9,4
Italia	9,5	7,4	8,5

En cualquier caso, la distribución por sexos en nuestro estudio con una relación hombre/mujer de casi 3 a 1 (71,7% y 28,3%) es diferente a la de sus países de origen y también a los de acogida. Este desequilibrio podía deberse a que la población inmigrante de estos países es mayoritariamente masculina. Para comprobarlo se tomaron los datos del padrón de la Comunidad de Madrid y España a fecha 1 de enero de 2018 (INE, 2016), ya que la mayoría de los pacientes diabéticos (38 de los 46) y casos emparejados (108 de 138) provenían de hospitales españoles y de la Comunidad de Madrid especialmente. No disponemos de datos de la población inmigrante subsahariana en Italia, aunque un estudio de paludismo importado en uno

de los centros participantes (Negrar, Verona) mostró una proporción adulta con predominio masculino del 68,5% frente al 31,5% de mujeres (Mascarello et al., 2008). En otros estudios españoles el porcentaje de mujeres también suele ser menor que el de hombres, con un 43,2% (Norman et al., 2017), 46,2% (Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012) o 44,9% (Millet et al., 2008).

En la tabla 7 se muestra que únicamente Guinea Ecuatorial y en menor medida Kenia tenían una población empadronada de predominio femenino, que juntos representaron el 41,3% de los pacientes diabéticos y el 37,7% de los no diabéticos. El resto presenta un claro predominio masculino, aunque no tan marcado como una relación 3:1, salvo Senegal y Mali que aportaron sólo un diabético al estudio. Quizás la explicación se halle en una suma de factores como el predominio masculino global de la diabetes y de la inmigración subsahariana, la exclusión de las embarazadas y una posible menor utilización de la profilaxis por los varones.

Por todo ello, parece que la distribución por sexo en nuestro estudio muestra un exceso de representación de los varones diabéticos respecto a la distribución de sus países de origen o acogida y a la distribución de la población inmigrante.

Respecto a la edad del grupo de diabéticos, resulta un grupo bastante homogéneo con una mediana de 46,5 años y una media similar de 46,49 años con un rango de 31-71. A la vista de estos datos, nos preguntamos si estas edades resultan representativas de la población diabética en países endémicos de paludismo o de los propios países de acogida.

Si consideramos las zonas endémicas de malaria, en un estudio multicéntrico en 7 hospitales terciarios de varias regiones de Nigeria la media de edad los pacientes que acudían a las consultas ambulatorias de control de la diabetes era de 57.1 ± 12.3 años con una duración media de seguimiento de 8.8 ± 6.6 años (Uloko et al., 2012). Como hospitales terciarios probablemente realizaban un seguimiento a una población más seleccionada, complicada y urbana, con un mejor control y probablemente mayor supervivencia que en otras zonas del país por lo que puede sesgar el dato de edad. Sin embargo, en el estudio de Danqah et al. en 2010, realizado en un hospital urbano de Ghana, donde se demostró un mayor riesgo de paludismo en diabéticos, éstos presentaron una media de edad similar de 54,7 años.

Tabla 7.- Población extranjera por nacionalidad y sexo en la Comunidad de Madrid y España.
(Elaboración propia)

	Varones C. Madrid	Mujeres C. Madrid	Varones España	Mujeres España
Guinea Ecuatorial	2.079	3.399	4.802	8.204
Nigeria	4.979	3.482	21.828	17.546
Ghana	606	186	12.137	4.402
Mali	1.273	230	19.948	3737
Senegal	2.388	858	51.189	14.857
R.D. del Congo	160	117	590	360
Camerún	896	450	3.821	2.203
Guinea Bissau	567	162	3.203	1.107
Togo	38	16	291	156
Liberia	33	14	157	61
Costa de Marfil	420	208	3.634	2.602
Benín	36	14	221	105
Sierra Leona	61	28	463	195
Mozambique				
Guinea-Conakry	869	318	7.202	2984
Uganda				
Gambia	229	60	14.874	4.507
Burkina Faso	67	40	873	348
Sudán				
Angola	334	293	1.579	749
Gabón				
Kenia	68	148	296	945
Resto de África	781	679	2.887	2.329

En países desarrollados como USA, la gran mayoría de las diabetes tipo 2 se diagnostican a partir de los 45 años. En los rangos de edad de 18-44, 45-64 y más de 64 años las prevalencias de diabetes mellitus eran del 2,6%, 12,7% y 20,8% respectivamente (CDC, 2017), aunque en los informes analizados no figura una media global de edad.

Por otro lado, en los estudios ya descritos de paludismo importado en países europeos, con una mayoría de pacientes no diabéticos, las edades medias de los adultos que figuran varían desde los 35,6 años en un estudio español reciente de la red REDIVI (Norman et al., 2017), 37 años en el estudio sueco de diabetes y malaria (Wyss et al.,

2017), 37,1 en nuestra serie de Alcalá de Henares (Balsa Vázquez, 2018) o los 41,3 años en la serie de Verona (Mascarello et al., 2008).

Por lo tanto, consideramos que la edad media de nuestra serie resulta representativa ya que se encuentra entre los rangos de edad de las series de paludismos importados a Europa y la de los diabéticos de países desarrollados y de zonas urbanas de algunos países endémicos de malaria.

5.4. Lugar de infección

Recientemente se ha publicado el mayor meta-análisis sobre el origen de los paludismos importados a nivel internacional donde se analizaron unos 25.000 casos de bases de datos nacionales (Tatem et al., 2017). Desgraciadamente sólo se incluyeron los datos de España en bruto, sin desagregar por países de infección, aunque las conclusiones pueden ser extrapolables a los resultados de nuestro estudio. En sus conclusiones describía que la mayoría de las infecciones importadas (56%) provenían del África Occidental, la zona del planeta con mayor incidencia de la enfermedad. Como corresponde al patrón africano de paludismo, en su mayoría fueron infecciones por *P. falciparum*. También concluía que la importación se concentraba en unas pocas rutas con alto tráfico de viajeros siguiendo unos patrones relacionados con lazos históricos y culturales como son las antiguas colonias o un idioma compartido (figura 4). En nuestro caso encaja bien en esta descripción ya que la práctica totalidad de diabéticos (95,6%) y no diabéticos (93,5%) tuvieron origen en África Occidental como también sucede en los estudios europeos (Mascarello et al., 2008; Millet et al., 2008; Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012; Norman et al., 2017). En nuestro trabajo se contó con un porcentaje importante de pacientes de una antigua colonia española como fue Guinea Ecuatorial, con un 41,3% y un 37% de los casos respectivamente. Este dato confirma el patrón de rutas preferenciales entre naciones con lazos históricos y culturales, máxime cuando se trata de un país con una población actual que no llega al millón de habitantes.

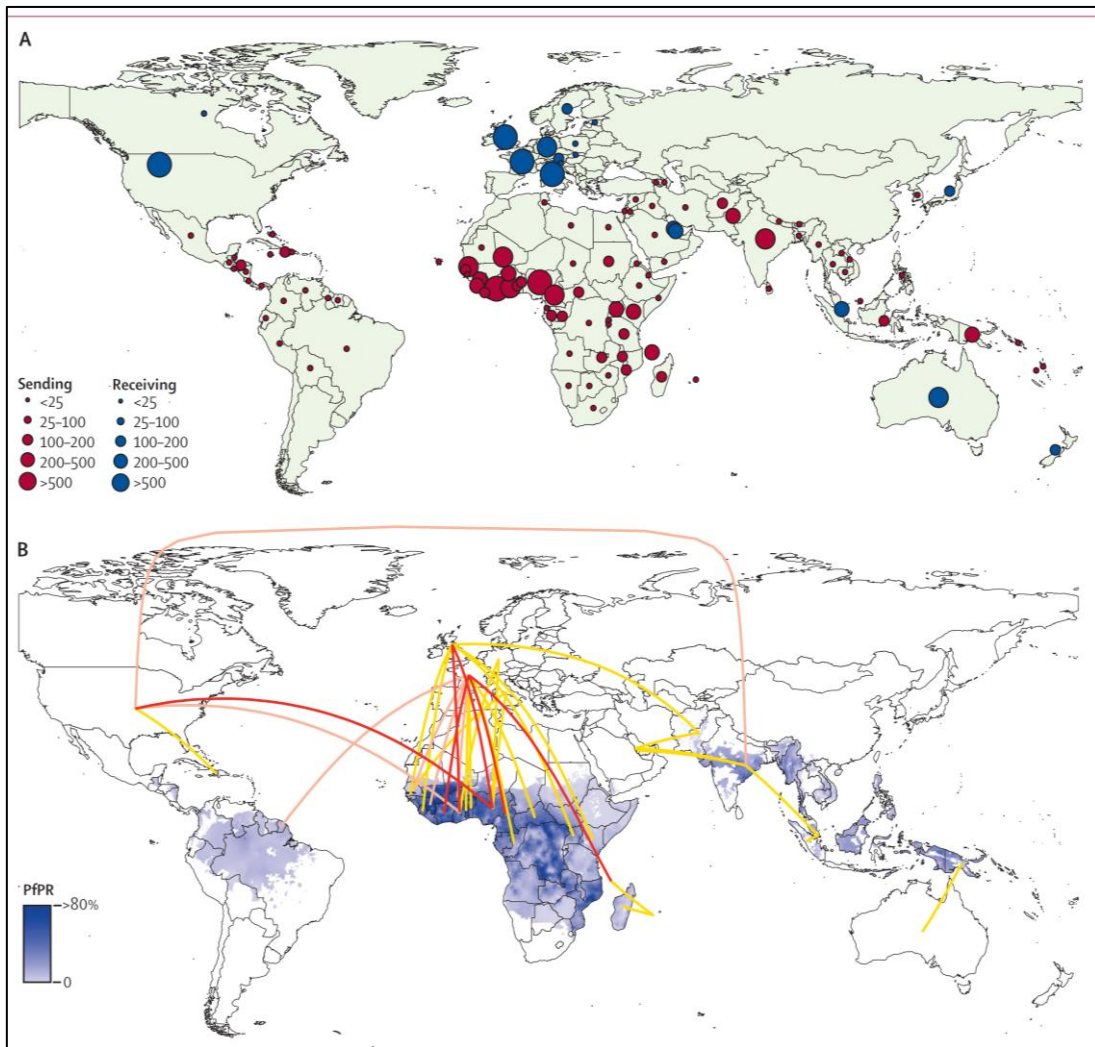


Figura 4.- Origen, destino y flujos de paludismo importado de países endémicos a no-endémicos. (Tatem et al., 2017)

5.5. Tipo de paciente, tiempo de residencia en España, motivo y duración del viaje

En nuestro estudio el tipo de paciente y motivo del viaje están claramente seleccionados al haber establecido como requisito previo de reclutamiento el pertenecer a la raza africana. Por esta razón, la inmensa mayoría de los pacientes pertenecían a dos colectivos, los VFR y los inmigrantes recientes. Sólo un pequeño porcentaje del 4,3% y 0,7% en ambos grupos, podían clasificarse como viajeros por otros motivos como el trabajo o la cooperación de mayor o menor duración. Estos sujetos compartían con la mayoría el haber nacido en una zona palúdica y, por tanto, poseer una cierta semi-inmunidad frente a esta enfermedad.

Independientemente de esta selección en el diseño, la distribución del tipo de paciente se asemeja bastante a la que presentan en la actualidad los pacientes adultos con paludismo importado, con una mayoría de VFR. Varios ejemplos se plasman en la tabla 8 empezando por nuestra propia área sanitaria (HUPA) (Balsa Vázquez, 2018), el estudio español de la red +REDIVI (Norman et al., 2017) o el de Verona (Mascarello et al., 2008) donde también predominaba la población subsahariana.

Tabla 8.- Tipo de paciente, tiempo de residencia y duración del viaje. (Elaboración propia).

	(Balsa Vázquez, 2018) n= 305	(Norman et al., 2017) n= 850	(Mascarello et al., 2008) n=337
Tipo de paciente			
VFR-Visita a familiares y amigos	59,7%	52,6%	79.5%
Inmigrante reciente	23,3%	20,7%	16.8%
Trabajo/Cooperación/Turismo	4,2%	21,3%	3.7%
Tiempo de residencia Europa, años, mediana (rango)	7,9 (2-43,8)	4 (2-24,1)	Media 8.3
Duración del viaje, días, mediana (rango)	30 (20-60)	30 (15-1095)	ND

El tiempo medio de residencia en Europa de los pacientes diabéticos y no diabéticos subsaharianos fue de 10 años, un periodo algo superior a lo descrito en los estudios reflejados en la tabla 8. Sin embargo, es una cifra en aumento con el paso de los años y la prolongación de la estancia en Europa de estos pacientes. Esto nos hace plantear una de las mayores controversias actuales sobre el paludismo importado, la persistencia o disminución de la semi-inmunidad frente a la malaria de estos sujetos una vez que abandonan sus países. Esta situación podría llevar a sufrir infecciones más graves y una mayor mortalidad, como sucede en los viajeros sin ningún tipo de inmunidad previa. Un estudio francés sugería que dicha semi-inmunidad permanecía un tiempo prolongado (Bouchaud et al., 2005), aunque otro reciente de inmigrantes asentados en Suecia establecía que a partir de los 15 años de vivir en zona no endémica su comportamiento y gravedad se asemejaba a la de nacidos en zonas no palúdicas como los mismos suecos de origen (Färnert, Wyss, Dashti, & Naucner, 2015). En nuestro caso, al presentar un tiempo de residencia igual en ambos grupos, el sesgo de la posible pérdida de semi-inmunidad debería quedar equilibrado.

Tabla 9.- Profilaxis antipalúdica en estudios de paludismo importado. (Elaboración propia).

	(Balsa Vázquez, 2018) n=305	(Norman et al., 2017) n= 850	(Mascarello et al., 2008) n=337	(Wyss et al., 2017) n=315	(Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012) n=398	(Smith et al., 2008)
Adecuada	3,6%	8,7%	6,23%	6%	6,45%	7%
Incompleta	10,1%	1,7%	15,4%	-	-	-
Sin profilaxis	70,9%	68,4%	69,1%	66,5%	-	-
No consta	15,4%	22,8%	9,2%	17,5%	-	-

Por último, la duración del viaje de los que no eran inmigrantes, también fue igual en ambos grupos con 30 días de mediana. Esta cifra de un mes es similar a la descrita en otros estudios de paludismo importado en Europa (Bouchaud et al., 2005; Rojo-Marcos et al., 2007; Norman et al., 2017).

5.6. Profilaxis de paludismo

A primera vista resulta sorprendente el pequeño porcentaje de sujetos que tomaron una profilaxis adecuada frente al paludismo cuando viajaron a zonas hiperendémicas. Sin embargo, conviene recordar que en los estudios de malaria importada nunca se incluyen los que la tomaron correctamente y no enfermaron o, en menor medida, los que no la tomaron y tuvieron la suerte de no adquirir la enfermedad. En múltiples estudios de paludismo importado el porcentaje de pacientes que referían haber tomado una profilaxis adecuada se movían entre el 6% y el 8,7% (Tabla 9), aunque incluían otros *Plasmodium* como ovale y vivax que suelen tener un porcentaje más elevado de profilaxis debido a su menor efectividad por la persistencia de hipnozoitos en el hígado. En nuestro estudio el porcentaje es incluso más bajo, pero sólo se valoraron los infectados con *P. falciparum*. Si comparamos la proporción de pacientes sin ningún tipo de profilaxis los resultados son muy similares a los de otros estudios con valores entre el 65-70%.

Tras esta revisión, parece razonable que la población de nuestro estudio se encontraba dentro de los parámetros descritos en otros estudios previos respecto al porcentaje de adherencia a la profilaxis antipalúdica.

5.7. Hepatitis B, hepatitis C e hipertensión

Está demostrado que la hepatitis C se asocia significativamente a la diabetes mellitus y a la resistencia a la insulina (Desbois & Cacoub, 2017). Los pacientes diabéticos presentan un riesgo 3-10 veces mayor de tener hepatitis C respecto a diferentes grupos control no diabéticos y los sujetos con hepatitis C tienen 1,8 veces más probabilidades de sufrir diabetes comparado con pacientes seropositivos para hepatitis B (Lonardo, Adinolfi, Petta, Craxì, & Loria, 2009). Por el contrario, en el caso de la hepatitis B no se ha demostrado una relación estadística o patogénica con la diabetes (Huang et al., 2010).

Existen muy pocos estudios de paludismo importado que cuantifiquen la prevalencia de hepatitis B, C o hipertensión en los grupos analizados. En la tabla 10 se presentan algunos de los más recientes con prevalencias de hepatitis entre 6,8% y 8,3% en los dos estudios españoles con una población subsahariana mayoritaria y porcentajes menores en el estudio sueco de Wyss et al. del año 2017, donde se incluyeron un 41% de viajeros suecos o de zonas no endémicas, una población con menos infección por VHB y VHC. También la hipertensión es menos frecuente en este último trabajo, con el hallazgo de que representó un factor de riesgo para malaria con criterios de gravedad.

Tabla 10.- Prevalencia de VHB, VHC e hipertensión en estudios de paludismo importado. (Elaboración propia).

	(Balsa Vázquez, 2018) n=305	(Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012) n= 398	(Wyss et al., 2017) n=315
Virus hepatitis B activa	7,5%	8,3%	2,56%
Virus hepatitis C	7,2%	6,8%	
Hipertensión	6,9%	9,5%	3,95%

Como se aprecia en la figura 5 adjunta, las prevalencias de hepatitis B activa en el África Subsahariana están entre las más elevadas del mundo superando en adultos el 5% en la mayoría de los países (Ott, Stevens, Groeger, & Wiersma, 2012). En Nigeria llega al 14% en adultos (Musa, Bussell, Borodo, Samaila, & Femi, 2015) y en Guinea

Ecuatorial al 10% en donantes de sangre (Xie et al., 2015). Las prevalencias de hepatitis C son algo más bajas con un 3.71% en ecuatoguineanos, 3,1 % en nigerianos y el resto se encuentran entre el 1% en Senegal y 6% en Burkina Faso (Sonderup et al., 2017).

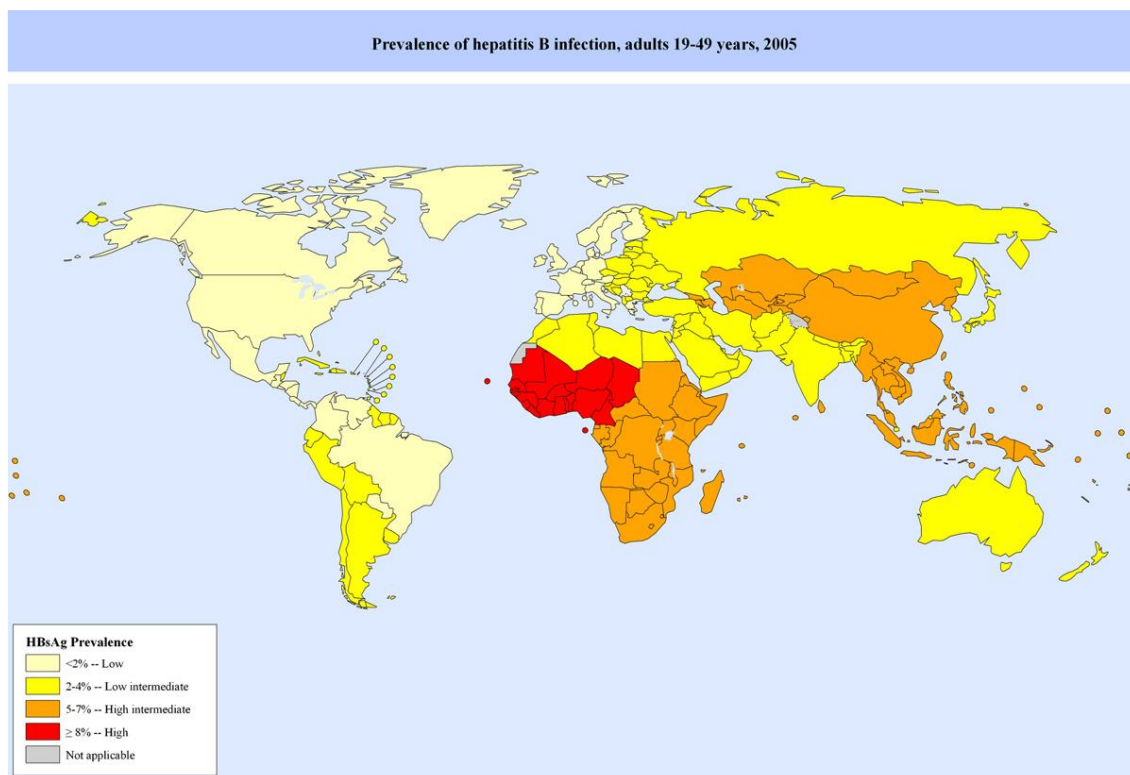


Figura 5.- Prevalencia mundial de hepatitis B en adultos, 2005 (Ott et al., 2012).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque los pacientes con diabetes mellitus mostraron tendencias a una mayor frecuencia de hepatitis C, hepatitis B e hipertensión. En el caso de las hepatitis podría representar un leve sesgo en los valores de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, aunque de bajo grado al no ser significativas las diferencias. Además, conviene recordar que se excluyeron del estudio las hepatopatías avanzadas.

Respecto a la hipertensión, en un reciente meta-análisis realizado sobre estudios de prevalencia de esta enfermedad en África, aparecían altos porcentajes en los países de origen de los paludismos. En las publicaciones más recientes que utilizaron los criterios de tensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg, con predominio de población urbana y en ambos sexos, se informaron de prevalencias del 12,3% en Kenia, 25,6% en Camerún, 34,8% en Nigeria y hasta el 63,9% en Senegal (Adeloye & Basquill, 2014). En España el

42,6% de la población es hipertensa que, en el caso de los diabéticos, llega al 79,4% (Menendez et al., 2016). De todos ellos, hasta el 37,4% no estaban diagnosticados de hipertensión. Como vemos por las cifras, nuestro trabajo se acercaba algo más que otros trabajos de paludismo importado a la realidad de la prevalencia de hipertensión en la población de estudio, aunque muy probablemente también se encontraba infradiagnosticado o quizás se trataba de un dato clínico no constatado en las historias clínicas revisadas.

Tras esta revisión de las características epidemiológicas de los pacientes de nuestro estudio, podemos concluir que son un grupo representativo de la población que pretendemos analizar. Presentaban un predominio de varones con diabetes mellitus tipo 2 y una edad media mayor de 45 años. La mayoría eran residentes de larga estancia en Europa que viajaron a sus países de origen en África occidental para visitar a sus familiares y amigos y no utilizaron ninguna profilaxis antipalúdica. Como antecedentes presentaban una prevalencia de infección por VHB, VHC e hipertensión algo más baja de la descrita en sus países de origen. En ninguna de las características epidemiológicas analizadas presentaron diferencias significativas entre los casos con diabetes mellitus y los casos emparejados no diabéticos.

5.8. Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico precoz y preciso del paludismo es esencial para el manejo de esta infección ya que un resultado erróneo puede dar lugar a una morbimortalidad significativa. También es conocido que el retraso en el diagnóstico de la malaria es un factor de mal pronóstico (Checkley et al., 2012). Por otro lado, descartar una infección por *Plasmodium* spp puede dirigir el esfuerzo diagnóstico hacia otros cuadros febriles potencialmente mortales y tratables como neumonías, fiebres entéricas o meningitis.

La OMS actualmente recomienda que se realice la confirmación parasitológica con un test de diagnóstico rápido (RDT) o con microscopía (gota gruesa o frotis de sangre) en todos los pacientes con sospecha de paludismo antes de recibir un tratamiento específico (WHO, 2018a). El método elegido dependería de las circunstancias locales como la carga de enfermedad, la disponibilidad de técnicas diagnósticas y las habilidades de los técnicos que las realizan. En países endémicos se recomienda reservar las técnicas moleculares de PCR para investigación, vigilancia epidemiológica y diagnóstico de infecciones submicroscópicas. Cada vez resultan más importantes cuando se planifica la eliminación de la enfermedad en una determinada zona (Britton, Cheng, & McCarthy, 2016).

En nuestro caso se trata de malaria importada a países de alta renta por lo que se refuerza la exigencia de un diagnóstico más preciso donde las técnicas moleculares permiten una mejor caracterización de las especies de *Plasmodium* o el diagnóstico de infecciones mixtas y submicroscópicas, que pueden escaparse a las técnicas de RDT y microscopía (Muñoz et al., 2015).

5.8.1. Gota gruesa y RDT

En nuestro estudio, conviene recordar que ninguna de las técnicas diagnósticas realizadas mostró diferencias significativas entre los dos grupos por lo que la diabetes no parece modificar sus resultados. Dicho esto, se apreció una tendencia a presentar un porcentaje mayor de gotas gruesas negativas o submicroscópicas en los pacientes diabéticos. Además de por el azar, también podría explicarse porque se solicitaron pruebas de paludismo con un nivel de sospecha más bajo o más protocolos de cribado de enfermedades importadas en este grupo de riesgo. Quizás se relacione con esta hipótesis el que también se encontraron más pacientes diabéticos asintomáticos de forma significativa (10,9% vs 1,4%), hecho que analizaremos más adelante.

Centrándonos en la gota gruesa, de los 5 diabéticos con resultado negativo, en los 3 que se realizó un RDT, todos fueron positivos para el antígeno de *P. falciparum* (AgPf). En los 9 no diabéticos con gota gruesa negativa, 5 RDT fueron positivos para AgPf y 4 negativos. Todos fueron positivos en la técnica de PCR con la que se confirmó el diagnóstico.

Por otro lado, sólo un RDT de los realizados en diabéticos y 5 de los no diabéticos fueron negativos para el AgPf, lo que resulta en sensibilidades mayores del 95% para esta técnica, en consonancia con los estudios descritos para *P. falciparum* en paludismos importados (Calderaro et al., 2018). En los 5 casos de no diabéticos, 3 de ellos tenían gota gruesa negativa o submicroscópica, en otro se observó una parasitemia baja y en el último una gota gruesa positiva, pero con parasitemia desconocida. Los falsos negativos en RDT suelen suceder en estos pacientes con parasitemias bajas que disminuyen la sensibilidad de la técnica. En cambio, el único caso de diabético con RDT negativo, resultó tener una parasitemia moderada del 4%. Se han descrito falsos negativos en altas parasitemias por encima del 3-5% por un efecto llamado prozona, que podría explicar el resultado en este paciente diabético (Maltha, Gillet, & Jacobs, 2013). Otra posibilidad, como ya mencionamos en la introducción, sería la detección cada vez más frecuente, de casos con falsos

negativos por delección del gen HRP2 que se utiliza como proteína diagnóstica para *P. falciparum* en la mayoría de los RDT (Koita et al., 2012).

Como limitación de nuestro estudio en este campo, no se recopiló la información sobre el tipo de RDT que se utilizaron en los diferentes hospitales, aunque la mayoría de los test comercializados presentaban sensibilidades superiores al 87% en la detección de infecciones por *P. falciparum* en los test independientes realizados por la OMS, FIND y CDC sobre muestras de sangre con parasitemias bajas y medias. (WHO/FIND/CDC, 2017).

5.8.2. Parasitemia

La cuantificación de la parasitemia en valores absolutos de parásitos por microlitro o porcentaje de hematíes parasitados (índice de parasitemia) no demostró diferencias en ambos grupos de estudio, aunque en los dos métodos se mostró una tendencia a una mayor parasitemia en los pacientes diabéticos. Actualmente existen muy pocas publicaciones sobre este tema que analizamos a continuación.

En el estudio antes mencionado de Danquah et al. del año 2010 realizado en Ghana, que confirmó la diabetes como un factor de riesgo para adquirir paludismo por *P. falciparum*, sólo el 0,7-1% de los pacientes presentaron parasitemia por técnicas microscópicas y más del 95% de los infectados de cualquier grupo se encontraban asintomáticos y afebriles. Con este pequeño número de casos no se encontró diferencias en la densidad de parásitos.

Mohapatra (Mohapatra, 2001) publicó un estudio prospectivo observacional en 76 pacientes diabéticos y 72 controles no diabéticos del mismo sexo y edad con malaria grave por *P. falciparum* ingresados en el MKCG Medical College and Hospital, en Ganjam, estado de Orissa de la India. Se excluyeron los que sufrían insuficiencia renal o hepática previas, neumonía o infección del tracto urinario. Se trató a los pacientes con quinina intravenosa y oral, que actualmente no es el tratamiento de primera elección en pacientes con paludismo grave, aunque se utilizó artesunato intravenoso (tratamiento actual de primera línea) en un número indeterminado de pacientes con alteraciones en el electrocardiograma. Entre otros parámetros clínicos y analíticos, se observaron parasitemias significativamente más bajas en los pacientes diabéticos, aunque sin diferencias en el tiempo de aclaramiento del parásito tras el tratamiento. Resulta sorprendente que la media de parásitos fue muy baja en ambos grupos para ser casos graves, 2.058/mL en diabéticos y 4.560/mL en no diabéticos. Son cifras incluso

menores que en nuestros grupos que tenían un porcentaje pequeño con criterios de gravedad. Sin embargo, al revisar las unidades de volumen de sangre en la tabla y el texto aparecen como "parasite count/mL" y "parasite count/ μ L" respectivamente, lo cual resulta incongruente, ya que el recuento por mililitro debería ser 1.000 veces mayor que por microlitro y la unidad de volumen μ L no existe. La OMS publicó en 2016 unas recomendaciones de procedimientos estándar para la microscopía de malaria donde se especificaba cómo se debía hacer el recuento y la descripción en parásitos por microlitro (WHO, 2016). Estas posibles inexactitudes de publicación restarían fiabilidad a los resultados microbiológicos de este estudio.

El tercer estudio analizado (Ikekpeazu EJ, 2010) se realizó en una clínica para diabéticos del University of Nigeria Teaching Hospital del estado de Enugu. Se analizaron de forma prospectiva durante 3 meses de 2009 los parámetros bioquímicos y microbiológicos de 50 pacientes diabéticos con parasitemia por paludismo detectada mediante extensión de sangre periférica y de 50 no diabéticos con malaria. Se utilizaron 40 controles sin paludismo, 20 de ellos diabéticos y 20 no diabéticos. También se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal o alteraciones hepáticas previas, neumonías o infecciones urinarias. En los resultados destacó que la parasitemia media de los pacientes diabéticos fue significativamente menor que en los no diabéticos (103,9/mL vs 164,4/mL) en consonancia con el estudio de malarías graves de Mohapatra. Aquí volvemos a encontrar las mismas unidades de volumen de sangre que no son las recomendadas por la OMS y hace difícil la comparación con otros trabajos. Tampoco utilizaba técnicas diagnósticas más sensibles como la PCR que seguramente podría haber detectado algún paludismo submicroscópico en los 40 pacientes control al tratarse de una zona hiperendémica. Merece la pena resaltar el alto número de diabéticos con malaria reclutados en sólo 3 meses que dura el estudio. Recordemos que Nigeria es uno de los países africanos donde coinciden una mayor prevalencia de paludismo y diabetes mellitus.

Las diferencias de parasitemia también se ha estudiado en modelos murinos de laboratorio aunque con otras especies de *Plasmodium* que infectan a ratones. Un estudio reciente publicado en 2016 (Pakpour, Cheung, & Luckhart, 2016) demostró que los ratones diabéticos infectados con la cepa letal *Plasmodium berghei* NK65 y la cepa no letal *P. yoelii* 17XNL eran más eficientes en infectar a mosquitos *Anopheles stephensi* que los ratones no diabéticos. Sin embargo, los dos *Plasmodium* spp murinos tenían comportamientos biológicos diferentes además de su patogenicidad, ya que la parasitemia era menor en los ratones diabéticos infectados con *P. berghei* que en los no diabéticos, al contrario de lo que sucede con *P. yoelii*. Sobre las concentraciones

de gametocitos en sangre, no existían diferencias en ningún caso, aunque la cantidad de ooquistes en *Anopheles* spp era mucho mayor en el caso de *P. berghei* infectado desde ratones diabéticos que desde no diabéticos. Sin embargo, en el caso de *P. yoelii* no había diferencias.

En otro artículo publicado en 1995, se infectaban ratones con diabetes moderada y grave inducida por estreptozocina con tres cepas de *Plasmodium* murino, letal y no letal de *P. yoelii* y no letal de *P. chabaudi* (Elased, De Souza, & Playfair, 1995). En los tres casos la parasitemia era significativamente menor en los ratones diabéticos que en los controles durante los primeros 7-10 días de la infección, en consonancia con los estudios descritos previamente. También tenían menos anemia y mostraban una mayor actividad fagocítica que los no diabéticos, lo cual resultaba paradójico ya que un aumento de la fagocitosis suele empeorar la anemia. Para explicar este fenómeno se planteó que la eritropoyesis estaba aumentada en los ratones diabéticos o existían diferentes formas de activación de la fagocitosis.

Por el contrario, en un estudio realizado en cultivos in vitro (Humeida et al., 2011), los niveles de glucosa por encima de 100 mg/dl hasta 500 mg/dl y niveles de insulina de 10 pM a 100mM no influyeron negativamente en la proliferación de *P. falciparum*. Sin embargo, niveles de glucosa por debajo de 100 mg/dl sí disminuyeron su crecimiento. Probablemente el comportamiento del *P. falciparum* in vivo con altos niveles de glucosa sea mucho más complejo, donde podrían influir otros factores como la inmunidad, la adiposidad o la genética.

Otro estudio reciente publicado en 2016 (Mendoza, Pow Sang, Qiu, Casares, & Brumeanu, 2016) describía que todos los ratones no obesos con tendencia a diabetes mellitus tipo 1 (NOD wild type mouse) fallecían a los 21 días con parasitemias del 10-30%, al ser infectados con la cepa no letal *P. yoelii* 17XNL. En cambio, todos los ratones control no diabéticos C57BL/6 eran capaces de controlar la infección a los 35 días de la inoculación. Los datos analíticos sugerían que el parásito era capaz de estimular la producción de células T reguladoras CD4⁺ Foxp3⁺ (Treg) en los ratones diabéticos, que a su vez suprimían la producción de los anticuerpos protectores anti-*P. yoelii* 17XNL-iRBC, especialmente del subtipo IgG2c.

Como vemos, la influencia de la hiperglucemia en la parasitemia de la infección por *P. falciparum* sigue siendo una cuestión abierta. Con los datos actuales no es descartable que pudiera producir una mayor frecuencia de infecciones submicroscópicas, muchas de ellas asintomáticas y, a su vez, una incidencia más elevada de hiperparasitemias.

5.8.3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es conocido por múltiples estudios que la sensibilidad y la especificidad diagnósticas de las técnicas moleculares son mayores que las de la microscopía y los RDT. Ya lo vimos en la publicación mencionada de Danquah et al., donde la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por PCR (Danquah et al., 2010). En otro estudio transversal de prevalencia de paludismo en la zona continental de Guinea Ecuatorial, en 1.724 muestras de sangre se evidenció una prevalencia del 46% por técnicas moleculares frente al 44% mediante RDT y 38% con microscopía. El 97% fueron infecciones por *P. falciparum* y la sensibilidad diagnóstica para esta especie de la RDT y la microscopía comparada con la PCR fueron del 77,8 y 54,7% respectivamente (Berzosa et al., 2018). La mayoría tampoco eran sintomáticos y el diagnóstico de especie o de infección mixta fue más acertado en un porcentaje importante.

En los estudios de paludismo importado también juegan un papel importante las técnicas moleculares. En un estudio prospectivo reciente de pacientes atendidos en el servicio de urgencias de un hospital italiano, la mayoría con fiebre (88,7%), se diagnosticaron 89 malarías por PCR, 87 por microscopía (2 falsos negativos *falciparum*), y 85 por RDT (3 ovales y 1 mixta *falciparum-malariae* falsos negativos) (Calderaro et al., 2018). En otro estudio español retrospectivo con un porcentaje importante de pacientes atendidos en consultas ambulatorias, se describió un 30,4% de asintomáticos y se detectaron por PCR un 35,5% de paludismos submicroscópicos. De ellos, el 71,2% estaban asintomáticos y sólo el 17,3% tenían fiebre (Ramírez-Olivencia, Rubio, et al., 2012). En la serie de nuestro hospital, con fiebre en un 88,5% de los pacientes, la mayoría atendidos en urgencias, la técnica de PCR diagnosticó un 21% de infecciones submicroscópicas (Balsa Vázquez, 2018). Al igual que en zonas endémicas, la probabilidad de tener una malaria submicroscópica es mayor en los pacientes asintomáticos.

En nuestro estudio se realizó la PCR en un 41,3% y 42,7% de los casos, según la disponibilidad de cada centro sanitario. Como hemos visto, sirvió para el diagnóstico en 5 y 9 pacientes de cada grupo respectivamente al tener una gota gruesa negativa. Estas cifras serían mayores si se hubiera realizado un cribado sistemático de todas las personas que han viajado o vienen de países endémicos. Aunque no se conoce con exactitud la evolución clínica y microbiológica de estos paludismos submicroscópicos es probable que, sin tratamiento, algunos de ellos puedan evolucionar a casos graves (Ramírez-Olivencia, Rubio, et al., 2012).

Como ya mencionamos en anteriores apartados al analizar las características de nuestros pacientes, recientemente se ha publicado el estudio más completo sobre paludismo importado por *P. falciparum* en Suecia, donde se concluía que algunas comorbilidades, especialmente diabetes, obesidad e infección por VIH, fueron factores de riesgo para malaria grave en adultos (Wyss et al., 2017). Se trataba de un estudio observacional en 937 pacientes sintomáticos mayores de 18 años durante un periodo de 10 años, 1995-2015. El 66,5% fueron varones, el 58,7% originario de zonas endémicas de paludismo y sólo se describieron 33 diabéticos. En la tabla 11 se muestra la comparativa de niveles de parasitemia entre el estudio sueco y el nuestro en ambos grupos, diabéticos y no diabéticos.

Tabla 11.- Comparación de niveles de parasitemia entre nuestro estudio y Wyss et al.
(Elaboración propia)

	Con Diabetes Mellitus		Sin Diabetes Mellitus	
	n = 46	(Wyss et al., 2017)	n = 138	(Wyss et al., 2017)
Nivel de Parasitemia				
Bajo (<1%)	52,2%	45,5%	58,7%	58,6%
Moderado (1-5%)	23,9%	33,3%	29%	25,2%
Alto (>5%)	8,7%	15,1%	3,7%	6,6%
No consta o gota gruesa negativa	15,2%	-	8,6%	-

Las cifras son bastante similares en los 3 niveles de parasitemia, aunque las superiores al 5% fueron más frecuentes que en nuestro caso, probablemente por una mayor población de pacientes no semi-inmunes. Este trabajo tampoco demostró diferencias significativas, aunque la hiperparasitemia, considerada como mayor del 5%, tendía a ser más frecuente en diabéticos ($p=0,08$).

5.9. Parámetros hematológicos

5.9.1. Hemoglobina, Plaquetas y leucocitos

La infección por *Plasmodium* produce dos alteraciones principales en los análisis de hematimetría: disminución de la hemoglobina y del recuento de plaquetas. Pueden llegar a causar anemia y trombopenia graves con riesgo para la vida del paciente por síndrome anémico o sangrado (Lacerda, Mourão, Coelho, & Santos, 2011; White, 2018).

La anemia suele ser multifactorial, por hemólisis de los hematíes parasitados y no parasitados, disfunción medular, fenómenos de autoinmunidad, aumento del aclaramiento esplénico o déficit de hierro (White, 2018). La patogénesis de la trombopenia no es bien conocida pero también parece incluir varios mecanismos como la adherencia al endotelio vascular, la aglutinación a los hematíes parasitados o no, la activación de los procesos de coagulación o la destrucción por inmunocomplejos (Thachil, 2017). Aunque la trombopenia no está incluida dentro de los criterios de gravedad de la OMS, cada vez hay más evidencia de que puede predecir una mala evolución y un mayor riesgo de muerte en las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* (Lampah et al., 2015).

Por otro lado, el recuento total de leucocitos no suele estar elevado como sucede en otras infecciones, especialmente bacterianas. De hecho, si existe una elevación de neutrófilos en el seno de un paludismo habría que sospechar una sobreinfección bacteriana. También se ha descrito la disminución del recuento de linfocitos totales (Richards, Behrens, & Doherty, 1998). La malaria no produce eosinofilia como otras parasitosis, especialmente las producidas por helmintos.

En nuestro estudio también se demostraron las principales alteraciones hematológicas con una disminución de la mediana de hemoglobina y del recuento plaquetario en ambos grupos, aunque sin diferencias estadísticas. El número de leucocitos fue normal, aunque no se recogieron los recuentos diferenciales de glóbulos blancos.

Hasta el momento actual, sólo el trabajo de Mohapatra describió los recuentos de plaquetas al comparar paludismos graves en diabéticos o no diabéticos, y tampoco encontró diferencias en ambos grupos aunque, como en nuestro trabajo, fue algo menor en los diabéticos. (Mohapatra, 2001). Llama la atención que informaba sobre unas medias de recuentos bastante altas para ser malarías graves, 1,4 y 1,6 Lakh/mL respectivamente, que son los equivalentes a 140.000-160.000 plaquetas/ μ L. Resulta una cifra bastante mayor que en nuestro estudio y algo más alta que en publicaciones de zonas endémicas como Papúa-Nueva Guinea, donde la media fue de 129.030 plaquetas/ μ L en infecciones por *P. falciparum*, pero incluyendo una mayoría de casos no complicados (Lampah et al., 2015).

Donde Mohapatra sí encontró desigualdad fue en el valor medio del hematocrito, que sorprendentemente fue mayor en diabéticos con malaria grave (33% vs 30,5%). Quizás se podría explicar por la menor carga parasitémica que describió en este grupo, lo que redundaría en un menor componente de hemólisis, o por una mayor hemoconcentración en pacientes más deshidratados por su diabetes

descompensada y con mayor frecuencia de fracaso renal. En nuestro caso, el grupo de diabéticos también mostró una leve tendencia a mayores niveles de hemoglobina pero con parasitemias un poco más altas y sin mayor número de pacientes con fracaso renal agudo y creatininas mayores de 3 mg/dl. En ninguno de los 2 grupos se describieron anemias graves con hemoglobinas menores de 7 g/dL (Tabla 3), uno de los criterios de gravedad más frecuentes en infecciones por *P. falciparum*, especialmente en niños (White, 2018).

5.9.2. Coagulación, INR, APTT

El paludismo por *P. falciparum* está asociado a una activación significativa de la coagulación por múltiples mecanismos que todavía no están bien caracterizados (O'Sullivan, Preston, O'Regan, & O'Donnell, 2016). El aumento del valor de INR o su equivalente, la prolongación del tiempo de protrombina, se produce por la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación secundaria a daño del endotelio vascular sin correlación con el daño hepático. La malaria produce activación de estas células endoteliales, de la cascada de coagulación y consiguiente disminución de los factores de coagulación II, VII y X (Gjørup, Vestergaard, Møller, Rønn, & Bygbjerg, 2007). Finalmente, puede desembocar en una auténtica coagulación intravascular diseminada en los casos más graves con alteración de las dos vías de la coagulación, aumento de productos de la fibrinólisis (Productos de degradación de la fibrina y Dímero-D) y riesgo de sangrado (Dasgupta, Rai, & Das Gupta, 2012). Nuestro trabajo mostró unos valores medianos alterados de INR, con una leve elevación por encima de 1 sin diferencias entre ambos grupos. No se describió ningún caso de sangrado ni en los casos con trombopenia más profunda.

La vía intrínseca de la coagulación se mide habitualmente por el parámetro de laboratorio APTT y no suele estar alterada en los casos de paludismo no complicados (Dasgupta et al., 2012; Rojo-Marcos et al., 2018). En nuestro estudio no se objetivaron alteraciones significativas en las medianas ni tampoco diferencias entre diabéticos y no diabéticos.

5.10. Parámetros bioquímicos

5.10.1. Glucosa

Como resulta lógico, las glucemias de los pacientes diabéticos son más elevadas con una clara diferencia estadística, como sucede en los pocos estudios comparativos sobre paludismo y diabetes (Mohapatra, 2001; Ikekpeazu EJ, 2010). Además de la

elevación basal de glucemia, la malaria es un importante factor precipitante de la descompensación diabética y se incluye en el diagnóstico diferencial del coma o la insuficiencia renal. En Nigeria (Benin City), un estudio que incluyó 84 pacientes con diabetes tipo 1 y 2 ingresados en un hospital por cetoacidosis diabética o síndrome hiperosmolar, el factor precipitante infeccioso más frecuente fue el paludismo (14,3%) seguida de infecciones del tracto urinario y respiratorio (Edo, 2012). Reseñar que el 55,2% no conocía que era diabético antes del ingreso por descompensación. Otro estudio en Costa de Marfil describió el paludismo como el desencadenante de cetoacidosis en un 30% de los pacientes con infecciones (Lokrou & Kouassi, 2014). También Nambuya et al. describieron las características de 252 pacientes cuando se diagnosticaban por primera vez de diabetes mellitus en una clínica especializada de Uganda (Nambuya et al., 1996). Como era de esperar, la segunda causa infecciosa de descompensación era el paludismo (7,8%) después de la sepsis de diferentes focos (11,9%). En la misma línea, 3 de 11 niños (27,3%) que debutaron con diabetes tipo 1 en un hospital del noroeste de Nigeria, lo hicieron coincidiendo con un episodio de malaria (Adeleke, Asani, Belonwu, Gwarzo, & Farouk, 2010).

5.10.2. GOT, GPT, FAL, BRt, Albúmina, creatinina, LDH

La infección por *P. falciparum* puede producir una disfunción hepática con elevación de las transaminasas GOT y GPT, aumento de bilirrubina y FAL, disminución de factores de coagulación o alteración de la gluconeogénesis que favorece la hipoglucemia y el aumento del ácido láctico. Sin embargo, es muy poco frecuente que llegue a producirse un verdadero fallo hepático y el hígado se recupera completamente tras la curación del paludismo. La elevación de la bilirrubina es muy frecuente (Gjørup et al., 2007) y se produce por la afectación hepática sumada a la propia hemólisis secundaria a la parasitación de los hematíes. Esta hemólisis también produce una elevación de la LDH en sangre, como en cualquier otra destrucción tisular. Una elevación de BRt superior a 3 mg/dL junto a una parasitemia mayor de 100.000/ μ L es uno de los criterios de gravedad de la OMS.

En la literatura científica, sólo dos estudios mencionados anteriormente compararon algunos parámetros bioquímicos entre paludismos con y sin diabetes. En primer lugar, el ya mencionado trabajo de Ikekpeazu et al., analizó los efectos de esta infección sobre la función hepática midiendo y comparando los niveles de glucosa, GOT, GPT, FAL y BRt. En sus resultados, no se detectaron diferencias significativas en ninguno de ellos, salvo lógicamente la glucemia, aunque se mostró una tendencia a una mayor elevación de bilirrubina y fosfatasa alcalina en los diabéticos con malaria (Ikekpeazu

EJ, 2010). Como ya se apuntó previamente, en este estudio se utilizó como método diagnóstico la gota gruesa, por lo que es probable que algunos de los pacientes no diagnosticados de paludismo pudieran haber tenido infección submicroscópica si se hubieran utilizado técnicas diagnósticas moleculares, como correspondería a una zona hiperendémica de Nigeria. En nuestro estudio no se describieron diferencias significativas en ninguno de estos valores bioquímicos de GOT, GPT, FAL y BRt, aunque sí mostraba una tendencia a una mayor elevación de FAL en pacientes con diabetes.

El segundo estudio, ya presentado anteriormente y realizado en India por Mohapatra, describió los niveles de glucosa, urea, creatinina, BRt y albúmina en paludismos con criterios de gravedad. Encontró diferencias significativas en todos ellos, con valores superiores de glucosa, urea, creatinina y BRt en los pacientes diabéticos y niveles mayores de albúmina en los no diabéticos (Mohapatra, 2001). En nuestro trabajo sólo 6 pacientes de cada grupo (13% y 2,9%) cumplieron criterios de gravedad, por lo que resulta muy difícil realizar una comparativa entre ellos y el estudio indio. Nosotros no encontramos diferencias en los valores de creatinina y BRt, pero la albúmina sí demostró una mediana significativamente más baja en los pacientes diabéticos. Es conocido que la albúmina es una proteína sanguínea que disminuye en múltiples infecciones agudas o crónicas y un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis (Artero et al., 2010).

Un estudio multicéntrico prospectivo francés publicado recientemente, analizó varios biomarcadores inflamatorios en 295 infecciones importadas por *P. falciparum*, 155 con criterios de gravedad y 140 no complicadas. Concluyó que la albúmina y un receptor soluble de mielocitos (sTREM-1) fueron los mejores marcadores de gravedad, sin encontrar diferencias en la PCR o la procalcitonina (Bruneel et al., 2016). En el caso de la albúmina resultaría relevante la facilidad y disponibilidad de su análisis incluso en zonas endémicas con pocos recursos diagnósticos.

En nuestro estudio se demostró un valor mediano de albúmina de 3,105 g/dL en el grupo de diabéticos, una cifra por debajo de la normalidad establecida en 3,4-5,4 g/dL para ambos sexos. Comparada con los niveles de albúmina de los no diabéticos (3,4 g/dL) fue el único parámetro bioquímico que mostró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,026$). Dado que la albúmina parece ser un buen marcador de gravedad, este dato está en consonancia con el mayor número de pacientes con criterios de gravedad que hemos encontrado en el grupo de diabéticos y analizaremos más adelante.

El parámetro de hemólisis, la LDH, no mostró diferencias entre ambos grupos, en la

misma línea que la BRt. Es un valor poco estudiado y no se conoce si se relaciona directamente con la parasitemia o puede tener un significado pronóstico como la BRt. Tampoco ha demostrado valor en el diagnóstico diferencial de cuadros febriles en pacientes viajeros ya que es muy inespecífico y se eleva en múltiples cuadros infecciosos o inflamatorios (Gjørup et al., 2007).

La insuficiencia renal en el paludismo grave es frecuente y se produce por daño tubular agudo secundario a obstrucción microvascular por hematíes parasitados, shock con vasoconstricción cortical y por nefrotóxicos como la hemoglobina liberada por la hemólisis (Nguansangiam et al., 2007). También se considera un criterio de gravedad cuando el nivel de creatinina plasmática supera los 3 mg/dL asociado a una mayor mortalidad. En nuestro estudio sólo un paciente diabético y otro no diabético superaron esta cifra y no se demostró diferencias significativas entre ambos grupos. En estos dos casos no estaba descrita una enfermedad renal crónica previa, un hecho más frecuente en los diabéticos, aunque no podemos descartar estadios precoces de afectación renal al no tener datos previos de aclaramiento de creatinina o proteinuria.

5.10.3. HbA1C

Los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1C) en sangre muestran el control glucémico en los 90-120 días anteriores de la determinación y actualmente se utilizan como un criterio diagnóstico de diabetes mellitus. De los 15 valores de HbA1C que se obtuvieron en nuestro trabajo, 7 estuvieron por encima del 7,5%, lo que muestra un mejorable control metabólico a pesar de que la mayoría contaban con un tratamiento farmacológico. Ya vimos que en algunos tipos de infecciones como la endocarditis infecciosa o las postoperatorias de prótesis de cadera, el mal control de la diabetes puede empeorar del pronóstico y la mortalidad en los pacientes con diabetes (Kanafani et al., 2009; Marchant et al., 2009; Chirillo et al., 2010). Por nuestra parte, resulta imposible definir si los diabéticos con peor control de glucemias pueden tener una peor evolución del paludismo, debido al bajo número de casos reclutados.

5.10.4. Otros parámetros bioquímicos

Finalmente, reseñar que resulta curioso que exista tan poca información sobre parámetros bioquímicos comunes como los analizados y que recientemente se hayan publicado dos estudios realizados en el Hospital Universitario de Cape Coast en Ghana, donde se estudiaron parámetros bioquímicos de riesgo cardiovascular que requieren laboratorios especializados como la leptina, la adiponectina o los peróxidos.

Se realizaron en grupos de pacientes diabéticos y no diabéticos con paludismo no complicado por *P. falciparum*. En el primero se investigaron los efectos de la infección sobre los niveles sanguíneos de leptina y adiponectina, dos hormonas producidas por el tejido adiposo, en 100 pacientes diabéticos tipo 2 y otros 100 controles no diabéticos seguidos durante 2 años. Posteriormente se los relacionó con medidas de adiposidad (Índice de masa corporal y relación cintura-cadera). Con el paludismo, la adiponectina se elevó en ambos grupos, pero la respuesta de la leptina fue opuesta con aumento en diabéticos y disminución en los no diabéticos (Acquah, Eghan, & Boampong, 2016). En el segundo estudio y en una población muy similar en número y características, se cuantificaron los niveles en sangre de proteína C reactiva, peróxidos y capacidad antioxidante total como parámetros del grado de inflamación y estrés oxidativo, antes y durante el episodio de malaria. En sus conclusiones describía que la infección eleva los marcadores de inflamación y peroxidación y disminuye la capacidad antioxidante independientemente de la adiposidad (Acquah, Boampong, & Eghan Jnr, 2016). En conclusión, ambas publicaciones planteaban que el paludismo puede elevar aún más el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. Sin embargo, no se describe ningún otro parámetro clínico o bioquímico comparativo en unos grupos tan numerosos, lo que podría haber ofrecido una interesante información como la que intentamos obtener en el estudio que nos ocupa.

5.11. Características clínicas

5.11.1. Tiempo entre la llegada, la aparición de síntomas y el diagnóstico

Más del 95% de los paludismos importados por *P. falciparum* comienzan su clínica dentro del primer mes de su llegada a zonas no endémicas (Mace & Arguin, 2017). En otras series europeas el tiempo medio de aparición de los síntomas varía desde los 5 a los 7 días (Antinori et al., 2011; Francis et al., 2016; Balsa Vázquez, 2018). En nuestro estudio el tiempo mínimo de latencia de la infección fue inusualmente bajo de 4 y 2 días respectivamente en ambos grupos, con un leve retraso entre los diabéticos y sin diferencias estadísticas. Mencionar que 29 pacientes de los dos colectivos comenzaron con síntomas antes de su llegada a Europa, por lo que este hecho pudo contribuir a la reducción de este lapso de tiempo. El tiempo mínimo de incubación de la infección por *P. falciparum* tras la picadura de la hembra de *Anopheles* spp y con el paso hepático es de 7 días. Ya hemos visto que la estancia mediana de los viajeros en zonas maláricas fue de 30 días y que la mayoría no tomaron profilaxis, por lo que la picadura infectiva debió ser bastante precoz durante su estancia en un porcentaje importante de pacientes.

Sobre el tiempo que transcurrió desde la aparición de síntomas y el diagnóstico la cifra fue igual en diabéticos y no diabéticos y similar a la de 3-4 días en los pocos estudios que informaron sobre este intervalo de tiempo (Kanayama et al., 2017; Balsa Vázquez, 2018). Es importante que este lapso de tiempo sea el menor posible ya que el retraso en el diagnóstico representa un factor de riesgo de malaria grave, especialmente por encima de los 4 días (Seringe et al., 2011). En este sentido, mantener la accesibilidad del sistema sanitario a colectivos vulnerables es una política sanitaria eficiente para no aumentar la morbimortalidad en infecciones potencialmente graves y mortales como el paludismo.

5.11.2. Clínica

La clínica del paludismo es inespecífica con una gran variedad de síntomas que hacen muy difícil el diagnóstico clínico. Por eso resulta tan importante el antecedente epidemiológico y la disponibilidad de unas técnicas de diagnóstico rápido y fiables. En la tabla 12 se expone la incidencia de los signos y síntomas más frecuentes en nuestro trabajo junto a otras publicaciones de malarías importadas en Europa y USA y, como vemos, resultan bastante similares. El signo más frecuente es la fiebre, especialmente en las que incluyen una mayoría de pacientes atendidos en urgencias, objetivándose en más de un 85% de los pacientes. Únicamente en la serie española de Ramírez-Olivencia et al. aparece sólo un 42,3% de fiebre, probablemente porque se trataba mayoritariamente de pacientes semi-inmunes valorados en consultas externas y se solicitaba casi sistemáticamente estudio de paludismo independientemente de la clínica (Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012). Le siguen la cefalea, la clínica digestiva con náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea, artomialgias, astenia y otros síntomas menos frecuentes.

En nuestro trabajo, la cefalea resulta significativamente menos frecuente en los pacientes con diabetes (43,5%) respecto a los no diabéticos (61,6%). No se conoce exactamente el mecanismo que produce la cefalea en el paludismo, aunque las citoquinas TNF y la IL-1 se encuentran elevadas en esta infección y *per se* son capaces de inducir dolor de cabeza. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre diferencias de citoquinas entre pacientes con o sin cefalea o entre diabéticos y no diabéticos con paludismo que pudiera explicar alguna diferencia en esta expresión clínica.

Tabla 12.- Frecuencia de signos y síntomas en nuestro estudio y en series de paludismo importado. (Elaboración propia)

	Con DM	Sin DM	(Balsa Vázquez, 2018)	(Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012)	(Luise et al., 2017)	(Antinori et al., 2011)	(Akselrod et al., 2018)	(Francis et al., 2016)
Fiebre	87%	94,9%	88,5%	42,3%	97,6%	95,5%	92%	97,6%
Cefalea	43,5%	61,6%	46,9%	41,3%	41,9%	55,3%	64%	
Nauseas (N)	37%	37,7%	25,2%		28,2%		N+V	
Vómitos (V)	19,6%	22,5%		11,4%	14,5%		35%	36,8%
Astenia	13%	10,1%		54%				
Dolor abdominal	26,1%	15,2%	15,4%	2,7%			18%	
Diarrea	8,7%	12,3%	15,4%	11,4%			26%	26,6%
Cl. respiratoria	8,7%	8%						
Artralgias (A)	32,6%	31,2%	25,9%	A+M	20,2%	A+M	A+M	
Mialgias (M)	39,1%	42,8%	22,3%	39,6%		47,1%	53% ²	
Otros	17,4%	11,6%						
Asintomático	10,9%	1,4%	6,2%					

Modelos experimentales con ratones obesos diabéticos y déficit de leptina muestran cierta protección frente a la malaria cerebral, ya que el déficit de leptina puede inhibir una respuesta inflamatoria mediada por TNF (Robert et al., 2008). También es conocido que el paludismo puede producir afectación cerebral con secuestro de hematíes parasitados en los pequeños vasos del encéfalo y liberación local de citocinas que, en los casos graves llega al coma, produce crisis comiciales y finalmente la muerte del paciente. Sin embargo, la cefalea se da con similar frecuencia en pacientes con malaria cerebral o sin ella (Wiwanitkit, 2009).

Por último, quizás esta diferencia en la frecuencia de cefalea sea simplemente un efecto estadístico producido por la presencia de un mayor porcentaje de diabéticos asintomáticos que, secundariamente, desequilibraría a la baja la frecuencia de todos los signos y síntomas de estos pacientes. Sin embargo, analizándolos uno a uno, esto no es así en el caso de la astenia, dolor abdominal, artralgias, clínica respiratoria u otros síntomas. En el resto (fiebre, vómitos, diarrea, mialgias) sólo demuestra una tendencia a ser más frecuente en los no diabéticos, por lo que gana fuerza la idea de que esta diferencia en la incidencia de cefalea, y por ende también en la frecuencia de pacientes asintomáticos, tenga un significado estadístico real.

El número de casos asintomáticos también demostró una diferencia significativa entre ambos grupos (10,9% vs 1,4%, $p=0,011$). Si nos centramos en analizar estos pacientes,

ninguno de ellos presentó finalmente criterios de gravedad. Sólo uno de cada grupo mostró una leve anemia y dos diabéticos leve trombopenia. Ninguno de los no diabéticos tuvo trombopenia, insuficiencia renal u otras alteraciones analíticas significativas. La mayoría tuvieron la gota gruesa negativa salvo tres diabéticos, dos con parasitemias muy bajas y el último moderadas del 3,5%. Ya mencionamos que quizás el hecho de ser diabéticos habría llevado al personal sanitario a solicitar con mayor frecuencia una prueba diagnóstica de paludismo a pesar de encontrarse asintomático. En consecuencia, se habrían detectado más malarías sin clínica en este grupo, la mayoría submicroscópicas. De todas formas, ya sabemos por el estudio realizado en Ghana, que la diabetes es un factor de riesgo de paludismo por *P. falciparum* en zonas endémicas y que la gran mayoría (95%) de los infectados presentaron una infección submicroscópica y asintomática (Danquah et al., 2010), lo que apoyaría los hallazgos de nuestro estudio.

También es lógico pensar que este colectivo de asintomáticos y submicroscópicos realmente es más elevado en el paludismo importado del que reflejan la mayoría de las series. En un estudio español reciente detectamos un 2,8% de malarías importadas asintomáticas con infección submicroscópica (Martín-Díaz et al., 2018). Muchos llevaban un tiempo prolongado en España, por lo que la cifra real de asintomáticos sería más elevada en recién llegados, quizás más cercana a las cifras del estudio de Ramírez-Olivencia et al. del 30,4%. En él, la mayoría de estos casos fueron paludismos submicroscópicos diagnosticados por PCR y valorados en consulta ambulatoria (Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012). Analíticamente no existían grandes diferencias con los que tenían gota gruesa positiva ya que sólo se describió una menor trombopenia y mayores niveles de colesterol en los casos submicroscópicos (Ramírez-Olivencia, Rubio, et al., 2012). Excluyendo los asintomáticos, también comparó su clínica y encontró una menor frecuencia de astenia, cefalea y fiebre en los paludismos submicroscópicos. En nuestro estudio los diabéticos presentaron una mayor frecuencia de casos submicroscópicos, aunque no significativa. Este hecho también podría explicar parte de la disminución en la aparición de fiebre y cefalea en este grupo.

Por otro lado, ya demostramos que la fiebre era el signo más frecuente en el caso de paludismo importado y una de las principales señales de alarma que lleva al paciente a buscar atención médica. Mohapatra et al. en su serie de 76 diabéticos y 72 controles no diabéticos con malaria grave del mismo sexo y edad, describió que el 21,1% de los pacientes con diabetes no tuvieron fiebre frente al 2,7% del otro grupo ($p < 0,001$). El estudio no describía si hubo casos asintomáticos, aunque muy probablemente los pacientes afebriles presentaron otra clínica acompañante ya que se trataba de una

serie de casos graves. También planteaba que esta ausencia de fiebre podría retrasar el diagnóstico de paludismo y por lo tanto aumentar la mortalidad en este grupo de pacientes (Mohapatra, 2001). También es una percepción extendida entre el personal sanitario, que determinadas patologías infecciosas muestran menos sintomatología en pacientes diabéticos, como también sucede en las enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (Tsujiimoto et al., 2011) o con los pacientes de edad avanzada.

Para terminar este apartado, en nuestro estudio no conocemos las circunstancias en las que se diagnosticó a los pacientes asintomáticos ni el dato de los que, en la misma situación, resultaron negativos para paludismo. Lo ideal para eliminar cualquier sesgo en este sentido sería realizar un estudio prospectivo con unos criterios estrictos de solicitud de pruebas diagnósticas.

5.11.3. Criterios de gravedad y mortalidad

El paludismo es un parásito que produce infecciones graves y una importante mortalidad. La OMS publicó en el año 2015 unos criterios de gravedad actualizados que correspondían a un aumento significativo de la morbimortalidad, con el objetivo de ofrecer un tratamiento de soporte más intensivo a estos pacientes y, en muchos casos, un fármaco antimalárico parenteral (WHO, 2015). Como es habitual en sujetos con semi-inmunidad, la mayoría de nuestros pacientes desarrollaron un paludismo sin criterios de gravedad (87% vs 95,7%). Sin embargo, el análisis estadístico demostró una diferencia significativa en la frecuencia de casos graves, que fue mayor en los diabéticos frente a los no diabéticos (13% vs 4,3%. $p=0,038$). Esta desigualdad sería aún mayor si se eliminaran en el cálculo los pacientes asintomáticos, ya que son más numerosos en el grupo con diabetes.

En primer lugar, merece la pena comprobar si la frecuencia de casos graves de nuestro estudio, corresponden a lo descrito en la literatura. En la tabla 13 se muestran las frecuencias de criterios de gravedad que se describieron en varias series.

Se aprecia un amplio rango que varía del 3,6% al 21%. Por regla general, otros trabajos con una amplia mayoría de pacientes semi-inmunes como la de nuestro hospital tuvieron una baja frecuencia de casos graves (Bouchaud et al., 2005; Pistone, Diallo, Mechain, Receveur, & Malvy, 2014), al contrario que otras series con más viajeros no inmunes. Este patrón se continúa viendo en otros estudios que no desglosan los criterios

Tabla 13. Frecuencia de criterios de gravedad, mortalidad y porcentaje de pacientes semi-inmunes en nuestro estudio y en series de paludismo importado. (Elaboración propia)

	Con DM	Sin DM	(Balsa Vázquez, 2018)	(Ramírez-Olivencia, Herrero, et al., 2012)	(Mace & Arguin, 2017)	(Akselrod et al., 2018)
Con criterios de gravedad	13%	4,3%	3,6%	4,5%	17,1%	21%
Creatinina > 3 mg/dl	2,2%	0,7%	0,33%	2,5%	2,4%	7%
Paludismo cerebral	2,2%	0	0	0,25%	1,9%	
Hiperparasitemia > 5%	8,7%	3,7%	0,33%	2,5%	9,6%	24%
Hipoglucemia	0	0	0,33%			
Acidosis metabólica	0	0	0			
BRt >3mg/dl + > 100.000/mcL	0	0	0	1,25%	0,8%	
Anemia grave Hb < 7 g/dL	0	0	2,6%		1,7%	5%
SDRA	0	0	0	0,5%	1,8%	10%
Mortalidad	0	0	0	0	0,7%	0
Pacientes semi-inmunes	100%	100%	95,8%	74,9%	52,4%	41%

de gravedad (tabla 14), donde se aprecia que la frecuencia de pacientes semi-inmunes (VFR, inmigrantes y probablemente expatriados de larga duración) es inversamente proporcional al porcentaje de casos graves. El máximo exponente sería la serie polaca con un 32,2% de casos graves y únicamente un 7% de pacientes con semi-inmunidad (Stepien & Rosinska, 2014) . Sin embargo, esta situación de semi-inmunidad podría tener un límite temporal cuando la estancia en zona no palúdica se prolonga. Una publicación reciente estableció que los residentes de más de 15 años tenían el mismo riesgo de paludismo grave que los viajeros no inmunes (Färnert et al., 2015) aunque no analizaba datos sobre otras enfermedades crónicas.

Como vemos, los pacientes sin diabetes mellitus de nuestro estudio se mantenían en el rango bajo de porcentaje de criterios de gravedad de la literatura (4,3%), en consonancia con que el diseño aseguraba que cerca del 100% tenían cierta semi-inmunidad. En cambio, los diabéticos se asemejaban más a las series donde casi la mitad de los casos se daban en personas sin contacto previo con el paludismo. Estos

datos vienen a apoyar la idea de que probablemente la diabetes representa un factor de riesgo real para sufrir un paludismo grave.

Tabla 14. Frecuencia de paludismo grave, mortalidad y porcentaje de pacientes semi-inmunes en otras series de paludismo importado. (Elaboración propia)

	(Luise et al., 2017)	(Fernandez Lopez et al., 2015)	(Zanotti et al., 2018)	(Wyss et al., 2017)	(Kanayama et al., 2017)	(Anfinori et al., 2011)	(Stepien & Rosinska, 2014)
Con criterios de gravedad	4%	4,6%	5,9%	9,81%	10%	15%	32,2%
Pacientes semi-inmunes	>75,8%	99,4%	73,4%	58,4%	43,9%	44,6%	7%
Mortalidad	0	0	0,2%	0,1%	0,18%	0	2,6%

En la literatura científica, el estudio epidemiológico sueco que nos ha servido varias veces de referencia a lo largo de este trabajo, obtuvo también una diferencia estadística significativa tras analizar una cohorte de paludismos importados por *P. falciparum* con 33 pacientes diabéticos y 904 sin diagnóstico de diabetes (Wyss et al., 2017). En sus conclusiones afirmaba que algunas comorbilidades, especialmente obesidad y diabetes, son factores de riesgo para el paludismo grave en adultos. Se trataba de un estudio observacional en 937 pacientes sintomáticos mayores de 18 años durante un periodo de 10 años, 1995-2015. El 66,5% fueron varones, el 58,4% originario de zonas endémicas de malaria y el 18,3% tomó una profilaxis correcta. Se analizaron las comorbilidades que presentaban y su relación con el paludismo grave que se describió en un total de 92 pacientes (9,8%). En el análisis univariante inicial, la mayor edad, el retraso en el diagnóstico, el origen del paciente (europeos sin inmunidad frente a paludismo), la diabetes, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la infección por VIH se asociaron a malaria grave. Tras ajustarlo por las tres primeras variables (edad, retraso y origen), que ya son conocidas como factores de riesgo de gravedad (Seringe et al., 2011), sólo la diabetes y el VIH permanecieron significativos (Diabetes: aOR, 2,98 [95% CI, 1,25-7,09]. VIH aOR 5,37 [95% CI, 1,71-16,86]). Por otro lado, tener dos o más enfermedades crónicas o un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 1 también se relacionó con paludismo grave.

En un segundo análisis de este trabajo se estudiaron los datos de índice de masa corporal (IMC) disponibles en 219 pacientes de 2 hospitales. La media del IMC era mayor en los casos graves y la obesidad definida como un IMC > 30 también se relacionó con un mayor riesgo de paludismo grave, incluso después de ajustarlo por edad, retraso en el diagnóstico, origen del paciente, HTA, diabetes o enfermedad cardiovascular. Los pacientes obesos también tuvieron parasitemias más altas. La clínica más frecuente en obesos graves fue el distrés respiratorio y el shock, y en los diabéticos graves el distrés respiratorio con edema pulmonar, la hematuria

macroscópica y el fracaso renal. Falleció un paciente y aunque no especificaba de qué grupo, probablemente fuera no diabético.

En pacientes diabéticos, la hiperparasitemia, considerada mayor del 5% como en nuestro estudio, tendía a ser más frecuente que en no diabéticos ($p=0,08$). Al excluir la hiperparasitemia $> 5\%$ como factor de gravedad, la obesidad y la diabetes continuaron siendo factores de riesgo de paludismo grave, luego la hiperparasitemia no fue el único factor que explicaba la gravedad en estos pacientes. Si realizamos la misma operación en nuestro estudio retirando las parasitemias superiores al 5% como criterio de gravedad, entonces la diferencia entre los dos grupos no resultaría significativa ($P=0,092$), probablemente por el tamaño muestral. Mencionar que nuestros casos de malaria cerebral e insuficiencia renal en diabéticos tuvieron una parasitemia baja, y en la insuficiencia renal del no diabético era desconocida. En nuestro protocolo de recogida de datos se excluyeron los pacientes con infección VIH, embarazadas y no se incluyó sistemáticamente el valor de IMC, la obesidad u otras enfermedades crónicas por lo que no podemos corroborar los otros hallazgos del estudio realizado por Wyss et al (Wyss et al., 2017).

Siguiendo con la bibliografía, ya mencionamos otro estudio similar en Portugal con 2003 paludismos importados, que no demostró una correlación entre pacientes con diabetes mellitus (4,2%) y un aumento significativo de la mortalidad o tiempo de ingreso (Fonseca et al., 2013). Aquí no se analizaban los criterios de gravedad globalmente ni por separado y el análisis estadístico era menos profundo que en el trabajo sueco.

Con el estudio indio de Mohapatra ya mencionado, no se puede concluir si la diabetes es un factor de riesgo de gravedad ya que sólo comparaba pacientes que sufrían un paludismo grave pero no se podía conocer su frecuencia relativa respecto a los que no cumplían criterios de gravedad (Mohapatra, 2001). El estudio de Ikekpeazu et al. en Nigeria tampoco es de utilidad en este apartado ya que se limitaba a las alteraciones analíticas y no describía la clínica ni la gravedad de los pacientes.

Sobre los criterios de gravedad y desde el punto de vista clínico habría que reseñar que el paludismo cerebral y el coma diabético por hiper o hipoglucemia pueden ser difíciles de diferenciar. El caso descrito en el grupo con diabetes presentó bajo nivel de conciencia con unas glucemias no muy elevadas de 307 mg/dL, leve aumento de creatinina de 1,4 mg/dL, trombopenia grave de 26.000/mcL, fiebre y vómitos sin cefalea, por lo que se diagnosticó de malaria cerebral y recibió un tratamiento eficaz con artesunato iv. En un estudio prospectivo realizado durante 8 meses (2004-2005) en

el Hospital Universitario de Ibadan en Nigeria, sobre 200 adultos que llegaron al servicio de urgencias el coma representó el 10% de todas las urgencias y el 3% de los ingresos (Obiako, Oparah, & Ogunniyi, 2011). El 12,5% fueron urgencias diabéticas y solo el 1% paludismos cerebrales, aunque no especificaba si el paludismo pudiera ser la causa de descompensación diabética en algún caso como sería probable estadísticamente. Recordar también que ambas enfermedades, diabetes y paludismo pueden producir insuficiencia renal. Como ejemplo, un trabajo realizado en un hospital de Yemen describió las etiologías de 51 pacientes en hemodiálisis. La nefropatía diabética apareció como causa de insuficiencia renal crónica en 4 (7,8%) y el paludismo en 3 (5,9%), aunque presentaron paludismo el 9,8% de los pacientes (Badheeb, 2006).

Otros criterios de gravedad como la anemia grave, la ictericia con parasitemias altas, hipoglucemias o SDRA, no se han detectado en nuestro estudio. Ya vimos que en pacientes semi-inmunes la frecuencia de casos graves que cumplen estos criterios es más baja pero no nula, por lo que sería interesante ampliar el número de pacientes reclutados para confirmar y reforzar las conclusiones de este trabajo sobre las diferencias en la frecuencia de criterios de gravedad.

Respecto a la nula mortalidad de nuestro estudio, no podemos ocultar que, al ser un reclutamiento no sistemático, quizás existió la tendencia a no informar sobre los casos que habían fallecido y este dato esté infraestimado. Se necesitaría un estudio con un grupo de pacientes mucho más extenso para determinar si la diabetes constituye un factor de riesgo de mortalidad. De todas formas, esta ausencia de mortalidad se corresponde con lo descrito en otras publicaciones de paludismo importado con un porcentaje elevado de pacientes semi-inmunes (ver tablas 13 y 14). Resulta revelador que la mortalidad comienza a aparecer en las series que describen menos de un 75% de sujetos VFR/inmigrantes. En un estudio retrospectivo británico sobre 25.054 infecciones importadas por *P. falciparum* durante 20 años con 184 fallecimientos, los VFR presentaron una mortalidad significativamente más baja del 0,32% (26/8077) frente al 3,0% (81/2740 cases) (aOR 8.2 (5.1-13.3), P<0.001) de los turistas (Checkley et al., 2012). Estos datos también nos recuerdan que incluso los pacientes con semi-inmunidad pueden sufrir una malaria mortal, aunque sea en menor medida que los otros viajeros.

5.11.4. Ingreso hospitalario y duración

La mayoría de los pacientes fueron hospitalizados y los diabéticos mostraron una tendencia a ser ingresados con mayor frecuencia que los no diabéticos. El tiempo de estancia en el hospital fue el mismo en ambos grupos. En nuestro estudio cada hospital

establecía sus criterios de ingreso y la posibilidad de realizar el tratamiento de forma ambulatoria, por lo que resulta una variable con posibles sesgos. De todas formas, es posible que se tienda a ingresar más a los pacientes con diabetes ya que, como hemos demostrado, es más frecuente que reúnan criterios de gravedad sumado a que, en general, se suele ser más prudente en los diabéticos que sufren infecciones por ser un posible factor de riesgo de mala evolución.

En las recomendaciones SEMTSI se establecía que *“como norma general, todos los pacientes diagnosticados de malaria deben ser ingresados en un centro hospitalario. Únicamente en centros especializados, dotados de personal con experiencia y fácil acceso a exploraciones diagnósticas y revisiones, sería posible el tratamiento de determinados pacientes en régimen ambulatorio”*. Esta recomendación de ingreso estaba especialmente dirigida a *“Los pacientes con malaria producida por P. falciparum [que] deben ser ingresados en base a la posibilidad de rápido empeoramiento clínico o una evaluación inicial que pudiera ser engañosa”* (Muñoz et al., 2015).

Una vez dicho esto, la mayoría de los hospitales participantes en este trabajo son centros con una larga experiencia en el manejo del paludismo importado por lo que más del 25% de los no diabéticos fueron tratados de forma ambulatoria. Cada vez existen más evidencias que demuestran la seguridad de realizar tratamientos ambulatorios en casos seleccionados con bajas parasitemias, buena tolerancia oral y sin criterios de gravedad (Bottieau et al., 2007; Melzer, Lacey, & Rait, 2009). Sin ir más lejos, en el HUPA solemos diagnosticar más de 20 casos de malaria al año, la mayoría por *P. falciparum* (Balsa Vázquez, 2018). Gracias a un protocolo de diagnóstico y valoración en urgencias implantado en el año 2010 y actualizado en 2018 (figura 6) se ha conseguido que actualmente se puedan tratar ambulatoriamente más del 50% de las malarías, sin complicaciones posteriores.

En este algoritmo y dentro de los criterios de ingreso se indican factores de riesgo como la infección por VIH o la inmunodepresión. Dados los resultados de este estudio y el de Wyss et al. (Wyss et al., 2017) sería conveniente añadir expresamente la diabetes mellitus como uno de los factores de riesgo de gravedad e incluirlo como un criterio de ingreso desde el servicio de urgencias. Quizás los diagnosticados en consulta con buen estado general y los asintomáticos, siempre que no cumplan ningún criterio de gravedad, podrían recibir un tratamiento ambulatorio con un seguimiento estrecho en consulta.

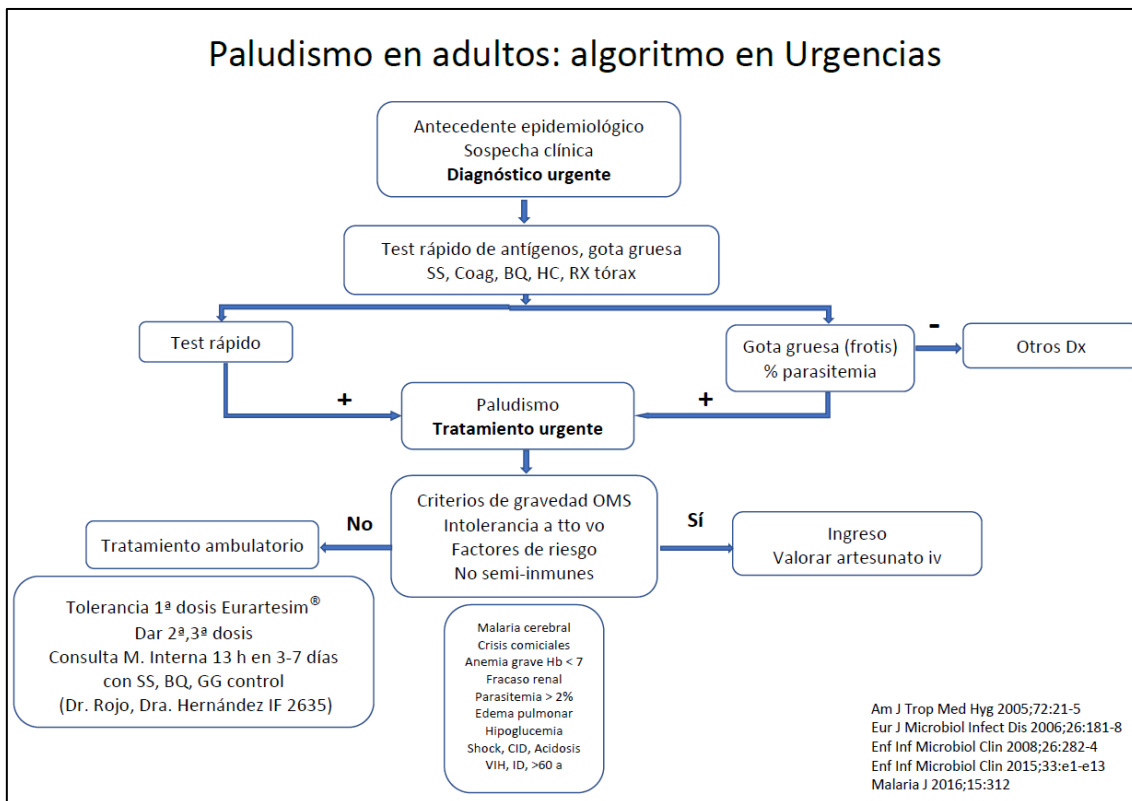


Figura 6.- Protocolo de manejo del paludismo en urgencias del HUPA. (Elaboración propia)

5.11.5. Tratamiento

La gran variedad de tratamientos descritos en nuestro estudio, con 16 pautas diferentes, se pueden deber a varias razones. En primer lugar, la aparición de nuevos fármacos a lo largo del tiempo en el que se han diagnosticado a estos pacientes. Inicialmente se utilizaba la combinación oral de quinina y doxicilina, posteriormente se sumó la atovaquona-proguanil y finalmente los ACT como la dihidroartemisinina-piperaquina o el artemeter-lumefantrina. Estas combinaciones representaron la mayoría de los tratamientos realizados en ambos grupos. Algunos ACT con Beta-artemeter fueron usados exclusivamente en un hospital italiano por cuestiones de disponibilidad. En segundo lugar, algunos recibieron monoterapias con mefloquina o quinina, práctica que se ha abandonado actualmente en favor de los tratamientos combinados. Otras medicaciones como la sulfadoxina-pirimetamina tampoco se recomienda hoy en día por la alta tasa de resistencias. En tercer lugar, las combinaciones con clindamicina son más utilizadas en embarazadas, situación que no sucedía en nuestro estudio por exclusión de protocolo. Finalmente, el fármaco intravenoso que se utilizó en casos graves o con intolerancia oral fue el artesunato iv seguido de un tratamiento oral. Un paciente recibió artemeter im inicialmente con un

ACT posterior. La tendencia actual para el tratamiento oral es utilizar de primera elección los ACT como recomienda la OMS (WHO, 2015), con la atovaquona-proguanil y finalmente la quinina con doxicilina como alternativa en adultos (Muñoz et al., 2015). En casos graves, el artesunato iv sería de primera elección ya que ha demostrado reducir la mortalidad respecto a la quinina iv (WHO, 2015).

Con esta variedad de tratamientos y no existiendo diferencias significativas en ambos grupos resulta imposible sacar conclusiones sobre su tolerancia o efectividad en ambos grupos diferenciados, aunque no se describió mala evolución o fallecimiento en ninguno de los pacientes.

Sobre la elección del tratamiento antimalárico en pacientes con diabetes, podría tener importancia el hecho de que las artemisininas parecen tener cierta actividad antidiabética o de regulación metabólica. En un reciente estudio de laboratorio in vitro se describió la capacidad de las artemisininas para producir un efecto protector sobre las células beta pancreáticas expuestas a la interleukina IL-1 β , mediante la expresión de la proteína sirtuina 1 (SIRT1) que produce una disminución de la actividad linfocítica NF- κ B, de la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y de la producción de NO (Yu et al., 2016) . Otro estudio in vitro sobre hepatocitos de hígado graso no alcohólico (una patología en aumento relacionada con la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico) mostraba que el artesunato podría regular la producción local de citocinas y ralentizar esta enfermedad hepática o detener su progresión a cirrosis. Estos resultados plantean la interesante posibilidad de que las artemisininas puedan ser unos eficaces fármacos antidiabéticos y reguladores metabólicos (Bai et al., 2017).

Para finalizar el apartado terapéutico, señalar el creciente interés en los estudios etnobotánicos realizados sobre remedios herbarios de medicina tradicional o plantas comestibles que podrían tener efectividad frente a la diabetes y el paludismo de forma conjunta. Como ejemplo concreto y ya en estudios más sistemáticos, el realizado recientemente con el extracto alcohólico de la planta comestible *Hensia crinata*, que crece en el delta del río Níger. Se evaluó el efecto hipoglucemiante en ratas con diabetes inducida por Aloxano y la actividad antimalárica en ratas infectadas con *Plasmodium berghei*. El extracto mostró actividad para ambas enfermedades aunque en menor medida que la cloroquina o el antidiabético clásico glibenclamida (Okokon, Umoh, Etim, & Jackson, 2009).

Este campo de la etnobotánica o etnomedicina es muy activo actualmente en la búsqueda de nuevos principios activos terapéuticos. Por repasar sólo los últimos años,

varios estudios han realizado pruebas de toxicidad, actividad o extracción de principios activos de plantas que tradicionalmente se han usado frente a la diabetes y el paludismo en varias zonas del planeta como África (Ezeja, Anaga, & Asuzu, 2014; Idoh, Agbonon, Potchoo, & Gbeassor, 2016), Bali (Sujarwo, Keim, Caneva, Toniolo, & Nicoletti, 2016), Asia y África (Ahmad, Jantan, & Bukhari, 2016), Sudeste asiático (Hossen, Ahasan, Haque, Begum, & Hasan, 2016; Rehman, Choe, & Yoo, 2016), Himalaya (Kumar & Van Staden, 2015), o la Amazonía (Azevedo et al., 2014).

5.12. Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones más significativas del estudio podemos mencionar varias:

- Dada la dificultad de reclutamiento por la baja frecuencia de diabéticos con paludismo importado, el número de pacientes puede ser insuficiente para demostrar diferencias significativas entre pacientes diabéticos y no diabéticos.
- Es posible que exista alguna diferencia de comportamiento de la infección entre pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 aunque es previsible que muy pocos pacientes cumplan criterios de diabetes tipo 1.
- El carácter retrospectivo del diseño puede llevar a tener lagunas dentro de la información epidemiológica, clínica o analítica recogida.
- Pueden existir algunas diferencias entre las infecciones por *P. falciparum* de diferentes cepas con un comportamiento clínico más o menos agresivo, o de diferentes zonas palúdicas, aunque la distribución geográfica sea bastante homogénea en los dos grupos.
- Los hospitales tienen algunas diferencias en sus guías de manejo y tratamiento del paludismo importado, por ejemplo, permitir el manejo ambulatorio de casos seleccionados. También el tratamiento farmacológico ha ido evolucionando con el tiempo con la introducción de los ACT y la publicación de guías nacionales.
- Por el tipo de diseño es probable que la gran mayoría de los pacientes tengan algún grado de semi-inmunidad aunque puede haber diferencias según el tiempo que lleven viviendo en una zona no palúdica o el número de paludismos sufridos previamente.

- La selección de los pacientes no es sistemática sino basada en las decisiones de los médicos de los diferentes hospitales que hayan acordado participar en el estudio, aunque tengan que cumplir los criterios de selección prefijados.
- El manejo del paludismo importado en España, con acceso universal a una Sanidad Pública, puede minimizar las diferencias entre grupos por un control más adecuado de la diabetes mellitus y un tratamiento precoz y adecuado del paludismo.

5.13. Posibles líneas de trabajo futuro

Para avanzar en el estudio de la influencia de la diabetes en la progresión de la enfermedad malárica, se podrían plantear varias líneas de investigación que superen las limitaciones de nuestro trabajo.

- Llevar a cabo un estudio prospectivo multicéntrico que reúna un número mayor de pacientes podría confirmar las conclusiones de esta tesis con un mayor grado de potencia estadística
- Trasladar este estudio a las condiciones de una zona endémica de malaria, donde se dan la mayoría de los casos de diabetes y paludismo.
- Incluir otros colectivos sin semi-inmunidad para el paludismo, como son los viajeros sin contacto previo con esta enfermedad.
- Estudiar de forma separada y comparativa los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, que presentan diferencias epidemiológicas y posiblemente inmunitarias.
- Completar los estudios clínico-epidemiológicos con un análisis de la diferencia de la respuesta inmune innata y adaptativa en infectados con y sin diabetes.

6. CONCLUSIONES

- La diabetes mellitus es una enfermedad crónica en crecimiento en el mundo por los cambios de hábitos de vida y el aumento de esperanza de vida que se están dando a nivel global.
- El paludismo se mantiene como una de las causas más importante de morbimortalidad especialmente en países de baja renta de zonas tropicales y subtropicales donde convive con el aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus.
- Existen ciertas interacciones entre estas dos enfermedades, cuando se trata de paludismo importado, con traducción a nivel epidemiológico, diagnóstico, analítico o clínico.
- Los niveles de parasitemia tienden a ser más altos en los pacientes diabéticos, si bien en este subgrupo se reúne una mayor proporción de diagnósticos submicroscópicos.
- Existen diferencias clínicas entre los africanos con infección importada por *P. falciparum* diabéticos y no diabéticos. Los pacientes diabéticos presentan más infecciones asintomáticas y menor frecuencia de cefalea que sus casos emparejados sin diabetes.
- La diabetes mellitus representa un factor de riesgo para sufrir un paludismo importado por *P. falciparum* con criterios de gravedad en pacientes africanos. Si se excluye la hiperparasitemia mayor del 5% de los criterios de gravedad la diferencia ya no resulta significativa.
- Los niveles de albúmina de pacientes diabéticos son menores que en los que no tienen diabetes, lo que puede representar un marcador indirecto de gravedad.
- Un estudio prospectivo multicéntrico que reúna un número mayor de pacientes podría confirmar estas conclusiones con un mayor grado de potencia estadística.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abba, K., Kirkham, A. J., Olliaro, P. L., Deeks, J. J., Donegan, S., Garner, P., & Takwoingi, Y. (2014). Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev*(12), CD011431.

Acquah, S., Boampong, J. N., & Eghan Jnr, B. A. (2016). Increased Oxidative Stress and Inflammation Independent of Body Adiposity in Diabetic and Nondiabetic Controls in falciparum Malaria. *Biomed Res Int*, 2016, 5216913.

Acquah, S., Boampong, J. N., Eghan Jnr, B. A., & Eriksson, M. (2014). Evidence of insulin resistance in adult uncomplicated malaria: result of a two-year prospective study. *Malar Res Treat*, 2014, 136148.

Acquah, S., Eghan, B. A. J., & Boampong, J. N. (2016). Elevated adiponectin but varied response in circulating leptin levels to falciparum malaria in type 2 diabetics and non-diabetic controls. *Biomed J*, 39(5), 346-353.

Adeleke, S. I., Asani, M. O., Belonwu, R. O., Gwarzo, G. D., & Farouk, Z. L. (2010). Childhood diabetes mellitus in Kano, North West, Nigeria. *Niger J Med*, 19(2), 145-147.

Adeloye, D., & Basquill, C. (2014). Estimating the prevalence and awareness rates of hypertension in Africa: a systematic analysis. *PLoS One*, 9(8), e104300.

Adu-Gyasi, D., Asante, K. P., Amoako, S., Amoako, N., Ankrah, L., Dosoo, D., . . . Owusu-Agyei, S. (2018). Assessing the performance of only HRP2 and HRP2 with pLDH based rapid diagnostic tests for the diagnosis of malaria in middle Ghana, Africa. *PLoS One*, 13(9), e0203524.

Ahmad, W., Jantan, I., & Bukhari, S. N. (2016). *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. & Thomson: A Review of Its Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Aspects. *Front Pharmacol*, 7, 59.

Akselrod, H., Swierzbinski, M. J., Zheng, Z., Keiser, J., Parenti, D. M., & Simon, G. L. (2018). Characteristics and Severity of Disease among 100 Cases of Imported Malaria Seen at a U.S. University Hospital, 2000-2017. *Am J Trop Med Hyg*.

Al-Mashat, H. A., Kandru, S., Liu, R., Behl, Y., Desta, T., & Graves, D. T. (2006). Diabetes enhances mRNA levels of proapoptotic genes and caspase activity, which contribute to impaired healing. *Diabetes*, 55(2), 487-495.

Amato, R., Pearson, R. D., Almagro-Garcia, J., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., . . . Kwiatkowski, D. P. (2018). Origins of the current outbreak of multidrug-resistant malaria in southeast Asia: a retrospective genetic study. *Lancet Infect Dis*, 18(3), 337-345.

Antinori, S., Cigardi, B., Galimberti, L., Orlando, G., Schifanella, L., Milazzo, L., . . . Corbellino, M. (2011). Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med*, 18(6), 379-385.

Aravindhan, V., Mohan, V., Surendar, J., Rao, M. M., Ranjani, H., Kumaraswami, V., . . . Babu, S. (2010). Decreased prevalence of lymphatic filariasis among subjects with type-1 diabetes. *Am J Trop Med Hyg*, 83(6), 1336-1339.

Artero, A., Zaragoza, R., Camarena, J. J., Sancho, S., González, R., & Nogueira, J. M. (2010). Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*, 25(2), 276-281.

Askling, H. H., Bruneel, F., Burchard, G., Castelli, F., Chiodini, P. L., Grobusch, M. P., . . . Parasitology, E. S. f. C. M. a. I. D. S. G. o. C. (2012). Management of imported malaria in Europe. *Malar J*, 11, 328.

Assiri, A., Al-Tawfiq, J. A., Al-Rabeeh, A. A., Al-Rabiah, F. A., Al-Hajjar, S., Al-Barrak, A., . . . Memish, Z. A. (2013). Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 13(9), 752-761.

Ata, A., Lee, J., Bestle, S. L., Desemone, J., & Stain, S. C. (2010). Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch Surg*, 145(9), 858-864.

Azevedo, M. M., Almeida, C. A., Chaves, F. C., Campos-Takaki, G. M., Rozental, S., Bizzo, H. R., . . . Alviano, D. S. (2014). Effects of 7-hydroxycalamenene isolated from *Croton cajucara* essential oil on growth, lipid content and ultrastructural aspects of *Rhizopus oryzae*. *Planta Med*, 80(7), 550-556.

Badheeb, A. M. (2006). Causes of Chronic Renal Failure in Hemodialysis Unit: a single center experience in Yemen. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 17(1), 66-69.

Bai, J., Meng, L., Tang, L., Zhen, R., Xue, L., Li, F., . . . Liang, Z. (2017). Artesunate ameliorates non-alcoholic fatty liver disease cells by regulating the inflammatory cytokines and oxidative stress in vitro. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(12), 16064-16074.

Baker, M. A., Harries, A. D., Jeon, C. Y., Hart, J. E., Kapur, A., Lönnroth, K., . . . Murray, M. B. (2011). The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*, 9, 81.

Baldwin, H. J., Green, A. E., Spellar, K. M., Arthur, P. J., Phillips, H. G., & Patel, J. V. (2016). Tipping the balance: Haemoglobinopathies and the risk of diabetes. *World J Diabetes*, 7(1), 8-13.

Balsa Vázquez, J. (2018). Análisis de la evolución del paludismo importado en un área sanitaria de la Comunidad de Madrid en el periodo 2006-2017 (trabajo fin de máster). Universidad Autónoma de Madrid, España.

Barrado, L., Ezpeleta, C., Rubio, J. M., Martín, C., Azcona, J. M., Arteaga, M., . . . Castilla, J. (2017). Source identification of autochthonous-introduced *Plasmodium vivax* Malaria, Spain. *Infection*, 45(1), 111-114.

Bartelink, M. L., Hoek, L., Freriks, J. P., & Rutten, G. E. (1998). Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract*, 40(1), 15-19.

Behrens, R. H., Neave, P. E., & Jones, C. O. (2015). Imported malaria among people who travel to visit friends and relatives: is current UK policy effective or does it need a strategic change? *Malar J*, 14, 149.

Beran, D., Yudkin, J. S., & de Courten, M. (2005). Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries: case studies of Mozambique and Zambia. *Diabetes Care*, 28(9), 2136-2140.

Berzosa, P., de Lucio, A., Romay-Barja, M., Herrador, Z., González, V., García, L., . . . Benito, A. (2018). Comparison of three diagnostic methods (microscopy, RDT, and PCR)

for the detection of malaria parasites in representative samples from Equatorial Guinea. *Malar J*, 17(1), 333.

Boreland, L., Scott-Hudson, M., Hetherington, K., Frussinetti, A., & Slyer, J. T. (2015). The effectiveness of tight glyceic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: A systematic review. *Heart Lung*, 44(5), 430-440.

Bottieau, E., Clerinx, J., Colebunders, R., Van den Eenden, E., Wouters, R., Demey, H., . . . Van den Ende, J. (2007). Selective ambulatory management of imported falciparum malaria: a 5-year prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26(3), 181-188.

Bouchaud, O., Cot, M., Kony, S., Durand, R., Schiemann, R., Ralaimazava, P., . . . Deloron, P. (2005). Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg*, 72(1), 21-25.

Britton, S., Cheng, Q., & McCarthy, J. S. (2016). Novel molecular diagnostic tools for malaria elimination: a review of options from the point of view of high-throughput and applicability in resource limited settings. *Malar J*, 15, 88.

Bruneel, F., Tubach, F., Mira, J. P., Houze, S., Gibot, S., Huisse, M. G., . . . Group, P. S. (2016). Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med*, 42(10), 1588-1596.

Calderaro, A., Piccolo, G., Montecchini, S., Buttrini, M., Rossi, S., Dell'Anna, M. L., . . . De Conto, F. (2018). High prevalence of malaria in a non-endemic setting: comparison of diagnostic tools and patient outcome during a four-year survey (2013-2017). *Malar J*, 17(1), 63.

Campbell, M. C., & Tishkoff, S. A. (2008). African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 9, 403-433.

CDC. (2017). Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes, 2017. Consultado el 2 marzo 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report-spanish.pdf>.

Charchuk, R., Houston, S., & Hawkes, M. T. (2015). Elevated prevalence of malnutrition and malaria among school-aged children and adolescents in war-ravaged South Sudan. *Pathog Glob Health*, 109(8), 395-400.

Checkley, A. M., Smith, A., Smith, V., Blaze, M., Bradley, D., Chiodini, P. L., & Whitty, C. J. (2012). Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ*, 344, e2116.

Chen, Y., Lu, J., Huang, Y., Wang, T., Xu, Y., Xu, M., . . . Ning, G. (2013). Association of previous schistosome infection with diabetes and metabolic syndrome: a cross-sectional study in rural China. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(2), E283-287.

Chiheb, S., Oudhiri, L., Zouhair, K., Soussi Abdallaoui, M., Riyad, M., & Benchikhi, H. (2012). [Unusual clinical presentation of cutaneous leishmaniasis in three diabetic patients]. *Ann Dermatol Venereol*, 139(8-9), 542-545.

Chirillo, F., Bacchion, F., Pedrocco, A., Scotton, P., De Leo, A., Rocco, F., . . . Olivari, Z. (2010). Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis*, 19(3), 312-320.

Christensen, D. L., Kapur, A., & Bygbjerg, I. C. (2011). Physiological adaption to maternal malaria and other adverse exposure: low birth weight, functional capacity, and possible metabolic disease in adult life. *Int J Gynaecol Obstet*, 115 Suppl 1, S16-19.

Cooper, M. C. (2006). The elderly travellers. *Travel Med Infect Dis*, 4(3-4), 218-222.

Crowther, N. J. (2012). Early determinants of chronic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 26(5), 655-665.

Currie, B. J., Ward, L., & Cheng, A. C. (2010). The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS Negl Trop Dis*, 4(11), e900.

Daniels, J. P. (2018). Increasing malaria in Venezuela threatens regional progress. *Lancet Infect Dis*, 18(3), 257.

Danquah, I., Bedu-Addo, G., & Mockenhaupt, F. P. (2010). Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection. *Emerg Infect Dis*, 16(10), 1601-1604.

Dasgupta, A., Rai, S., & Das Gupta, A. (2012). Persistently elevated laboratory markers of thrombosis and fibrinolysis after clinical recovery in malaria points to residual and smouldering cellular damage. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 28(1), 29-36.

de Leon, E. M., Jacober, S. J., Sobel, J. D., & Foxman, B. (2002). Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis*, 2, 1.

Delamaire, M., Maugendre, D., Moreno, M., Le Goff, M. C., Allanic, H., & Genetet, B. (1997). Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*, 14(1), 29-34.

DellaValle, B., Hezel, P., Staalsoe, T., Casper, H., & Kurtzhals, J. A. L. (2013). Effects of GLP-1 analogues on the in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Tropical Medicine and International Health*, 18, 151.

Desai, M., Hill, J., Fernandes, S., Walker, P., Pell, C., Gutman, J., . . . Ter Kuile, F. O. (2018). Prevention of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*, 18(4), e119-e132.

Desbois, A. C., & Cacoub, P. (2017). Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol*, 23(9), 1697-1711.

Devi, S. (2018). Yemeni health under relentless pressure. *Lancet*, 391(10121), 646.

dos Santos, V. M., da Cunha, S. F., Teixeira, V. e. P., Monteiro, J. P., dos Santos, J. A., dos Santos, T. A., . . . da Cunha, D. F. (1999). [Frequency of diabetes mellitus and hyperglycemia in chagasic and non-chagasic women]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 32(5), 489-496.

ECDC. (2018). European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2018. Consultado el 13 septiembre 2018. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-malaria.pdf.

Edo, A. E. (2012). Clinical profile and outcomes of adult patients with hyperglycemic emergencies managed at a tertiary care hospital in Nigeria. *Niger Med J*, 53(3), 121-125.

Eikenberry, S. E., & Gumel, A. B. (2018). Mathematical modeling of climate change and malaria transmission dynamics: a historical review. *J Math Biol*, 77(4), 857-933.

Elased, K., De Souza, J. B., & Playfair, J. H. (1995). Blood-stage malaria infection in diabetic mice. *Clin Exp Immunol*, 99(3), 440-444.

Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R., Giugliano, G., Giugliano, F., Ciotola, M., . . . Giugliano, D. (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, 106(16), 2067-2072.

Estrada, C. A., Young, J. A., Nifong, L. W., & Chitwood, W. R. (2003). Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 75(5), 1392-1399.

Ezeja, M. I., Anaga, A. O., & Asuzu, I. U. (2014). Acute and sub-chronic toxicity profile of methanol leaf extract of *Gouania longipetala* in rats. *J Ethnopharmacol*, 151(3), 1155-1164.

Färnert, A., Wyss, K., Dashti, S., & Naucner, P. (2015). Duration of residency in a non-endemic area and risk of severe malaria in African immigrants. *Clin Microbiol Infect*, 21(5), 494-501.

Fernandez Lopez, M., Ruiz Giardin, J. M., San Martin Lopez, J. V., Jaquetti, J., Garcia Arata, I., Jimenez Navarro, C., & Cabello Clotet, N. (2015). Imported malaria including HIV and pregnant woman risk groups: overview of the case of a Spanish city 2004-2014. *Malar J*, 14, 356.

Flateau, C., Le Loup, G., & Pialoux, G. (2011). Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 11(7), 541-556.

Fonseca, A. G., Dias, S. S., Baptista, J. L., & Torgal, J. (2013). Ten years of imported malaria in Portugal-the burden of the disease and the comorbidities. *Tropical Medicine and International Health*, 18, 216.

Fox, A. M., & Reich, M. R. (2015). The Politics of Universal Health Coverage in Low- and Middle-Income Countries: A Framework for Evaluation and Action. *J Health Polit Policy Law*, 40(5), 1023-1060.

Francis, B. C., Gonzalo, X., Duggineni, S., Thomas, J. M., NicFhogartaigh, C., & Babiker, Z. O. (2016). Epidemiology and clinical features of imported malaria in East London. *J Travel Med*, 23(6).

Funfstuck, R., Nicolle, L. E., Hanefeld, M., & Naber, K. G. (2012). Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol*, 77(1), 40-48.

Furnary, A. P., Zerr, K. J., Grunkemeier, G. L., & Starr, A. (1999). Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*, 67(2), 352-360; discussion 360-352.

Gjørup, I. E., Vestergaard, L. S., Møller, K., Rønn, A. M., & Bygbjerg, I. C. (2007). Laboratory indicators of the diagnosis and course of imported malaria. *Scand J Infect Dis*, 39(8), 707-713.

Gloria-Bottini, F., & Bottini, E. (2015). Genetic factors adaptive in a malarial environment may increase the risk of type 1 diabetes. *J Diabetes*, 7(3), 430-432.

Golden, S. H., Peart-Vigilance, C., Kao, W. H., & Brancati, F. L. (1999). Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 22(9), 1408-1414.

González, R., Pons-Duran, C., Piqueras, M., Aponte, J. J., Ter Kuile, F. O., & Menéndez, C. (2018). Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD011444.

Gove, S. (1997). Integrated management of childhood illness by outpatient health workers: technical basis and overview. The WHO Working Group on Guidelines for Integrated Management of the Sick Child. *Bull World Health Organ*, 75 Suppl 1, 7-24.

Graham, P. L., Lin, S. X., & Larson, E. L. (2006). A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med*, 144(5), 318-325.

Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*, 103(2), 137-149.

Guvener, M., Pasaoglu, I., Demircin, M., & Oc, M. (2002). Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J*, 49(5), 531-537.

Hall, V., Thomsen, R. W., Henriksen, O., & Lohse, N. (2011). Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC Public Health*, 11, 564.

Haug, J. B., Harthug, S., Kalager, T., Digranes, A., & Solberg, C. O. (1994). Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin Infect Dis*, 19(2), 246-256.

Hempel, A., Maasch, C., Heintze, U., Lindschau, C., Dietz, R., Luft, F. C., & Haller, H. (1997). High glucose concentrations increase endothelial cell permeability via activation of protein kinase C alpha. *Circ Res*, 81(3), 363-371.

Hjern, A., Soderstrom, U., & Aman, J. (2012). East Africans in Sweden have a high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 35(3), 597-598.

Hossen, F., Ahasan, R., Haque, M. R., Begum, B., & Hasan, C. M. (2016). Crispene A, B, C and D, Four New Clerodane Type Furanoid Diterpenes from *Tinospora crispa* (L.). *Pharmacogn Mag*, 12(Suppl 1), S37-41.

Huang, Z. S., Huang, T. S., Wu, T. H., Chen, M. F., Hsu, C. S., & Kao, J. H. (2010). Asymptomatic chronic hepatitis B virus infection does not increase the risk of diabetes mellitus: a ten-year observation. *J Gastroenterol Hepatol*, 25(8), 1420-1425.

Humeida, H., Pradel, G., Stich, A., & Krawinkel, M. (2011). The effect of glucose and insulin on in vitro proliferation of *Plasmodium falciparum*. *J of Diabetol*, 3(6), 1-5.

Ibrahim, A. S., Spellberg, B., Walsh, T. J., & Kontoyiannis, D. P. (2012). Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis*, 54 Suppl 1, S16-22.

IDF. (2017). International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th edn* . Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Consultado 2 marzo 2018. Disponible en: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.

Idoh, K., Agbonon, A., Potchoo, Y., & Gbeassor, M. (2016). Toxicological assessment of the hydroethanolic leaf extract of *clerodendrum capitatum* in Wistar rats. *Pan Afr Med J*, 24, 66.

Ikekpeazu EJ, N. E., Maduka IC, Nwagbara IJ, Nwobodo MW. (2010). Type-2 Diabetes Mellitus and Malaria Parasitaemia: Effect on Liver Function Tests. *Asian J Med Sci* 214-217, 2(5), 214-217.

INE. (2016). Estadística del padrón continuo. Población extranjera por nacionalidad y sexo. Consultado el 17 Octubre 2018. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p04/provi/I0/&file=0ccaa002.px>.

Jafar, N., Edriss, H., & Nugent, K. (2016). The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*, 351(2), 201-211.

Jean, C. M., Honarmand, S., Louie, J. K., & Glaser, C. A. (2007). Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis*, 13(12), 1918-1920.

Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*, 5(7), e152.

Jones, K., & Ward, S. A. (2002). Biguanide-atovaquone synergy against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(8), 2700-2703.

Kanafani, Z. A., Kourany, W. M., Fowler, V. G., Levine, D. P., Vigliani, G. A., Campion, M., . . . Boucher, H. W. (2009). Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(12), 1477-1482.

Kanayama, A., Arima, Y., Matsui, T., Kaku, K., Kinoshita, H., & Oishi, K. (2017). Epidemiology of Imported Malaria Cases in Japan, 2006-2014: A Sentinel Traveler Surveillance Approach. *Am J Trop Med Hyg*, 97(5), 1532-1539.

Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*, 32(9), 1431-1437.

Khazrai, Y. M., Defeudis, G., & Pozzilli, P. (2014). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev*, 30 Suppl 1, 24-33.

Knapp, S. (2013). Diabetes and infection: is there a link?—A mini-review. *Gerontology*, 59(2), 99-104.

Koita, O. A., Doumbo, O. K., Ouattara, A., Tall, L. K., Konaré, A., Diakit , M., . . . Krogstad, D. J. (2012). False-negative rapid diagnostic tests for malaria and deletion of the histidine-rich repeat region of the hrp2 gene. *Am J Trop Med Hyg*, 86(2), 194-198.

Kumar, Chandrasekaran, V., Kannan, T., Murali, A. L., Lavanya, J., Sudha, V., . . . Ramachandran, G. (2017). Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*, 73(1), 65-70.

Kumar, V., & Van Staden, J. (2015). A Review of *Swertia chirayita* (Gentianaceae) as a Traditional Medicinal Plant. *Front Pharmacol*, 6, 308.

Lacerda, M. V., Mourão, M. P., Coelho, H. C., & Santos, J. B. (2011). Thrombocytopenia in malaria: who cares? *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 106 Suppl 1, 52-63.

Lampah, D. A., Yeo, T. W., Malloy, M., Kenangalem, E., Douglas, N. M., Ronaldo, D., . . . Price, R. N. (2015). Severe malarial thrombocytopenia: a risk factor for mortality in Papua, Indonesia. *J Infect Dis*, 211(4), 623-634.

Landier, J., Parker, D. M., Thu, A. M., Lwin, K. M., Delmas, G., Nosten, F. H., & Group, M. E. T. F. (2018). Effect of generalised access to early diagnosis and treatment and targeted mass drug administration on *Plasmodium falciparum* malaria in Eastern Myanmar: an observational study of a regional elimination programme. *Lancet*, 391(10133), 1916-1926.

Latham, R., Lancaster, A. D., Covington, J. F., Pirolo, J. S., & Thomas, C. S. (2001). The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22(10), 607-612.

Lengeler, C. (2004). Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000363.

Lokrou, A., & Kouassi, F. (2014). A report of 9 years management of diabetes ketoacidosis in adult Africans in Ivory Coast. *Medecine des Maladies Metaboliques*, 8(3), 330-334.

Lonardo, A., Adinolfi, L. E., Petta, S., Craxi, A., & Loria, P. (2009). Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 7(3), 293-308.

Lover, A. A., Gosling, R., Feachem, R., & Tulloch, J. (2016). Eliminate now: seven critical actions required to accelerate elimination of *Plasmodium falciparum* malaria in the Greater Mekong Subregion. *Malar J*, 15(1), 518.

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., . . . Memish, Z. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2095-2128.

Luise, D., Dona, D., Visentin, F., Marini, G., Giaquinto, C., & Cattelan, A. (2017). Comparing imported malaria in adults and children presenting to an Italian teaching hospital: A 10-year retrospective study. *Travel Med Infect Dis*, 17, 56-61.

Mace, K. E., & Arguin, P. M. (2017). Malaria Surveillance - United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*, 66(12), 1-24.

Mallhi, T. H., Khan, A. H., Adnan, A. S., Sarriff, A., Khan, Y. H., & Jummaat, F. (2015). Clinico-laboratory spectrum of dengue viral infection and risk factors associated with dengue hemorrhagic fever: a retrospective study. *BMC Infect Dis*, 15, 399.

Maltha, J., Gillet, P., & Jacobs, J. (2013). Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. *Clin Microbiol Infect*, 19(5), 408-415.

Marchant, M. H., Viens, N. A., Cook, C., Vail, T. P., & Bolognesi, M. P. (2009). The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 91(7), 1621-1629.

Marelli, D., Laks, H., Patel, B., Kermani, R., Marmureanu, A., Patel, J., . . . Group, U. o. C. a. L. A. H. T. (2003). Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant*, 22(10), 1091-1097.

Martín-Díaz, A., Rubio, J. M., Herrero-Martínez, J. M., Lizasoain, M., Ruiz-Giardin, J. M., Jaqueti, J., . . . Pérez-Ayala, A. (2018). Study of the diagnostic accuracy of microbiological techniques in the diagnosis of malaria in the immigrant population in Madrid. *Malar J*, 17(1), 314.

Mascarello, M., Allegranzi, B., Angheben, A., Anselmi, M., Concia, E., Laganà, S., . . . Bisoffi, Z. (2008). Imported malaria in adults and children: epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *J Travel Med*, 15(4), 229-236.

Mazade, M. A., & Edwards, M. S. (2001). Impairment of type III group B Streptococcus-stimulated superoxide production and opsonophagocytosis by neutrophils in diabetes. *Mol Genet Metab*, 73(3), 259-267.

Mbanya, J. C., Motala, A. A., Sobngwi, E., Assah, F. K., & Enoru, S. T. (2010). Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 375(9733), 2254-2266.

McEniry, M. (2013). Early-life conditions and older adult health in low- and middle-income countries: a review. *J Dev Orig Health Dis*, 4(1), 10-29.

Melaku, Z., Alemayehu, M., Oli, K., & Tizazu, G. (2006). Pattern of admissions to the medical intensive care unit of Addis Ababa University Teaching Hospital. *Ethiop Med J*, 44(1), 33-42.

Melzer, M., Lacey, S., & Rait, G. (2009). The case for outpatient treatment of Plasmodium falciparum malaria in a selected UK immigrant population. *J Infect*, 59(4), 259-263.

Mendoza, M., Pow Sang, L., Qiu, Q., Casares, S., & Brumeanu, T. D. (2016). Nonobese Diabetic (NOD) Mice Lack a Protective B-Cell Response against the "Nonlethal" Plasmodium yoelii 17XNL Malaria Protozoan. *Malar Res Treat*, 2016, 6132734.

Menendez, E., Delgado, E., Fernandez-Vega, F., Prieto, M. A., Bordiu, E., Calle, A., . . . Soriguer, F. (2016). Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69(6), 572-578.

Meremikwu, M. M., Donegan, S., Sinclair, D., Esu, E., & Oringanje, C. (2012). Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003756.

Mikamo, H., Yamagishi, Y., Sugiyama, H., Sadakata, H., Miyazaki, S., Sano, T., & Tomita, T. (2018). High glucose-mediated overexpression of ICAM-1 in human vaginal epithelial cells increases adhesion of *Candida albicans*. *J Obstet Gynaecol*, 38(2), 226-230.

Mileno, M. D., & Bia, F. J. (1998). The compromised traveler. *Infect Dis Clin North Am*, 12(2), 369-412.

Millet, J. P., Garcia de Olalla, P., Carrillo-Santistevé, P., Gascón, J., Treviño, B., Muñoz, J., . . . Caylà, J. A. (2008). Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. *Malar J*, 7, 56.

Mohapatra, M. (2001). Profile of severe falciparum malaria in diabetics. *Int J Diab Dev Ctries*, 21(3), 156-161.

Mor, A., Berencsi, K., Nielsen, J. S., Rungby, J., Friberg, S., Brandslund, I., . . . Thomsen, R. W. (2016). Rates of Community-based Antibiotic Prescriptions and Hospital-treated Infections in Individuals With and Without Type 2 Diabetes: A Danish Nationwide Cohort Study, 2004-2012. *Clin Infect Dis*, 63(4), 501-511.

Moula, C., Guiguet, M., Houzé, S., Damond, F., Pialoux, G., Viget, N., . . . Group, F.-A. C. C. E. (2009). Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. *AIDS*, 23(15), 1997-2004.

Muller, L. M., Gorter, K. J., Hak, E., Goudzwaard, W. L., Schellevis, F. G., Hoepelman, A. I., & Rutten, G. E. (2005). Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*, 41(3), 281-288.

Muñoz, J., Rojo-Marcos, G., Ramírez-Olivencia, G., Salas-Coronas, J., Treviño, B., Perez Arellano, J. L., . . . Bassat, Q. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina tropical y Salud Internacional (SEMTSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 33(6), e1-e13.

Musa, B. M., Bussell, S., Borodo, M. M., Samaila, A. A., & Femi, O. L. (2015). Prevalence of hepatitis B virus infection in Nigeria, 2000-2013: a systematic review and meta-analysis. *Niger J Clin Pract*, 18(2), 163-172.

Nambuya, A. P., Otim, M. A., Whitehead, H., Mulvany, D., Kennedy, R., & Hadden, D. R. (1996). The presentation of newly-diagnosed diabetic patients in Uganda. *Qjm*, 89(9), 705-711.

Nguansangiam, S., Day, N. P., Hien, T. T., Mai, N. T., Chaisri, U., Riganti, M., . . . Pongponratn, E. (2007). A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health*, 12(9), 1037-1050.

Nigam, P., Dayal, S. G., Srivastava, P., Joshi, L. D., Goyal, B. M., Dutt, B., & Gupta, M. C. (1979). Diabetic status in leprosy. *Hansenol Int*, 4(1), 7-14.

Noor, Zubair, M., & Ahmad, J. (2015). Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*, 9(3), 192-199.

Noor, S. K., Elmadhoun, W. M., Bushara, S. O., & Ahmed, M. H. (2015). The Changing Pattern of Hospital Admission to Medical Wards: Burden of non-communicable diseases at a hospital in a developing country. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 15(4), e517-522.

Norman, F. F., López-Polín, A., Salvador, F., Treviño, B., Calabuig, E., Torrús, D., . . . Group, R. S. (2017). Imported malaria in Spain (2009-2016): results from the +REDIVI Collaborative Network. *Malar J*, 16(1), 407.

O'Sullivan, J. M., Preston, R. J., O'Regan, N., & O'Donnell, J. S. (2016). Emerging roles for hemostatic dysfunction in malaria pathogenesis. *Blood*, 127(19), 2281-2288.

Obiako, O. R., Oparah, S., & Ogunniyi, A. (2011). Causes of medical coma in adult patients at the University College Hospital, Ibadan Nigeria. *Niger Postgrad Med J*, 18(1), 1-7.

Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., . . . Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*, 128, 40-50.

O'kell, L. C., Ghani, A. C., Lyons, E., & Drakeley, C. J. (2009). Submicroscopic infection in *Plasmodium falciparum*-endemic populations: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*, 200(10), 1509-1517.

Okokon, J. E., Umoh, E. E., Etim, E. I., & Jackson, C. L. (2009). Antiplasmodial and antidiabetic activities of ethanolic leaf extract of *Heinsia crinata*. *J Med Food*, *12*(1), 131-136.

Ott, J. J., Stevens, G. A., Groeger, J., & Wiersma, S. T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, *30*(12), 2212-2219.

Pakpour, N., Cheung, K. W., & Luckhart, S. (2016). Enhanced transmission of malaria parasites to mosquitoes in a murine model of type 2 diabetes. *Malar J*, *15*, 231.

Pang, J., Thein, T. L., Leo, Y. S., & Lye, D. C. (2014). Early clinical and laboratory risk factors of intensive care unit requirement during 2004-2008 dengue epidemics in Singapore: a matched case-control study. *BMC Infect Dis*, *14*, 649.

Pearson-Stuttard, J., Blundell, S., Harris, T., Cook, D. G., & Critchley, J. (2016). Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *4*(2), 148-158.

Pistone, T., Diallo, A., Mechain, M., Receveur, M. C., & Malvy, D. (2014). Epidemiology of imported malaria give support to the hypothesis of 'long-term' semi-immunity to malaria in sub-Saharan African migrants living in France. *Travel Med Infect Dis*, *12*(1), 48-53.

Plucinski, M. M., Guilavogui, T., Camara, A., Ndiop, M., Cisse, M., Painter, J., & Thwing, J. (2018). How Far Are We from Reaching Universal Malaria Testing of All Fever Cases? *Am J Trop Med Hyg*, *99*(3), 670-679.

Pluess, B., Tanser, F. C., Lengeler, C., & Sharp, B. L. (2010). Indoor residual spraying for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD006657.

Popkin, B. M. (2015). Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep*, *15*(9), 64.

Price, C. L., Hassi, H. O., English, N. R., Blakemore, A. I., Stagg, A. J., & Knight, S. C. (2010). Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *J Cell Mol Med*, *14*(6b), 1806-1815.

Radeva-Petrova, D., Kayentao, K., ter Kuile, F. O., Sinclair, D., & Garner, P. (2014). Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *Cochrane Database Syst Rev*(10), CD000169.

Ramírez-Olivencia, G., Herrero, M. D., Subirats, M., de Juanes, J. R., Peña, J. M., & Puente, S. (2012). [Imported malaria in adults. Clinical, epidemiological and analytical features]. *Rev Clin Esp*, 212(1), 1-9.

Ramírez-Olivencia, G., Rubio, J. M., Rivas, P., Subirats, M., Herrero, M. D., Lago, M., & Puente, S. (2012). Imported submicroscopic malaria in Madrid. *Malar J*, 11, 324.

Rao Kondapally Seshasai, S., Kaptoge, S., Thompson, A., Di Angelantonio, E., Gao, P., Sarwar, N., . . . Collaboration, E. R. F. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 364(9), 829-841.

Rehman, S. U., Choe, K., & Yoo, H. H. (2016). Review on a Traditional Herbal Medicine, *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali): Its Traditional Uses, Chemistry, Evidence-Based Pharmacology and Toxicology. *Molecules*, 21(3), 331.

Reis-Santos, B., Locatelli, R., Horta, B. L., Faerstein, E., Sanchez, M. N., Riley, L. W., & Maciel, E. L. (2013). Socio-demographic and clinical differences in subjects with tuberculosis with and without diabetes mellitus in Brazil--a multivariate analysis. *PLoS One*, 8(4), e62604.

Resistance, m. R. C. P. o. I. a. D. (2017). malERA: An updated research agenda for insecticide and drug resistance in malaria elimination and eradication. *PLoS Med*, 14(11), e1002450.

Richards, M. W., Behrens, R. H., & Doherty, J. F. (1998). Short report: hematologic changes in acute, imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 59(6), 859.

Robert, V., Bourgoign, C., Depoix, D., Thouvenot, C., Lombard, M. N., & Grellier, P. (2008). Malaria and obesity: obese mice are resistant to cerebral malaria. *Malar J*, 7, 81.

Rodriguez-Fernandez, R., Ng, N., Susilo, D., Prawira, J., Bangs, M. J., & Amiya, R. M. (2016). The double burden of disease among mining workers in Papua, Indonesia: at the crossroads between Old and New health paradigms. *BMC Public Health*, 16, 951.

Rojo-Marcos, G., Cuadros-González, J., Gete-García, L., Prieto-Ríos, B., & Arcos-Pereda, P. (2007). [Imported malaria in a general hospital in Madrid]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 25(3), 168-171.

Rojo-Marcos, G., Rubio-Muñoz, J. M., Angheben, A., Jaureguiberry, S., García-Bujalance, S., Tomasoni, L. R., . . . group, T. P. o. i. (2018). Prospective comparative multi-centre study on imported *Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* infections. *Malar J*, 17(1), 399.

Rubio Olivera, M., Ruiz Giardín, J., Ngo Pombe, S., Jacob García-Asenjo, I., San Martín López, J., Hernández García, G., . . . Rojo Marcos, G. (2015). Estudio retrospectivo comparativo de malaria importada por *Plasmodium falciparum* en pacientes con y sin diabetes mellitus. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI), Calpe (Alicante).

Saengmuang, P., Kewcharoenwong, C., Tippayawat, P., Nithichanon, A., Buddhisa, S., & Lertmemongkolchai, G. (2014). Effect of host factors on neutrophil functions in response to *Burkholderia pseudomallei* in healthy Thai subjects. *Jpn J Infect Dis*, 67(6), 436-440.

Santana, M. S., Monteiro, W. M., Costa, M. R., Sampaio, V. S., Brito, M. A., Lacerda, M. V., & Alecrim, M. G. (2014). High frequency of diabetes and impaired fasting glucose in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*, 91(1), 74-76.

Seringe, E., Thellier, M., Fontanet, A., Legros, F., Bouchaud, O., Ancelle, T., . . . Group, F. N. R. C. f. I. M. S. (2011). Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*, 17(5), 807-813.

Sharquie, K. E., Najim, R. A., & Hussein, A. K. (2000). Reinfestation in cutaneous leishmaniasis: a new look at predisposing conditions. *Saudi Med J*, 21(5), 464-467.

Smit, J., Søgaaard, M., Schønheyder, H. C., Nielsen, H., Frøslev, T., & Thomsen, R. W. (2016). Diabetes and risk of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol*, 174(5), 631-639.

Smith, A. D., Bradley, D. J., Smith, V., Blaze, M., Behrens, R. H., Chiodini, P. L., & Whitty, C. J. (2008). Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ*, 337, a120.

Sonderup, M. W., Afihene, M., Ally, R., Apica, B., Awuku, Y., Cunha, L., . . . Spearman, C. W. (2017). Hepatitis C in sub-Saharan Africa: the current status and recommendations for achieving elimination by 2030. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2(12), 910-919.

Spanakos, G., Snounou, G., Pervanidou, D., Alifrangis, M., Rosanas-Urgell, A., Baka, A., . . . Project, M. (2018). Genetic Spatiotemporal Anatomy of *Plasmodium vivax* Malaria Episodes in Greece, 2009-2013. *Emerg Infect Dis*, 24(3), 541-548.

Stepien, M., & Rosinska, M. (2014). Imported malaria in Poland 2003 to 2011: implications of different travel patterns. *J Travel Med*, 21(3), 189-194.

Suh, K. N., & Mileno, M. D. (2005). Challenging scenarios in a travel clinic: advising the complex traveler. *Infect Dis Clin North Am*, 19(1), 15-47.

Sujarwo, W., Keim, A. P., Caneva, G., Toniolo, C., & Nicoletti, M. (2016). Ethnobotanical uses of neem (*Azadirachta indica* A.Juss.; Meliaceae) leaves in Bali (Indonesia) and the Indian subcontinent in relation with historical background and phytochemical properties. *J Ethnopharmacol*, 189, 186-193.

Suresh, N., & Haldar, K. (2018). Mechanisms of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *Curr Opin Pharmacol*, 42, 46-54.

Takken, W., & Knols, B. G. (1999). Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. *Annu Rev Entomol*, 44, 131-157.

Tatem, A. J., Jia, P., Ordanovich, D., Falkner, M., Huang, Z., Howes, R., . . . Smith, D. L. (2017). The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis*, 17(1), 98-107.

Taylor, S. M., Parobek, C. M., DeConti, D. K., Kayentao, K., Coulibaly, S. O., Greenwood, B. M., . . . Juliano, J. J. (2015). Absence of putative artemisinin resistance mutations among *Plasmodium falciparum* in Sub-Saharan Africa: a molecular epidemiologic study. *J Infect Dis*, 211(5), 680-688.

Thachil, J. (2017). Platelets and infections in the resource-limited countries with a focus on malaria and viral haemorrhagic fevers. *Br J Haematol*, 177(6), 960-970.

Thomas, M. C., Mathew, T. H., Russ, G. R., Rao, M. M., & Moran, J. (2001). Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation*, 72(7), 1321-1324.

Torres, A., Blasi, F., Dartois, N., & Akova, M. (2015). Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*, 70(10), 984-989.

Tourism-tattler. (2018). Tourism Trends in Sub-Saharan Africa. Consultado el 13 diciembre 2018. Disponible en: <https://www.tourismtattler.com/news/trade-news/tourism-trends-sub-saharan-africa/69750>.

Tsujimoto, T., Kajio, H., Takahashi, Y., Kishimoto, M., Noto, H., Yamamoto-Honda, R., . . . Noda, M. (2011). Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 1(2), e000139.

UK, D. (2017). Diabetes facts and stats. Consultado el 2 marzo 2018. Disponible en: <https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-11/diabetes-key-stats-guidelines-april-2014.pdf> .

Uloko, A. E., Ofoegbu, E. N., Chinenye, S., Fasanmade, O. A., Fasanmade, A. A., Ogbera, A. O., . . . Adamu, A. (2012). Profile of Nigerians with diabetes mellitus - Diabcare Nigeria study group (2008): Results of a multicenter study. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(4), 558-564.

van Crevel, R., van de Vijver, S., & Moore, D. A. J. (2017). The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(6), 457-468.

Varo, R., Crowley, V. M., Siteo, A., Madrid, L., Serghides, L., Bila, R., . . . Kain, K. C. (2017). Safety and tolerability of adjunctive rosiglitazone treatment for children with uncomplicated malaria. *Malar J*, 16(1), 215.

Wang, M. C., Tseng, C. C., Wu, A. B., Lin, W. H., Teng, C. H., Yan, J. J., & Wu, J. J. (2013). Bacterial characteristics and glycemic control in diabetic patients with *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect*, 46(1), 24-29.

White, N. J. (2018). Anaemia and malaria. *Malar J*, 17(1), 371.

Whitworth, J., Morgan, D., Quigley, M., Smith, A., Mayanja, B., Eotu, H., . . . Ojwiya, A. (2000). Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet*, 356(9235), 1051-1056.

WHO. (1999). World Health Organization . (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva : World Health Organization. Consultado 2 Febrero 2016. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>.

WHO. (2011). World Health Organization . (2011). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva : World Health Organization. Consultado el 2 febrero 2016. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/70523>.

WHO. (2015). WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third Edition. Geneva. World Health Organization (WHO). 2015. Consultado el 2 febrero 2016. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.

WHO. (2016). Malaria microscopy standard operating procedure – MM-SOP-09. Consultado el 7 abril 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274382/MM-SOP-09-eng.pdf?Sequence=14&isAllowed=y>.

WHO. (2017a). Diabetes country profiles. Consultado el 17 octubre 2018. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>.

WHO. (2017b). World malaria report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Consultado el 2 marzo 2018. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/>.

WHO. (2018a). Overview of diagnostic testing. Last update: 14 January 2018. Consultado el 2 marzo 2018. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/overview/en/>.

WHO. (2018b). World Malaria Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Consultado el 10 enero 2019. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>.

WHO/FIND/CDC. (2017). Malaria Rapid Diagnostic Test Performance Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 7 (2015–2016). Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255836/9789241512688-eng.pdf;jsessionid=34257AB9DAD4370191D9711D625A56A9?sequence=1>.

Wiria, A. E., Hamid, F., Wammes, L. J., Prasetyani, M. A., Dekkers, O. M., May, L., . . . Smit, J. W. (2015). Infection with Soil-Transmitted Helminths Is Associated with Increased Insulin Sensitivity. *PLoS One*, *10*(6), e0127746.

Wiseman, J. T., Fernandes-Taylor, S., Barnes, M. L., Saunders, R. S., Saha, S., Havlena, J., . . . Kent, K. C. (2015). Predictors of surgical site infection after hospital discharge in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg*, *62*(4), 1023-1031.e1025.

Wiwanitkit, V. (2009). Headache and malaria: a brief review. *Acta Neurol Taiwan*, *18*(1), 56-59.

Wyss, Wångdahl, A., Vesterlund, M., Hammar, U., Dashti, S., Naucler, P., & Färnert, A. (2017). Obesity and Diabetes as Risk Factors for Severe Plasmodium falciparum Malaria: Results From a Swedish Nationwide Study. *Clin Infect Dis*, *65*(6), 949-958.

Xie, D. D., Li, J., Chen, J. T., Eyi, U. M., Matesa, R. A., Obono, M. M., . . . Lin, M. (2015). Seroprevalence of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and Treponema pallidum Infections among Blood Donors on Bioko Island, Equatorial Guinea. *PLoS One*, *10*(10), e0139947.

Yatabe, T., Inoue, S., Sakaguchi, M., & Egi, M. (2017). The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med*, *43*(1), 16-28.

Yu, L., Chen, J. F., Shuai, X., Xu, Y., Ding, Y., Zhang, J., . . . Yan, C. (2016). Artesunate protects pancreatic beta cells against cytokine-induced damage via SIRT1 inhibiting NF-kappaB activation. *J Endocrinol Invest*, *39*(1), 83-91.

Zanotti, P., Odolini, S., Tomasoni, L. R., Grecchi, C., Caligaris, S., Gulletta, M., . . . Castelli, F. (2018). Imported malaria in northern Italy: epidemiology and clinical features observed over 18 years in the Teaching Hospital of Brescia. *J Travel Med, 25*(1).

Zelman, B., Melgar, M., Larson, E., Phillips, A., & Shretta, R. (2016). Global fund financing to the 34 malaria-eliminating countries under the new funding model 2014-2017: an analysis of national allocations and regional grants. *Malar J, 15*, 118.

8. ANEXOS

Anexo I

MALARIA AND DIABETES CASE RECORD FORM

Center Code: _____ **Patient number:** _____

Physician name: _____ **E-mail of contact:** _____

No diabetes mellitus **Diabetes mellitus type 1** **Diabetes mellitus type 2**

Treatment for diabetes: No treatment Diet Insulin Oral antidiabetic

Sex: Male Female

Date of Birth: (day/month/year): ____/____/____ **Age** _____

Ethnicity: Black White Asian Other (specify) _____

Travel Visiting Friends & Relatives (VFR)

Immigrant or refugee (< 12 months out of malarial zone, no travel)

Long-term resident (> 5 years in malarial zone + previous malaria) **Other (specify) :**

Country of origin or travel history Length of stay during the past 1 year (No if immigrant) Date returned (day/month/year)

1. _____ days ____/____/____

2. _____ days ____/____/____

3. _____ days ____/____/____

Other underlying diseases: Hypertension Obesity Chronic kidney disease Drepanocytosis

Other (specify) _____

Serology: HBV: Not done positive negative **HCV** Not done positive negative

HIV: Not done positive negative **Parasites (specify)** _____

Other infection (specify) _____

Malaria chemoprophylaxis: No Yes, correctly Yes, incorrectly

Atovaquone/proguanil Mefloquine Doxycycline Chloroquine Primaquine Other (specify): _____

Asymptomatic: Yes No

Date of symptom onset of this attack (day/month/year): ____/____/____

Symptoms: Fever Temperature ____ °C Chills Sweating Arthralgia Myalgia

Headache Nausea Vomitus Abdominal pain Diarrhea Cough Dyspnea

Chest pain Dizziness Other (specify) _____

Date of microbiological diagnosis (day/month/year): ____/____/____

RDT Not done Common antigen: positive negative *P. falciparum* antigen: positive
negative

Smear positive negative **Parasitemia:** _____ trophozoites/ μ L **and/or** _____ (%)

PCR positive not done

Laboratory parameters:

- Leukocyte count _____ 10^9 cells/L
 - Polymorphonuclear cells _____%
 - Lymphocytes _____%
- Hemoglobin _____ g/dL
- Platelet count _____ 10^9 cells/L
- Glucose _____ mg/dL
- Glycosylated Hemoglobin _____%
- Albumin _____ g/dL
- Creatinine _____ mg/dL
- Lactate dehydrogenase _____ IU/L
- AST/GOT _____ IU/L
- ALT/GPT _____ IU/L
- Alkaline phosphatase _____ IU/L
- Total bilirubin level _____ mg/dL
- INR _____
- APTT _____ sec.

Clinical Complications: Acute respiratory distress syndrome Renal failure (Creatinine > 2 mg/dL)

Severe anemia (Hb < 7 g/dL) Cerebral malaria Death None Other (specify):

Admission to hospital: Yes No Length of stay in hospital (days) _____

Treatment: Chloroquine Atovaquone/proguanil Doxycycline Mefloquine
Artesunate iv Artemether/lumefantrine Dihydroartemisinin/piperaquine Primaquine
Quinine Clindamycin Other (specify): _____

Outcome: Recovered Death Sequelae (specify) _____



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
Comunidad de Madrid

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Código de protocolo del promotor: ARM-CLO-2014-01

Versión/fecha del protocolo: -

Hoja de información al paciente/sujeto general: -

Título: “Estudio retrospectivo, multicéntrico sobre malaria importada por plasmodium falciparum en pacientes con y sin diabetes mellitus”.

Promotor: HUPA

Investigador principal: Dr. Gerardo Rojo. M. Interna

Tipo de estudio: Estudio observacional posautorización con medicamentos de uso humano

El Comité Ético de Investigación Clínica del **Hospital Universitario Príncipe de Asturias** en su reunión del 28 de Octubre de 2014, tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Los aspectos metodológicos y éticos.
2. La competencia de los investigadores y los medios disponibles para llevar a cabo el estudio.
3. Los riesgos y molestias previsibles de la investigación en relación con los beneficios esperados.
4. El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
5. Se acepta la exención al consentimiento informado.
6. Se cumple el resto de los requisitos legales establecidos en la Orden SAS 3470/2009.

Se emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización del estudio.

Lo que firmo en Alcalá de Henares, a 30 de Octubre de 2014

Firmado:  Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
C.E.I.C.

Dña. Elvira Poves Martínez
Presidenta del CEIC

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Santiago Artillo Rembado, como Director Médico del **Hospital Universitario Príncipe de Asturias**, y visto el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el **Dr. Gerardo Rojo** para que sea realizado en este centro el estudio titulado: **“Estudio retrospectivo, multicéntrico, sobre malaria importada por plasmodium falciparum en pacientes con y sin diabetes mellitus”**.

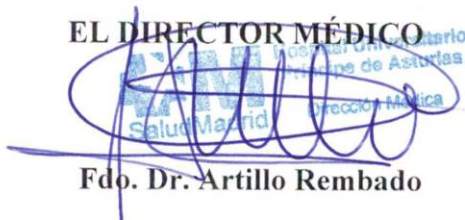
CÓDIGO de protocolo: ARM-CLO-2014-01

Que será realizado por el Dr. Gerardo Rojo, del Servicio de Medicina Interna de este Hospital, como Investigador Principal.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro, siempre que se cumplan las normas de buena práctica clínica y la legislación vigente.

Lo que firmo en Alcalá de Henares a 30 de Octubre de 2014

EL DIRECTOR MÉDICO



Fdo. Dr. Artillo Rembado



DESTINATARIO:

D. ANTONIO RODRIGUEZ MIGUEL
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
PRÍNCIPE DE ASTURIAS
CTRA. ALCALÁ-MECO S/N. 5ª PLANTA D
28805 – ALCALÁ DE HENARES. MADRID

Fecha: 19 de noviembre de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO MALARIADIABETES

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “**Estudio retrospectivo, multicéntrico sobre malaria importada por plasmodium falciparum en pacientes con y sin diabetes mellitus**”, con código **ARM-CLO-2014-01**



CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID