

**DISCURSO DE INGRESO COMO
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE**

24 de mayo de 2019



Enfermedades en el viajero:
"Microbioturismo"

por la

Ilma. Sra. D^a. MÍRIAM ALBERT HERNÁNDEZ



Presentado por el

Excmo. Sr. D. CARLOS GÓMEZ CANGA-ARGÜELLES

DISCURSO DE INGRESO COMO
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

**Enfermedades en el viajero:
“Microbioturismo”**



PRESENTACIÓN DE LA
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

**ENFERMEDADES EN EL VIAJERO:
“MICROBIOTURISMO”**

24 de mayo de 2019

DISCURSO DE INGRESO COMO
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

por la

Ilma. Sra. Dra. D^a. MÍRIAM ALBERT HERNÁNDEZ

Presentado por el

Excmo. Sr. Dr. D. CARLOS GÓMEZ CANGA-ARGÜELLES



Salamanca, 2019

©

Dra. Míriam Albert Hernández

©

Academia de Farmacia de Castilla y León

**Presentación de la
Académica Correspondiente**

Ilma. Sra. Dra. D^a. MÍRIAM ALBERT HERNÁNDEZ

por el

Excmo. Sr. Dr. D. CARLOS GÓMEZ CANGA-ARGÜELLES

- Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
- Autoridades, Presidentes de Cvolegios,
- Queridos compañeros, amigos, señoras y señores.

Mis primeras palabras tienen que ser de agradecimiento a mis compañeros académicos por brindarme la oportunidad de presentar a la nueva académica: a ella me une además de una buena amistad, la pasión por el laboratorio clínico.

"Mi boca es una casa de fieras", exclamó Antoni Van Leeuwenhock,(1632-1723), considerado como el precursor de la biología experimental, celular, y padre de la microbiología, cuando observó una muestra del sarro de sus dientes, con un juego de lentes diseñado por él mismo. Nacido en Delft, su afición por las lentes se debió a que fue un comerciante de telas, donde las lupas eran una herramienta de trabajo cotidiana para contar el número de hilos de los tejidos. Con estas lupas construyó unos sencillos microscopios con los que descubrió los microbios presentes en nuestro cuerpo, a los que llamó "animálculos": protozoos, bacterias, además de los hematíes, espermatozoides y parásitos, como la giardia, fueron dibujados y descritos en cartas a la Real Sociedad Científica de Londres. No tenía conocimientos para diferenciar los patógenos de los que son beneficiosos para nuestro cuerpo. En la actualidad, cuando se utilizan los términos prebióticos, probióticos, simbióticos, microbiótica, microbioma, y se han comenzado a aclarar los beneficios que esos microbios aportan a nuestra salud, se alude a su figura.

Esta cita ha sido tomada del libro de carácter divulgativo "Los cazadores de microbios" de Paul de Kruif, en donde se relatan de forma amena las vidas, los experimentos, las aportaciones, y también sus divergencias, de los microbiólogos Lazaro Spallanzani, Luis Pasteur, Robert Koch, Roux, Behrning, Metchnikoff, Smith, Bruce, Grassi, Reed, Ehrlich, entre otros.

Los libros de divulgación científica e histórica forman una parte muy importante de la oferta editorial actual; la gente quiere saber y entender las circunstancias y peculiaridades de cualquier rama de la ciencia o la historia. Recientemente, Raúl Rivas, profesor de Microbiología de la Universidad de Salamanca, en su libro "La maldición de Tutankamón" aborda la importancia de los microorganismos a lo largo de la historia. La capacidad de los microorganismos para influir en el desarrollo de la humanidad ha sido rotunda y en ocasiones estrepitosa. Han derrotado a reyes y faraones, han diezmado ejércitos y asolado naciones. Han sido temidos y, sin embargo, algunos de ellos han salvado millones de vida. Aún falta mucho por

descubrir, se estima que hay mil millones de bacterias y apenas tenemos descritas una veinte mil. La aplicación de las nuevas técnicas moleculares, las técnicas ómicas, al estudio de los microorganismos aportarán soluciones en la medicina, en la industria, en la producción de combustibles menos contaminantes o en detergentes más eficaces. La investigación está inmersa en el estudio de estos seres infinitesimales y su aportación a mejorar nuestras vidas.

No podemos hablar de Microbiología sin mencionar el descubrimiento de las vacunas y de los antibióticos. Junto con las actuaciones en materia de Salud Pública (redes de alcantarillado y de agua potable) son las cosas que más vidas han salvado en la historia de la humanidad.

El tema que ha elegido para su ingreso en la Academia, enfermedades emergentes, me ha hecho reflexionar sobre otras enfermedades que a lo largo de la historia hemos exportado a otros confines de la tierra como, por ejemplo, la viruela. Hace poco tiempo el presidente de Méjico realizó unas declaraciones, cuanto menos, controvertidas, sobre la influencia de España en Iberoamérica. Sirva este ejemplo para rebatir estas declaraciones. La viruela había llegado a Hispanoamérica en 1518, y sólo cinco años después del descubrimiento de Jenner, en 1803, el rey Carlos IV decide armar y financiar a costa del Erario Público la denominada "Real Expedición Filantrópica de la Vacuna" de la viruela, liderada por el Dr. Balmis, el Dr. Salvany y la cuidadora de los niños Isabel Zendall. Este hecho ha sido "novelado" varias veces, siendo para mí la obra más reciente titulada "A flor de Piel" (Javier Moro) un buen ejemplo de ellos. La expedición salió del puerto de La Coruña un 30 de noviembre de 1803. Se considera la primera expedición sanitaria internacional de la historia.

A principios del siglo XX las mejoras en las condiciones de vida, el desarrollo de los antibióticos y las intervenciones sanitarias lograron que las sociedades desarrolladas emergieran de la devastación provocada por las enfermedades infecciosas. Lamentablemente, los beneficiarios de estos progresos se concentraron en los países más desarrollados. El desafío para la comunidad mundial es hacer extensivos estos logros a todo el género humano.

Hacia la década de 1950, los avances de la medicina moderna y de la salud pública parecían tan impresionantes que muchos científicos prominentes se vieron impulsados a predecir que se había conseguido el control de las enfermedades infecciosas y la erradicación de plagas como causas de miseria en toda la Tierra.

Fue un error que muchos científicos subestimaran la capacidad de adaptación de las diversas y numerosas formas de vida que comparten el planeta con nosotros, tanto agentes infecciosos como depredadores; por ejemplo, los artrópodos. Tampoco pudieron vislumbrar las consecuencias negativas inesperadas de los principales avances médicos que prolongan la vida, a veces con efectos devastadores sobre los mecanismos de defensa del huésped. Lejos estuvieron también de apreciar los efectos de la incursión humana en el medioambiente o las consecuencias de los desplazamientos incontrolados de plantas y animales, incluidos los seres humanos, alrededor del mundo. Como resultado, la lista de nuevas enfermedades infecciosas o de enfermedades reactivadas que han resultado una plaga para la humanidad a partir de aquellas predicciones erróneas es larga y sigue creciendo.

Hoy tenemos la gran satisfacción de presentar como nueva académica a Miriam Albert Hernández, farmacéutica, microbióloga y con vocación de profesora e investigadora universitaria.

Es licenciada en Farmacia con Premio Extraordinario por la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica por el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia.

Máster Universitario en Biología Molecular y Biotecnología por la Universidad de Murcia.

Doctora con calificación *cum laude* por la Universidad de Murcia.

Diplomada en Salud Pública por la Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León.

Recientemente, Máster en Enfermedades Infecciosas y Tratamiento Antimicrobiano por la Universidad Cardenal Herrera.

Actualmente es Facultativa Especialista en Microbiología en el Hospital Virgen de la Concha, Complejo Asistencial de Zamora. Miembro de la Comisión de Servicios Centrales del mismo Hospital. Profesora colaboradora y tutora de Trabajos de Fin de Grado en la Universidad de Salamanca. Vocal de Análisis Clínicos del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zamora.

Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Colaboradora del Comité Científico de AEFA. Participación en proyectos de investigación del Grupo de Investigación Reconocido Microbiología Clínica, Resistencia a Antimicrobianos, Proteómica y Epidemiología (MICRAPE) de la Universidad de Salamanca. Autora de diferentes y numerosas ponencias,

comunicaciones y publicaciones nacionales e internacionales.

Pero para ingresar en la Academia no sólo es necesario su relevante curriculum científico, también se valoran los aspectos humanos de los nuevos académicos. Recuerdo cuando me llamó nuestro compañero Carlos Treceño para recomendarme a la nueva académica, y pedir mi aval para la solicitud de ingreso como Académica en esta Institución. Le indiqué que me gustaría conocerla personalmente.

Lo que iba ser una entrevista de cortesía se convirtió en una larga conversación ya que a los dos nos apasiona el laboratorio clínico; fue el inicio de una estrecha amistad. También nos unen nuestras inquietudes profesionales. Para mí, que he pertenecido a las Juntas Directivas del Colegio, del Consejo General y del CONCYL, durante 23 años, representando al laboratorio clínico, me congratuló la disposición de la Dra. Miriam Albert para ser vocal de analistas del Colegio de Zamora. Y me sigue satisfaciendo cuando me consulta sobre la problemática de la actividad profesional.

También hay otros aspectos que tenemos en común; La Dra. Miriam y mi persona hemos nacido fuera de esta Comunidad, ella en Alicante y yo en Sevilla. Creo que aunque con una gran añoranza por nuestras ciudades natales, hemos valorado, y mucho, la hospitalidad castellana. Y así lo expresamos y agradecemos en nuestras intervenciones.

De las muchas conversaciones que hemos tenido con motivo de reuniones o actos profesionales, quiero mencionar una, después de un acto académico en Valladolid. La pregunté por sus padres..... Los echo mucho de menos, me gustaría dedicarles más tiempo, pero mi vida está en Zamora, me comentó con los ojos brillantes, con alguna lágrima pero con la cara de dulzura de recuerdo para sus padres y su hermana. Hoy tenemos la suerte de que están aquí, disfrutando de este acto de reconocimiento a tu trayectoria. Enhorabuena, queridos amigos Remedios y Constantino. Y a Miguel, por su apoyo incondicional en los momentos difíciles en la convivencia cotidiana. Disfrutad de este día. Os lo merecéis.

Cuando le pregunté hace pocos días por qué estudió farmacia, también la noté emocionada: mi madre tuvo una enfermedad grave que requería una medicación meticulosa; el rigor en la administración de los medicamentos y sus efectos beneficiosos en la enfermedad de mi madre, me sedujeron. Después, en los estudios de la licenciatura, las enfermedades infecciosas y la microbiología, en general, me atrajeron especialmente. Debo comentar en este momento que todos

sus estudios los ha realizado con becas gracias a sus excelentes notas y a su esfuerzo. Por todo ello recibió al concluir la licenciatura el Premio al Rendimiento Académico por la Consejería de Educación de la Comunidad Valenciana.

Por último, quiero resaltar que tuvo que conciliar su trabajo como farmacéutica adjunta en una farmacia con la preparación del examen FIR. Ello le ha permitido valorar y tener una experiencia en nuestro principal ejercicio profesional: la farmacia comunitaria.

Querida compañera y amiga Miriam, en nombre de la Academia te doy la bienvenida a nuestra Institución que, estoy seguro, se beneficiará con tus aportaciones tanto científicas como profesionales.

Muchas gracias,

Carlos Gómez Canga-Argüelles

**Enfermedades en el viajero:
"Microbioturismo"**

DISCURSO DE INGRESO COMO
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

por la

Ilma. Sra. Dra. D^a. MÍRIAM ALBERT HERNÁNDEZ

a Mamá y Miguel

No viajas solo/a,
los microbios te acompañan

Agradecimientos

- Excmo. Sr. Presidente,
- Excmas. e Ilmas. Autoridades,
- Ilmas. e Ilmos. Sres. Académicos,
- Compañeros, señoras y señores,
- Familia y amigos:

Deseo expresar, en primer lugar, mi agradecimiento a los ilustres miembros de la Academia de Farmacia de Castilla y León, y de manera muy especial y cariñosa al Ilmo. Señor Dr. D. Carlos Gómez Canga-Argüelles, quien ha sido mi guía en esta gratificante e inolvidable andadura y a quien estoy tremendamente agradecida por su aportación profesional pero sobre todo por su personalidad, siempre amable y generosa. Lo que ha dado de si aquel primer café querido Carlos....

No puedo dejar de expresar mi recuerdo cariñoso y nostálgico para mi tierra natal, Alicante, donde he pasado mi infancia, adolescencia y formación universitaria rodeada del cariño de mi familia y amigos.

Mis padres con mucho sacrificio me han permitido avanzar en mi trayectoria profesional, agradeciéndoles por ello cada paso conseguido. Antes de ser microbióloga, he vivido de primera mano el ejercicio profesional en la Oficina de Farmacia, etapa que dejó en mi una huella profunda y que nunca he dejado de sentirla. Por ello, agradecer a todos mis compañeros farmacéuticos de la Junta de Gobierno, a Carlos Treceño, Raquel Martínez,... cada momento compartido estos años y que me hacen sentir de cerca la farmacia y no olvidar mis orígenes.

Mi curiosidad por el origen y tratamiento de las enfermedades infecciosas derivó en la preparación del FIR, consiguiendo la formación en Microbiología y Parasitología Clínica y mi tesis doctoral, periodo en el que aprendí mucho profesional y personalmente. Concluida esta etapa no podía prever que mi primer trabajo como microbióloga sería en Zamora... Y para la "perla del Duero" vine con tan solo la opción de un contrato de un mes; aprovecho este momento para compartir con vosotros mi recuerdo a José Espinosa en ese comienzo, quién me dijo "seguro que te quedas más tiempo con nosotros por estas tierras...." Y ya van 6 años.... querido José.

La hospitalidad zamorana me ha ganado poco a poco, superando el frío y transformándolo en calor. Grandes compañeras en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de la Concha y de la Universidad de Salamanca han contribuido a ello. Gracias. Parfraseando a Amazon® "todo lo que necesitas de la A a la Z"... yo tengo todo lo que necesito desde Alicante a Zamora, teniendo en ambos lugares una familia que me arropa y apoya en momentos buenos y malos. Un lugar preferente de mi gratitud en este discurso lo tienen Miguel, María y José Luis, quienes me han asistido en configurar aspectos importantes como ideas innovadoras, el diseño de logos y formatos de presentación y página web www.microbioturismo.com, respectivamente.

Me reitero en mi agradecimiento de dedicar este solemne acto a dos personas fundamentales en cada latido de mi vida. Mi madre, Remedios, su amor incondicional hacia mí en cada instante; mamá te adoro y te echo mucho de menos cada día pero a pesar de estar lejos de mi ojos, siempre estás al calor de mi corazón. Miguel, mi apoyo constante, testigo de mis sonrisas y lágrimas, mi verdadero amor y por quien sin duda, vivir en Zamora o en cualquier lugar del mundo merece la pena.

Pido disculpas a quienes no haya mencionado en estos breves recuerdos. Finalmente, manifiesto mi disponibilidad y colaboración en la Academia de Farmacia de Castilla y León en la medida de mis posibilidades y reitero mi agradecimiento por el honor concedido de pertenecer a esta prestigiosa Academia.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

1. Justificación del tema.....	23
2. Introducción.....	24
2.1. Las enfermedades asociadas al viajero en la historia.....	24
2.2. Las enfermedades emergentes y re-emergentes.....	25
2.3. Generalidades en el diagnóstico microbiológico.....	26
2.4. Registro y control de enfermedades en el viajero.....	27
3. Principales enfermedades en el viajero.....	29
3.1. Paludismo (malaria).....	29
3.1.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	29
3.1.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	31
3.1.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	33
3.2. Enfermedad de Chagas.....	35
3.2.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	36
3.2.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	38
3.2.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	39
3.2.4. Embarazo.....	39
3.3. Diarrea del viajero.....	40
3.3.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	40
3.3.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	42
3.3.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	43
3.4. Fiebre amarilla.....	44
3.4.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	44
3.4.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	45
3.4.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	46
3.5. Dengue.....	46
3.5.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	47
3.5.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	48
3.5.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	49
3.6. Encefalitis japonesa.....	50
3.6.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	50
3.6.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	50
3.6.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	51

3.7. Virus del Nilo occidental	51
3.7.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	51
3.7.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	52
3.7.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	53
3.8. Virus Ébola.....	53
3.8.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	53
3.8.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	54
3.8.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	54
3.9. Virus Zika.....	55
3.9.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	55
3.9.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	57
3.9.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	58
3.9.4. Embarazo.....	58
3.10. Virus Toscana.....	59
3.10.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	59
3.10.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	61
3.10.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	61
3.11. Virus Chikunguña.....	61
3.11.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.....	61
3.11.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?.....	62
3.11.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.....	62
3.12. Otras patologías relacionadas con el viajero.....	63
3.12.1. Eosinofilia importada.....	63
3.12.2. Melioidosis.....	68
4. Conclusiones.....	69
5. Epílogo.....	71
6. Referencias bibliográficas.....	73

1. Justificación del tema

Adoro retratar. Lo primero que pensé, cuando me propusieron la posibilidad de elegir yo misma el tema del discurso, fue partir de una fotografía del mundo de una manera clínico-asistencial y en mi opinión, qué mejor que tratar de enmarcar la realidad en la enfermedad del viajero. Los movimientos humanos han estado asociados a la dispersión de enfermedades infecciosas durante siglos, debido, en un primer momento, a la conquista y exploración de nuevos territorios y posteriormente al comercio e inmigración. El aumento de viajes internacionales, ya sea por trabajo o placer, en definitiva, el fenómeno de la globalización, y por desgracia, cada vez más presentes los efectos del cambio climático, son circunstancias que han facilitado a los microorganismos la posibilidad de desplazarse a otras zonas del planeta donde antes no existían. Por tanto, muchas enfermedades han dejado de ser exóticas para convertirse en realidades a las que los profesionales de la salud hemos de enfrentarnos a diario.

Y esta realidad es preocupante. Actualmente tenemos la posibilidad de conocer, en tiempo real, el número de casos de enfermedades causadas por patógenos probables de la enfermedad del viajero. El mundo es un aglomeración de potenciales amenazas. Ante estas situaciones de alta morbilidad y mortalidad debemos estar preparados para obtener un diagnóstico de laboratorio óptimo. Además, en cuanto a la distribución geográfica de las enfermedades, la realidad es desigual y por tanto, será de gran trascendencia en la anamnesis el registro detallado de los lugares visitados y por cuánto tiempo; también de suma relevancia es el conocimiento de las exposiciones de riesgo en el viaje, puesto que en estos casos, las zoonosis pueden superar el 75% de las enfermedades infecciosas.

2. Introducción

Los viajes son el gran libro del mundo según Descartes. El deseo y la necesidad de viajar forman parte de la naturaleza humana. Comenzamos desplazándonos por imperioso menester en busca de alimentos y mejores condiciones climáticas. Más tarde surgió el deseo de conquista y dominio de nuevos territorios. El conocimiento de otras gentes y lugares avivó el comercio, el intercambio cultural y el mestizaje étnico. Por último, se desarrolló el concepto de visita, nacimiento del turismo, entendido como el desplazamiento a un lugar para su conocimiento pero con la intención de retornar al sitio de partida.¹ Los imparables progresos de los medios de transporte, técnicas de ingeniería y comunicación han afianzado el término de turismo a algo vivido de forma cotidiana por gran parte de la población. El crecimiento del turismo internacional es incuestionable, en torno al 3-4% anual en las dos primeras décadas del siglo XXI.² En concreto, según datos de la Organización Mundial del Turismo (OMT), 2018 cerró con 1.400 millones de llegadas de turistas internacionales (+6%), consolidando los fuertes resultados de 2017 y demostrando ser el segundo año más fuerte desde 2010. Oriente Medio (+10%) y África (+7%) superaron el promedio mundial, mientras que Asia y el Pacífico y Europa crecieron un 6%. El pronóstico a largo plazo de la OMT publicado en 2010 indicaba que se alcanzarían los 1.400 millones en 2020, pero el notable crecimiento de las llegadas internacionales en los últimos años se ha adelantado por dos años. Es destacable que el sector turístico que mayor dinamismo en su crecimiento ha experimentado en la última década sea el Ecoturismo (turismo basado en la naturaleza) así como el turismo exótico y de aventuras. Se estima que aproximadamente cincuenta millones de turistas internacionales viajan por motivos ecoturísticos, con una tasa de crecimiento anual de entre el 10 y el 30%, mientras que el turismo convencional aumenta a una tasa anual aproximada del 4%.³

2.1. Las enfermedades asociadas al viajero en la historia.

La presencia de las enfermedades en el viajero y la capacidad de éste para diseminarlas ha sido bien conocida y documentada por comerciantes, soldados, misioneros y aventureros a través de siglos de historia.⁴ Sin embargo, no es hasta el siglo XIV cuando se produce la respuesta de las poblaciones ante el cruento ataque de las epidemias propagadas por los viajeros. Durante los siglos XII y XIII las autoridades de Venecia habían venido observando repetidas epidemias de peste que

asolaban la ciudad coincidiendo con la llegada a su puerto de barcos procedentes del Extremo Oriente. Aunque desconocedores de la naturaleza infecciosa del proceso, pero observando la clara conexión entre los dos hechos, el puerto de Venecia decidió en 1348 impedir el acceso a la ciudad durante 40 días (*quaranta giorni*) a los pasajeros, la tripulación y las mercancías de estas embarcaciones una vez llegados a puerto. Este fue el origen del concepto "cuarentena" que es considerado hoy día como la primera disposición adoptada en términos de Salud Pública Internacional.⁵ Más tarde, el descubrimiento de América durante el renacimiento produce el más grande intercambio epidémico de la historia. Las poblaciones europea y americana quedaron expuestas a enfermedades infecciosas desconocidas para ellas hasta ese momento y para las que no poseían defensas inmunitarias: la gripe, el sarampión y, en particular, la viruela. Por otra parte, los descubridores regresaron de ultramar con treponematosis tropicales que se difundieron rápidamente en la población europea provocando una elevada mortalidad en los afectados.⁶⁻⁸ A partir del siglo XV, la disentería, el paludismo y la fiebre amarilla diezmaron a los viajeros que arribaban a las costas del África occidental. De este modo, a principios del siglo XIX África se consideraba el continente más peligroso para la salud del viajero⁹ debido a la extrema susceptibilidad de los caucasianos frente a los nativos africanos.⁵

2.2. Las enfermedades emergentes y reemergentes.

La erradicación de la viruela a finales de los años 70 (la única enfermedad infecciosa que el hombre ha conseguido eliminar en toda su historia), tras un eficiente y sistemático programa de control de la enfermedad a nivel internacional liderado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desencadenó el punto máximo de euforia e hizo creer que las enfermedades infecciosas eran patologías de un pasado que ya nunca volvería. La disminución del interés por las enfermedades transmisibles condujo a una relajación de los sistemas de vigilancia epidemiológica y de sus medidas de control. Sin embargo, la inesperada aparición en la escena internacional del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a principios de los años 80 y junto a él, hantavirus, la enfermedad de Lyme, el virus del Ébola y hasta 29 nuevos microorganismos entre 1973 Y 1994, trastocó la situación. Consecuencia de ello, a principios de los años 90, se acuñó el término *enfermedad emergente* para definir la avalancha de enfermedades infecciosas producidas por microorganismos de nueva descripción. A esta situación se unió el inadvertido aumento de la prevalencia de conocidas enfermedades infecciosas (tuberculosis, difteria, cólera) que se creían bajo control a las que se denominaron *enfermedades reemergentes*. La organización Internacional para las Migraciones (OIM) añade un matiz más y define como enfermedad emergente aquella afección nueva, reemergente o con resistencia a los

medicamentos, cuya incidencia ha aumentado en los humanos en las últimas décadas, o bien que es probable que aumente en un futuro próximo. Por tanto y de acuerdo con los términos expresados en la anterior definición, hoy en día se estima que, entre otras, las "arbovirosis" (virus transmitidos por artrópodos, del inglés *arthropod-borne virus*) dengue, chikunguña y zika pueden ser consideradas como enfermedades emergentes. Además, desde siglos se ha venido demostrando que no existen fronteras ni para los turistas ni para los microorganismos, siendo los humanos en multitud de ocasiones portadores de agentes infecciosos, actuando por ello como vectores de la enfermedad y facilitando así su diseminación.

2.3. Generalidades del diagnóstico microbiológico.

En las enfermedades del viajero es fundamental el diagnóstico diferencial, ya que un mismo hallazgo puede estar presente en cuadros clínicos muy distintos. Debido a esta heterogeneidad, el diagnóstico microbiológico requerirá de varias estrategias, siendo la importancia de la sensibilidad (S) indiscutible. Diferentes técnicas microbiológicas están disponibles y en muchas ocasiones será necesario la combinación de varias para conseguir una aproximación más certera al diagnóstico. El cultivo específico, aún siendo método de referencia, manifiesta importantes limitaciones (baja S, laboriosidad, tiempo) y no está disponible para todos los agentes infecciosos. La serología es útil pero puede presentar reactividad cruzada limitando su uso por posibles diagnósticos erróneos. La microscopía muestra baja S en gran parte de los casos, requiere formación específica y experiencia, quedando relegada por otros métodos.

La detección rápida de antígenos específicos (DRAE), fundamentalmente mediante inmunocromatografías (ICT), presenta S variable aunque es una herramienta práctica, rápida y económica. De hecho, la DRAE muestra gran utilidad como técnicas *point-of-care* (diagnóstico inmediato, a pie de cama, cerca del sitio de atención al paciente). Pero sin duda, la gran revolución ha sido la implantación cada vez más frecuente de las técnicas moleculares en el laboratorio. De ellas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase-chain-reaction*) es en la actualidad, para cada vez más patógenos, la técnica de elección por su rapidez, menor complejidad y excelentes resultados de S y especificidad (E). La ventaja más importante, de gran utilidad, es su aplicabilidad directa a muestra clínica. Además, sus cada vez más diferentes variantes han mejorado la eficiencia diagnóstica; en concreto, la variante PCR a tiempo real nos permite valorar con gran precisión el pronóstico, gravedad y seguimiento de los pacientes viajeros. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los métodos moleculares son de elección en el

diagnóstico rápido en los primeros días de la enfermedad, pero en ocasiones han de ser complementados posteriormente con los resultados procedentes de los métodos serológicos, dada la corta viremia que caracteriza a la mayoría de las infecciones producidas por virus.

Para obtener un diagnóstico eficiente en el Laboratorio de Microbiología es imprescindible conocer información sobre los lugares visitados por el viajero, la fecha de inicio de los síntomas además de investigar antecedentes de exposición a animales; todo ello orientará en la selección del tipo de métodos de análisis (directos o indirectos) para identificar el agente causal y en la interpretación de los resultados obtenidos. La muestra de elección es el suero, aunque en ocasiones se puede utilizar plasma. En función del síndrome clínico observado se pueden requerir muestras adicionales. El suero debe tomarse en fase aguda de la enfermedad, en los primeros días tras el inicio de los síntomas (hasta el 5-7 día), y en fase convaleciente 10 a 14 días después para así poder determinar la existencia de seroconversión. El líquido cefalorraquídeo (LCR) debe tomarse en las primeras 72 h tras el inicio de los síntomas y enviarse inmediatamente al laboratorio. Es imprescindible una buena conservación de las muestras hasta su análisis (en general, a 4°C si se procesa en menos de 48-72 h y a -70°C si se demora más), con objeto de asegurar la infectividad de las partículas víricas y especialmente la integridad del ARN viral. Las muestras destinadas a estudios serológicos pueden conservarse a -20°C.

2.4. Registro y control de enfermedades en el viajero.

El Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), con sede en Atlanta, inicia un sistema de monitorización de nuevas patologías en 1994, al tiempo que constata niveles preocupantes de tuberculosis y enfermedades importadas por los viajeros como el paludismo y el dengue.¹⁰ En nuestro país, el Real Decreto 2.210/1995 crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) que actualiza el Sistema de Vigilancia Epidemiológica cuya añeja legislación databa de 1930.¹¹ Un año más tarde, la Sociedad Internacional de Medicina del Viajero patrocina el sistema GeoSentinel, una red de centros que efectúan una vigilancia epidemiológica mundial a través del registro sistemático de los datos de morbilidad obtenidos en los viajeros internacionales atendidos¹². En caso de sospecha de una enfermedad grave como por ejemplo una fiebre hemorrágica viral (FHV) el Hospital y Laboratorio de Microbiología responsable del paciente debe contactar inmediatamente con las autoridades sanitarias y con el Laboratorio Nacional de Referencia (Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III), que orientarán sobre la toma, procesamiento y envío de las muestras al laboratorio para

su diagnóstico. Recientemente se ha aprobado un Protocolo de Vigilancia de las FHV¹³; así, cuando se detecte un caso probable de FHV, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma (CCAA) lo comunicará de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad y al Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y si fuera necesario su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional de 2005.¹⁴

3. Principales enfermedades en el viajero

3.1. Paludismo (malaria)

El paludismo o malaria es un importante problema de salud pública internacional, causando millones de infecciones a nivel mundial y miles de muertes. Aunque esta cifra está disminuyendo, el número de casos en viajeros ha ido aumentando. Los viajeros internacionales podrían hallarse expuestos a la infección en 87 países del mundo que, en su mayor parte, se concentran en África, Asia y América. La OMS estima que en 2017 (Figura 1) hubo 219 millones de casos de en todo el mundo (intervalo de confianza entre 203 y 262 millones) y que unas 435.000 personas murieron a causa de la enfermedad; la mayoría niños menores de 5 años en África subsahariana.¹⁵

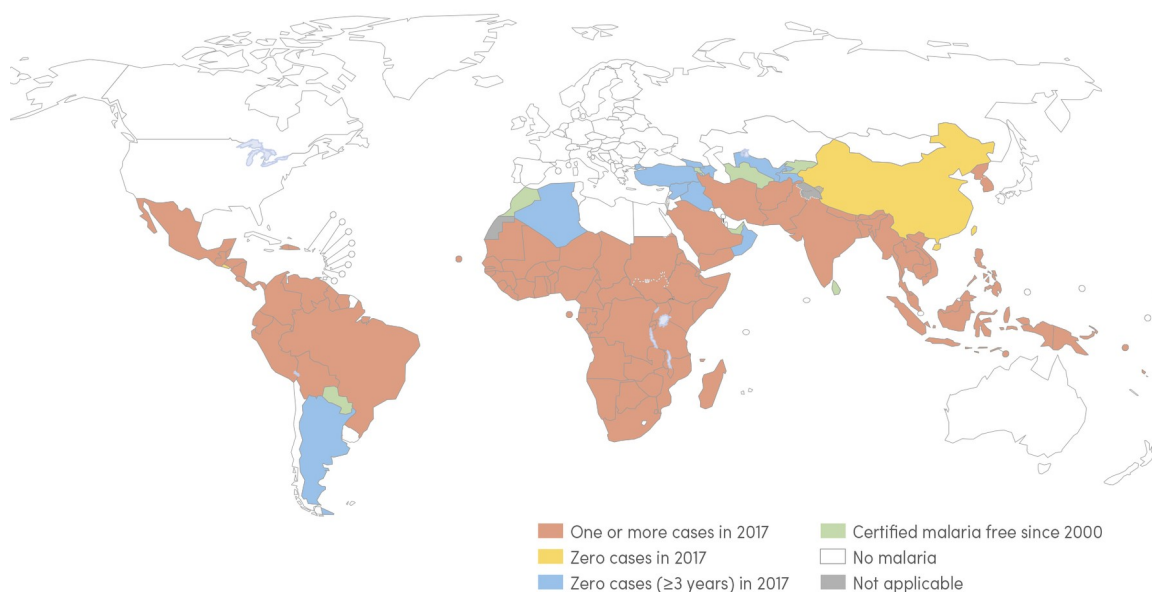


Figura 1. Distribución mundial de la malaria en 2017.

Fuente: WHO World Malaria Report 2018.

3.1.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El paludismo en humanos está causado por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* spp, siendo las especies patógenas más comunes *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, o *P. malariae*. Una quinta especie denominada *Plasmodium knowlesi* ha sido documentada como causa de infecciones humanas y

responsable de algunas muertes en el Sureste Asiático. Por último, resaltar que existe una sexta especie denominada *P. cynomolgi*, una zoonosis que produce malaria en los monos; se ha descrito, hasta la fecha, un caso de transmisión natural al hombre. Su distribución principal es en Malasia y produce un paludismo similar al producido por *P. vivax*. De hecho, necesita ser diferenciado de esta especie por métodos moleculares y debido a su semejanza probablemente la infección esté infradiagnosticada.

La malaria se transmite por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* spp, aunque puede haber casos de transmisión vertical, por transfusiones de sangre, trasplante de órganos o al compartir jeringuillas.¹⁶ Es una de las enfermedades en la que más se aprecia una distribución geográficamente desigual incluso dentro de una misma región; en general, África subsahariana soporta una parte desproporcionada de la carga mundial de paludismo pero por ejemplo es infrecuente encontrar *P. vivax* en dicha región (excepto en Etiopía, Sudán del Sur y Madagascar) y *P. ovale* no existe en América. *Plasmodium* spp invade los hematíes, en algunas especies de forma selectiva los inmaduros (*P. vivax* y *P. ovale*), siendo los signos y síntomas de la malaria inespecíficos; los más frecuentes son: fiebre, cefalea, escalofríos, artromialgias, náuseas y vómitos. En un individuo no inmune, los síntomas suelen aparecer entre 10 y 15 días tras la picadura del mosquito infectivo, aunque el período de incubación (PI) puede ser más prolongado si se ha realizado quimioprofilaxis. Esta sintomatología inespecífica se puede confundir con múltiples infecciones víricas, intestinales, neurológicas, respiratorias o hepatitis. Además, los pacientes que han padecido malarías previas presentan cierta semi-inmunidad que les protege frente a episodios graves, por lo que pueden permanecer asintomáticos y presentar infecciones submicroscópicas no detectables con las pruebas microbiológicas habituales.¹⁷ Por tanto, de cara al diagnóstico es muy importante confirmar el antecedente epidemiológico de haber permanecido en una zona con malaria al menos durante el último año. Más del 90% de las infecciones por *P. falciparum* importadas se manifiestan con clínica estando todavía en zona malárica o durante el primer mes después de la llegada. Sin embargo, en *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, más del 45% pueden aparecer pasado el primer mes y hasta un año después de regresar del viaje. *P. falciparum* produce la mayor parte (> 90%) de los casos de malaria graves y muertes; con menos frecuencia *P. vivax* y *P. knowlesi*; este último tiene el ciclo eritrocítico más corto (24h) y puede alcanzar parasitemias altas en poco tiempo. Excepcionalmente, *P. ovale* y *P. malariae* también puede producir complicaciones graves.¹⁸ Los grupos de especial riesgo para sufrir una malaria grave son las mujeres embarazadas, los niños, los pacientes inmunodeprimidos o los viajeros no semi-inmunes.^{19,20}

3.1.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

El diagnóstico precoz acompañado de un tratamiento inmediato y adecuado es trascendental para evitar la muerte por malaria. La microscopía permanece como *gold standard* para el diagnóstico de malaria, idealmente, teniendo disponibles los resultados en las primeras horas. Además también se emplea para determinar la especie en concreto, identificar el estado de ciclo de vida del parásito (formas sexuales/asexuales) y cuantificar la parasitemia; todo necesario para proporcionar el tratamiento más adecuado. Dentro de las pruebas microscópicas la técnica de referencia sigue siendo la gota gruesa que aumenta la S en condiciones de baja parasitemia; sin embargo, no es fiable si no existe experiencia suficiente. La extensión fina solo sirve para confirmar el diagnóstico en casos de parasitemias elevadas (superiores a 1.500 trofozoítos por microlitro) y para realizar la cuantificación.¹⁶ En ningún caso una extensión fina negativa puede descartar una malaria. Si el paciente proviene del Sureste Asiático (Figura 2), la microscopía se suele informar como infección por *P. knowlesi*/*P. malariae* pues son morfológicamente muy similares.²¹



Figura 2. Casos de *Plasmodium Knowlesi* exportados desde el Sureste Asiático a otros continentes.²²

En la práctica clínica actual deben utilizarse las técnicas de DRAE combinadas con la gota gruesa. Diferentes técnicas para detectar antígenos (Ag) derivados de los parásitos causantes de malaria están disponibles. Las técnicas inmunológicas ICT son las que con más frecuencia proporcionan resultados en 2-15 minutos; ofrecen una alternativa útil y rápida a la microscopía en situaciones donde el diagnóstico

microscópico no está disponible inmediatamente o no haya suficiente experiencia. Uno de los más empleados con elevados niveles de S y E es BinaxNOW Malaria test®. Consta de un Ag palúdico común [lactato deshidrogenasa (LDH) parasitaria o aldolasa] junto a otro específico (HRPf-II, una proteína que se expresa en la membrana del eritrocito infectado con *P. falciparum*). El Ag específico se libera a partir de las formas asexuales y de los gametocitos jóvenes de *P. falciparum* mientras que el Ag panmalárico, es producido por las cuatro especies más frecuentes de *Plasmodium* que infectan al hombre (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. malariae*). Sin embargo, estas técnicas presentan desventajas; la mayoría no pueden distinguir entre las 5 especies que pueden afectar a los humanos, dificultando la identificación de las especies exactamente en infecciones mixtas; son menos sensibles que la microscopía experta o el diagnóstico por PCR; no pueden cuantificar la parasitemia y no pueden ser utilizadas para el seguimiento de la respuesta al tratamiento, porque siguen siendo positivas por la persistencia de los antígenos hasta 3-4 semanas aún después de que la infección ha sido tratada y aclarada.¹⁶ Los CDC recomiendan que tanto los resultados negativos como los positivos obtenidos por estas técnicas siempre sean confirmados mediante microscopía. En el diagnóstico molecular mediante PCR suele utilizarse la PCR múltiple y PCR a tiempo real cuantitativa para el estudio de seguimiento y de resistencias. La S es menor en las infecciones por *P. malariae* y *P. ovale* y por este motivo no se recomienda su uso como técnica diagnóstica única en pacientes procedentes de zonas endémicas donde circulen estas especies. La PCR es la técnica diagnóstica más útil para identificar definitivamente las especies de malaria así como para detectar infecciones mixtas. Los casos de malaria submicroscópica de todas las especies son muy frecuentes en países endémicos²³ y pueden representar hasta un tercio de los casos importados si se realiza la PCR sistemáticamente. La mayoría corresponden a individuos semi-inmunes asintomáticos, pero se ven también en viajeros que han recibido profilaxis.¹⁷ Un singular método diagnóstico, al alcance de cualquier dispositivo móvil y en cualquier momento, lo constituye la utilización de una aplicación denominada MalariaSpot mediante la cual se convierte el proceso diagnóstico de la malaria en un juego para localizar a los parásitos en muestras de sangre reales digitalizadas; los resultados obtenidos para una misma muestra son analizados por varios voluntarios.²⁴

En resumen, la clínica es inespecífica, por lo que en malaria importada por el viajero es vital el antecedente de estancia en una zona malárica. El examen microscópico tiene baja S, mejorando actualmente el diagnóstico de esta enfermedad con métodos de DRAE o moleculares (PCR). Si solo se dispone de microscopía, y persiste un alto índice de sospecha, se recomienda repetir la gota gruesa hasta 3 veces en 48-72h.

La importancia de la S en el diagnóstico de malaria es crucial y por ello las técnicas rápidas son útiles como apoyo, pero se debe tener presente que no logran un diagnóstico exacto con seguridad para reemplazar a la microscopía directa.

3.1.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

El paludismo, afortunadamente, es una enfermedad prevenible y curable. La quimioprofilaxis antipalúdica es una de las principales herramientas que poseen los viajeros para evitar el desarrollo clínico cuando existe contacto con un área endémica. La falta de acatamiento de esta medida se ha relacionado claramente con la adquisición de la enfermedad. Los viajeros que presenten síntomas compatibles con malaria deberían acudir a evaluación médica tan pronto como sea posible; la malaria es siempre una urgencia médica, y el retraso en el tratamiento es una de las principales causas de mortalidad.²⁵ Como norma general se recomienda el ingreso del paciente, especialmente en infecciones por *P. falciparum*, aunque se puede realizar un tratamiento ambulatorio en centros con experiencia con criterios estrictos y un seguimiento adecuado. Si no existen criterios de gravedad los tratamientos disponibles poseen una eficacia superior al 90% y suelen ser bien tolerados. Los recomendados a nivel mundial son los tratamientos combinados con artemisininas (TCA) durante 3 días. El resto de especies de *Plasmodium* también son sensibles a los TCA, y se está planteando la posibilidad de unificar y simplificar el tratamiento de todos los *Plasmodium* con los TCA.²⁶ Un estudio reciente también ha demostrado las ventajas del TCA sobre la cloroquina en el tratamiento de *P. knowlesi*.²⁷ En el caso de que no sea posible identificar la especie de malaria, se debe tratar como si fuera *P. falciparum*, ya que es la más grave. Si el paciente ha tomado profilaxis de malaria, se debe tratar con un fármaco diferente. En niños el tratamiento es el mismo que en adultos, ajustando la dosis al peso y sustituyendo la doxicilina por clindamicina en segunda línea. Las embarazadas presentan un riesgo especial de contraer malaria. En el primer trimestre del embarazo, aunque cada vez hay más datos de seguridad sobre el uso de artemisininas, se sigue recomendando la combinación de quinina-clindamicina.¹⁶ En malarías por *Plasmodium*-no *falciparum* la tendencia es usar cloroquina, salvo en *P. vivax* de Papúa Nueva Guinea, Oceanía y zonas de Indonesia, donde presenta un alto nivel de resistencia a este fármaco, por lo que debe tratarse inicialmente como *P. falciparum*. En *P. vivax* y *P. ovale* se debe añadir siempre primaquina como cura radical para eliminar los hipnozoítos hepáticos y evitar recidivas. La primaquina está contraindicada por riesgo de anemia hemolítica en el embarazo y en niños menores de 6 meses. En infecciones mixtas se tratará como *P. falciparum* si incluye esta especie y con cloroquina si todas son sensibles, añadiendo primaquina si se identifica *P. vivax* o *P. ovale*. En el caso de malaria grave

actualmente el artesunato intravenoso (iv) es el tratamiento de elección en niños y adultos o cuando no se tolera la medicación vía oral. Aclara rápidamente la parasitemia y reduce la mortalidad un 25-40% comparado con la quinina iv. Aunque su seguridad en el primer trimestre del embarazo no se ha establecido de manera firme, se considera que el beneficio demostrado compensa el riesgo potencial en el desarrollo del feto.²⁸

Resistencias a los antimaláricos

A efectos prácticos, toda infección por *P. falciparum* se considera resistente a cloroquina, aunque mantiene la sensibilidad en América, al norte del canal de Panamá siendo de elección el TCA como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, la aparición de resistencia a estos fármacos es tremendamente preocupante y actualmente se está vigilando e intentando frenar la expansión de dichas resistencias detectadas en *P. falciparum* de Camboya, Laos, Myanmar, Tailandia y Vietnam. La resistencia está ligada a la mutación del gen K13 del parásito²⁹, lo que supone un retraso de su aclaramiento en sangre, aunque de momento los TCA siguen siendo altamente eficaces en la zona. Por ahora no supone un problema en nuestro medio, ya que muy pocos pacientes provienen de esa región y contamos con tratamientos alternativos. En zonas fronterizas de estos mismos países asiáticos, *P. falciparum* también se considera resistente a mefloquina, dato importante de cara a la profilaxis.

Para evitar contraer la malaria se recomienda la combinación de varias medidas personalizadas según la salud previa del paciente, el destino y el tipo de viaje:³⁰

- Información del riesgo de malaria según la zona geográfica visitada, duración de la estancia, actividades realizadas o tipo de viaje.
- Prevención de la picadura del mosquito con repelentes (DEET con concentraciones superiores al 20% o icaridina), dormir bajo mosquitera con insecticidas de acción prolongada, vestimenta clara con mangas y pantalones largos y evitar el horario de mayor actividad de *Anopheles* al amanecer y al anochecer.
- Quimioprofilaxis sopesando beneficio-riesgo de efectos secundarios, alergias, enfermedades previas o coste económico. Se debe informar que es muy eficaz, pero nunca al 100%. Además, dependiendo del riesgo se valorará quimioprofilaxis antes, durante y después del viaje.
- Diagnóstico y tratamiento precoz acudiendo a un centro sanitario si se sospecha malaria.

Se sigue investigando y avanzando en la erradicación de la malaria desde la prevención, siendo la lucha antivectorial el elemento clave. Con gran esperanza se dispone de una pintura patentada (InesFly®) que contiene una tecnología de microencapsulación que permite una liberación retardada del insecticida de hasta 18 meses. Muy recientemente, la farmacéutica alemana Bayer AG ha lanzado en África la primera combinación de insecticidas de interior contra mosquitos portadores de malaria resistentes a los fármacos, mosquitos que están frustrado los intentos globales de erradicar la enfermedad.³¹ La OMS continúa las actividades de lucha antipalúdica mediante una Estrategia Técnica Mundial 2016-2030, movilizandofondos, apoyando la generación de conocimientos, investigación e innovación, así como la coordinación e integración multidisciplinar.³² Respecto a conseguir la primera vacuna eficaz contra el paludismo, hasta la fecha disponemos de la vacuna RTS,S/ASO1 (Mosquirix®), que contiene el antígeno híbrido RTS,S (una porción del circunsporozoíto de *P. falciparum* fusionado con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B). La vacuna es inyectable, proporciona una protección parcial contra el paludismo en niños pequeños (desde las 6 semanas hasta los 17 meses) y aún está siendo evaluada en países de África subsahariana.³³ El día mundial del paludismo es el 25 de abril en el que se realizan múltiples campañas de concienciación de la prevención de esta enfermedad. El descenso del paludismo sufre un estancamiento debido a la falta de financiación y a la aparición de resistencias. Para intentar combatir esto último se ha desarrollado recientemente un nuevo fármaco denominado tafenoquina que abre nuevas posibilidades de curación con prometedores resultados ya que elimina los hipnozoítos hepáticos.³⁴

3.2. Enfermedad de Chagas

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (EC) es una protozoosis endémica en América del Sur y Centroamérica, producida por *Trypanosoma cruzi*. Más de 100 años después de su descubrimiento, esta enfermedad continúa siendo un reto para los profesionales de la salud, afectando entre 6 y 7 millones de personas en el mundo.³⁵ El problema radica en que los movimientos migratorios han derivado en la presencia de esta enfermedad en regiones clásicamente consideradas como no endémicas, como Estados Unidos (EEUU), Europa, Asia y Oceanía.

3.2.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

La EC implica a numerosos reservorios animales (domésticos y selváticos). La infección se transmite principalmente a través de un vector, las chinches triatóminas (más de 150 especies están implicadas), concretamente por la inoculación transcutánea de sus secreciones (heces u orina) infectadas por este parásito. Los parásitos acceden al organismo cuando la persona que ha recibido la picadura se frota instintivamente y facilita así la penetración de las secreciones infectadas. También se transmite por vía oral, al consumir bebidas (zumos de frutas principalmente) o alimentos contaminados con heces u orina de las chinches; por vía transplacentaria (infección vertical o congénita), y por la transfusión de hemoderivados o el trasplante de médula ósea u órganos sólidos procedentes de pacientes infectados.³⁶

En las últimas décadas los flujos migratorios han favorecido la presencia de pacientes con EC en todos los continentes, excepto en África, aunque posiblemente sea cuestión de tiempo ser testigo de la primera notificación en esta región. Según las últimas estimaciones realizadas por la OMS los países con más casos estimados en valores absolutos serían Argentina, Brasil y México, seguido de Bolivia. Si tenemos en cuenta las vías de transmisión, Bolivia, Argentina y Paraguay liderarían los países con mayor número de casos adquiridos por transmisión vectorial; en cambio, Argentina, México y Colombia serían los países con mayor número de casos estimados debidos a transmisión vertical.³⁷ Uno de los hechos más destacables de los últimos años es la presencia de pacientes infectados por *T. cruzi* en países clásicamente considerados como no endémicos, y por tanto el riesgo añadido de transmisión en estas regiones, independientemente de la presencia del vector transmisor. Europa y EEUU son las zonas con mayor número de casos estimados, aunque también se han documentado casos en Asia y en Oceanía³⁸⁻⁴⁰ (Figura 3). De manera paralela a los flujos migratorios de las personas afectadas por la EC, los vectores susceptibles de transmitir la enfermedad también se han distribuido por todo el mundo aprovechando las cada vez más frecuentes rutas comerciales, sobre todo marítimas.⁴¹

La EC se divide en fase aguda y fase crónica. Se considera fase aguda desde la infección hasta que la parasitemia detectada microscópicamente es negativa. La clínica se inicia entre 7 y 10 días tras la infección por *T. cruzi*, y consiste normalmente en síntomas leves e inespecíficos que se asemejan a un cuadro gripal.⁴² En contadas ocasiones pueden aparecer lesiones cutáneas que indican el

lugar de la inoculación, conocidas como chagoma de inoculación, o un edema bupalpebral unilateral con conjuntivitis, que se denomina signo de Romaña.

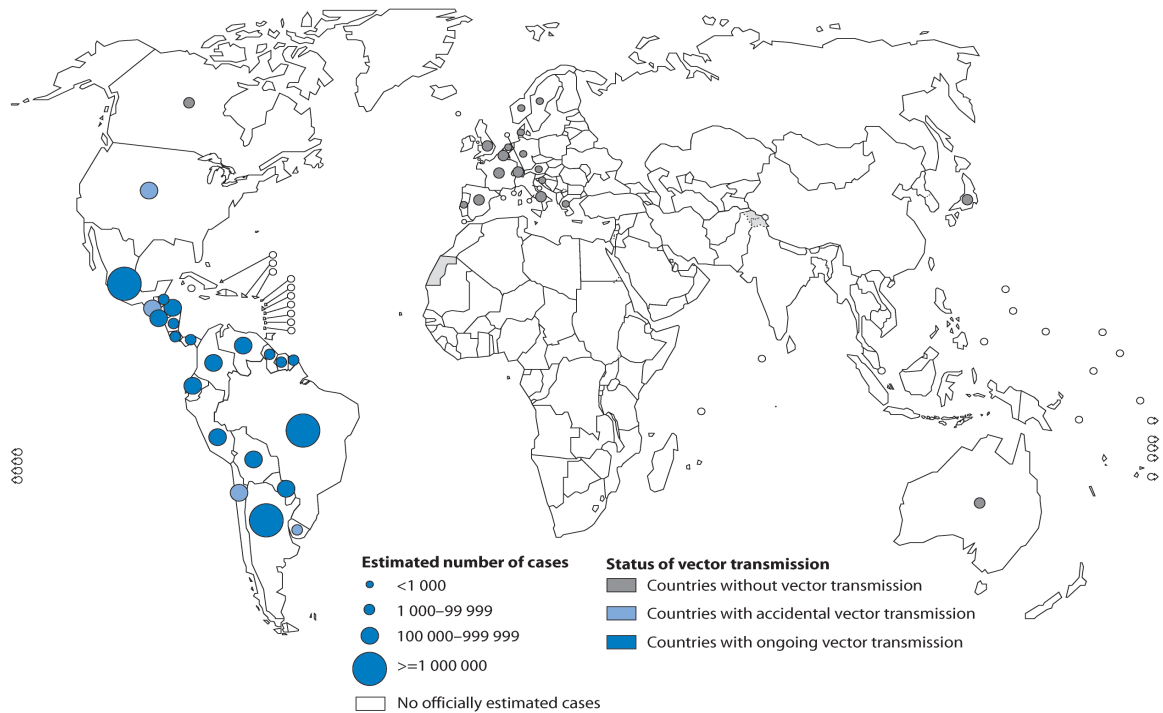


Figura 3. Distribución mundial de la enfermedad de Chagas.

Fuente: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.

En la transmisión vertical la clínica no difiere de la que se observa si la infección se produce por vía vectorial; sin embargo, en los casos de transmisión oral, que normalmente ocurren en forma de brote, se han descrito cifras algo superiores de complicaciones agudas graves.⁴³ La fase crónica se inicia cuando el parásito invade los tejidos, siendo la parasitemia detectada microscópicamente negativa y las pruebas serológicas positivas, lo que ocurre aproximadamente 1-2 meses después de la infección.

Durante la fase crónica la mayor parte de los pacientes están asintomáticos. Sin embargo, un porcentaje variable de pacientes desarrollan complicaciones décadas después de la infección, predominantemente con afectación cardíaca, digestiva o mixta. A nivel gastrointestinal, la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, siendo las localizaciones más afectadas el colon y el esófago, observándose especialmente megacolon.³⁸

3.2.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

Las pruebas diagnósticas más adecuadas varían dependiendo de la fase de la infección en la que se encuentra el paciente. En el caso de una infección aguda o reciente se utilizarán técnicas de detección del parásito, mientras que si el individuo se encuentra en la etapa crónica en la que la parasitemia es baja, intermitente o nula, el diagnóstico se basará, fundamentalmente, en la determinación de anticuerpos (Ac) específicos anti-*T. cruzi*. Durante la fase aguda, los tripomastigotes son abundantes en sangre periférica y su detección se realiza mediante pruebas parasitológicas directas como la observación microscópica en fresco, tinción Giemsa de gota gruesa o frotis de sangre periférica o bien mediante técnicas de concentración como la prueba de Strout y el microhematocrito, que mejoran el rendimiento de la microscopía convencional incrementando la S. En la fase crónica, la detección de *T. cruzi* es difícil debido a que la parasitemia disminuye drásticamente. La utilización de métodos parasitológicos indirectos como el xenodiagnóstico y el cultivo de sangre permiten demostrar su presencia pero resultan lentos y laboriosos y solo se realizan en laboratorios de referencia.⁴⁴ A las técnicas de diagnóstico serológico habituales para detectar Ac específicos de *T. cruzi* (inmunoblot, inmunofluorescencia (IF) y ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay); esta última alcanza los valores más óptimos de S y E) se han sumado recientemente pruebas de PCR anidada y en tiempo real, que permiten detectar el parásito en sangre en la fase de infección aguda y que posteriormente ayudan a monitorizar la eficacia del tratamiento.^{45,46} Las dianas más utilizadas son el kDNA (región variable del ADN del minicírculo del kinetoplasto) y la secuencia repetida de ADN satélite.⁴⁷ Sin embargo, la PCR no es útil para el diagnóstico durante la infección en fase crónica ya que los parásitos no son detectables en la sangre periférica durante esta fase y además existe gran variabilidad de otros factores (el volumen y procesado de la muestra, la diana de la técnica, las características de la población en la que se realiza). Por otro lado, un resultado negativo no excluye la infección.⁴⁸ Se han desarrollado algunas técnicas de DRAE basadas en ICT que pueden ser de utilidad en áreas con difícil acceso al sistema sanitario o en situaciones de cribado masivo.⁴⁹

En resumen, para el diagnóstico de la EC ningún ensayo serológico alcanza el 100% de sensibilidad y especificidad, de manera que el diagnóstico serológico de certeza continúa basándose en la concordancia de, por lo menos, dos técnicas de fundamento y Ag diferentes. En la fase aguda la PCR es una herramienta diagnóstica más sensible que los métodos parasitológicos tradicionales.

3.2.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

No existe vacuna contra la EC y posiblemente España sea uno de los países donde exista un mejor escenario en cuanto a estrategias de prevención. Las donaciones de sangre y tejidos son sometidas a un cribado regulado por un decreto ley; en cambio, los programas de prevención de la transmisión vertical recaen sobre regulaciones regionales, garantizando un adecuado manejo de los casos en el territorio, como es el caso de Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia, o sobre iniciativas locales de centros hospitalarios.⁵⁰ El tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas se sigue basando en dos medicamentos desarrollados hace más de 40 años: el benznidazol y el nifurtimox. Las tasas de respuesta terapéutica están en función sobre todo de la fase de la enfermedad y de la zona geográfica. En la fase aguda de la enfermedad ambos medicamentos presentan una aceptable tasa de curación, entre el 65 y el 80% de los pacientes, llegando a tasas por encima del 95% en casos de transmisión congénita tratados de manera precoz.⁵¹ Una de las principales limitaciones que presentan estos medicamentos es la importante tasa de efectos adversos. A pesar de las iniciativas para buscar nuevos compuestos, así como el diseño y la ejecución de nuevos ensayos clínicos, el benznidazol sigue siendo la primera opción terapéutica.³⁶

3.2.4. Embarazo

La mayor parte de las embarazadas con EC se encuentran en la fase crónica de la enfermedad y suelen estar asintomáticas, pero pueden presentar mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer o muerte fetal. La tasa de transmisión vertical de la EC es del 1 al 12%, dependiendo de los estudios⁵², siendo el principal mecanismo de contagio en los países no endémicos, de ahí la importancia de la implementación de programas de prevención en embarazadas procedentes de áreas endémicas. Dado que el embarazo es una contraindicación para el tratamiento antiparasitario (benznidazol o nifurtimox) debido al posible efecto teratogénico, el cribado en los recién nacidos de madres con enfermedad de Chagas y su tratamiento temprano es la mejor estrategia.⁵³ Por otra parte, es fundamental el cribado de la infección en las mujeres en edad fértil procedentes de áreas endémicas, ya que el tratamiento antiparasitario disminuye el riesgo de transmisión vertical en posteriores embarazos.⁵⁴

3.3. Diarrea del viajero

El aumento del turismo a nivel mundial ha provocado un incremento de las patologías importadas en los países occidentales, entre las cuales destaca, por su frecuencia, la diarrea del viajero (DV).⁵⁵ Aunque la incidencia de la DV ha ido descendiendo en los últimos años, los problemas gastrointestinales continúan siendo el primer motivo de consulta en viajeros que regresan con problemas de salud de su estancia en el extranjero.⁵⁶ Según GeoSentinel se estima que un tercio de las vistas en las clínicas post-viaje de la red están relacionadas con la DV.⁵⁷

3.3.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

La DV sigue siendo una de las patologías más comunes en turistas; especialmente frecuente en las visitas a regiones tropicales y subtropicales. No obstante, existen otros grupos de riesgo para el desarrollo de DV que deben ser tomados en consideración: militares desplazados, expatriados, misioneros y atletas olímpicos, entre otros.⁵⁸⁻⁶¹ La incidencia de la DV ha disminuido en los últimos años, variando actualmente entre el 10 y el 40% cuando 20 años atrás era del 65%.⁶² El 60% de los viajeros inician la DV la primera semana de viaje y la duración suele ser de 3-4 días.⁶³ La etiología infecciosa del síndrome de la DV se reparte entre bacterias, protozoos, helmintos y virus. La mayoría de casos de DV son de etiología bacteriana y un problema añadido es que desde el año 2000 se está aislando un número creciente de enteropatógenos resistentes a los antibióticos; ejemplos preocupantes son *Campylobacter* spp y *Shigella* spp resistentes a quinolonas, adquiridos sobre todo en Tailandia o la India, respectivamente. La fiebre entérica por *Salmonella typhi* es posible adquirirla en el Sureste Asiático y el subcontinente indio y conviene recordar que las vacunas disponibles solo protegen parcialmente frente a *Salmonella* entérica serotipo Typhi y que en Asia también se ha detectado una frecuencia mayor de fiebre entérica por *Salmonella* entérica serotipo Paratyphi. Aunque excepcional, conviene descartar la infección por *Vibrio cholerae* en pacientes con diarrea que regresan de zonas con brotes de cólera.

La DV se adquiere principalmente a través de la ingestión de alimentos y bebidas contaminados con patógenos. A nivel mundial, las causas más comunes de DV son (Tabla 1) dos patotipos de *Escherichia coli* (enterotoxigénico y enteroagregativo) y *Campylobacter*, aunque hay variaciones importantes según el área geográfica visitada. Por ejemplo, *Campylobacter* spp. es una causa frecuente de diarrea en el Sureste Asiático.⁵⁷ Entre las especies del género *Shigella* spp., la que con mayor frecuencia encontramos como causa de DV es *S. flexneri*, que es la más prevalente

en países en vías de desarrollo.⁶⁴ Otras bacterias encontradas como causa de DV, aunque en un porcentaje inferior, son *Salmonella* spp., *Aeromonas* spp. y *Plesiomonas* spp.^{65,66} Entre los protozoos aislados como causa de DV cabe destacar *Cyclospora cayetanensis* y *Giardia lamblia*, seguido de *Entamoeba histolytica*.⁶⁵ Otros protozoos aislados descritos en otras series son: *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora belli*, *Blastocystis hominis*. También se observan diferencias a nivel geográfico: *G. lamblia*, *Cryptosporidium* spp. y *E. histolytica*, representan el 2% o menos de los casos de DV de América Latina, el Caribe y África, y entre el 8 y el 12% de los casos en Asia.⁶⁷ *C. cayetanensis* es causa de DV que regresan de América Latina, el subcontinente indio y el Sureste Asiático.⁶⁸ Los patógenos virales más comunes que causan DV son los norovirus y rotavirus, que representan el 19 y el 25% de los casos de DV en América Latina, el Caribe y África, y entre el 3 y el 5% de los casos de DV en Asia.⁶⁹

Tabla 1. Distribución geográfica de las principales bacterias, virus y protozoos aislados en un estudio de 174 pacientes con diarrea del viajero⁶⁵.

Número de casos (porcentaje)	África (67)		Asia (71)		Sudamérica (33)	
	Número viajeros	%	Número viajeros	%	Número viajeros	%
ECET 22 (23)	13	19,4	8	11,3	0	0
ECEA 14 (15)	6	8,9	5	7	3	9,1
<i>Shigella</i> spp. 23 (24)	10	14,9	10	14,1	1	3
<i>Campylobacter</i> spp. 4 (4,2)	1	1,5	3	4,2	0	0
<i>Salmonella</i> spp. 2 (2,1)	0	0	2	2,8	0	0
Norovirus 5 (5,2)	3	4,5	2	2,8	0	0
Rotavirus 1 (1,1)	1	1,5	0	0	0	0
<i>G. lamblia</i> 13 (13,7)	1	1,5	10	14,1	1	3
<i>E. histolytica</i> 2 (2,1)	0	0	1	1,4	1	3
<i>C. cayetanensis</i> 5 (5,2)	1	1,5	1	1,4	3	9,1
Patógenos no detectados	36	53,7	43	60,6	24	72,7

Existen diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de DV durante un viaje, fundamentalmente relacionados con el viaje en sí y otros asociados al viajero. El tipo de viaje, la duración de la estancia, la edad del viajero, bebidas y alimentos consumidos y la presencia de ciertas patologías de base son factores de riesgo importantes a considerar para la adquisición de una DV.⁶³ La mayor parte de las DV tienen lugar en viajeros a países de baja y mediana renta. Por otra parte, el hecho de viajar a hoteles de 4 o 5 estrellas no es un factor de protección absoluto frente a la adquisición de DV.^{70,71} Se han descrito en la literatura brotes de DV después de eventos realizados en hoteles de 5 estrellas en situaciones donde la comida se ha servido en formato *buffet*, donde es más complicado mantener la comida a temperatura adecuada y la manipulación manual es más frecuente. Los viajeros que van a visitar a su familia o amigos, los llamados VFR por sus iniciales en inglés (*visiting friends and relatives*), junto con los mochileros que realizan actividades de

aventuras y los viajeros del «todo incluido», presentan un riesgo algo mayor de DV que los viajeros a destinos de playa⁷² o en cruceros por el mar.

3.3.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

Debido a la heterogeneidad de la etiología de la DV, el diagnóstico requerirá diversas estrategias. La detección e identificación del agente/s etiológico/s es necesaria para el manejo y tratamiento óptimo de los pacientes. Los cultivos específicos para aislar enteropatógenos bacterianos sigue siendo el método de referencia, aunque presenta importantes limitaciones (baja S, laboriosidad y tiempo requerido). Por otra parte, el examen de huevos y parásitos en heces (en fresco tras concentración y tinciones permanentes) se lleva a cabo mediante microscopia, pero esta también posee una baja S y requiere formación específica en la visualización para diferenciar los huevos y los parásitos. Por tanto, de gran ayuda es la utilización de pruebas de DRAE del parásito. Se han desarrollado entre otros para detectar *G. lamblia*, *Cryptosporidium* spp. o *E. histolytica*. Sin embargo, estas pruebas solo pueden detectar unos pocos parásitos específicos y por lo tanto no pueden sustituir al examen microscópico, que es capaz de detectar una variedad más amplia de parásitos. Por otro lado, estas pruebas también se han utilizado para detectar los virus que causan gastroenteritis tales como rotavirus y adenovirus; sin embargo, estos exámenes muestran una S variable. Algunas técnicas serológicas pueden ser útiles en casos determinados (detección de Ac frente a *E. histolytica*). En la última década se han desarrollado herramientas basadas principalmente en la PCR para detectar microorganismos específicos o múltiples enteropatógenos directamente de muestras de heces. De hecho, cada vez ganan más terreno los ensayos que permiten la detección simultánea de múltiples enteropatógenos, incluidos bacterias, virus y parásitos.⁷³ Entre los más estudiados está el panel FilmArray® GI, que permite la detección de 22 patógenos y tiene una ventaja de ser un sistema integrado que requiere apenas 2 minutos de manipulación de la muestra y proporciona los resultados en una hora.^{74,75} La principal limitación de este tipo de ensayos es su alto coste, comparando con los métodos convencionales, principalmente cultivo, DRAE y PCR más básica; su aplicación dependerá de las posibilidades económicas de cada hospital y de su coste-efectividad.

En resumen, el amplio rango de patógenos asociados a la DV dificulta predecir una etiología específica y seleccionar un único método diagnóstico apropiado; su diagnóstico es un ejemplo de combinación de múltiples métodos incluyendo cultivo, biología molecular (PCR), microscopía y técnicas DRAE. Pero sin duda, los ensayos de PCR múltiple, con excelente S y E, han mejorado el diagnóstico en comparación con

las técnicas más clásicas. No podemos olvidar que el cultivo bacteriano a pesar de ser más lento y no siempre rentable nos permite determinar la sensibilidad antibiótica del aislado obtenido y es, generalmente, más asequible que el vírico.

3.3.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

Aunque la DV es generalmente una enfermedad leve y autolimitada y no requiere tratamiento en la mayoría de los casos, la mitad de los viajeros con DV experimentarán una cierta limitación de las actividades durante su viaje, mientras que hasta el 10% experimentarán diarrea persistente u otras complicaciones. A pesar de que existen opiniones a favor de quimioprofilaxis con antibióticos en viajeros de alto riesgo, actualmente no existe suficiente evidencia para corroborar esta indicación, ya que si bien se sabe que son muy eficaces⁷⁶, tienen también muchos inconvenientes: desde los efectos secundarios que pueden provocar hasta el riesgo de colonización con bacterias multirresistentes como enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado.⁷⁷ Como la mayoría de DV se produce durante el viaje, cada vez existe mayor y creciente evidencia de la eficacia del autotratamiento.⁷⁸ Para la mayoría de diarreas, una dieta adecuada, el uso de sales de rehidratación y el uso de loperamida o racecadotril es lo más adecuado. Conviene recordar que la loperamida está contraindicada en caso de diarrea con productos patológicos (sangre o moco) o presencia de fiebre. En estos casos conviene establecer un diagnóstico etiológico antes de iniciar un tratamiento. En el caso de viajeros de riesgo (pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pacientes en tratamiento inmunosupresor, VIH, etc.) es conveniente que se les recomiende llevar en su botiquín un antibiótico (ciprofloxacino o azitromicina dependiendo del destino) que solo utilizarán en el caso de presentar diarrea con sangre o acompañada de fiebre.⁶³ La utilización de fármacos no antibióticos para la prevención de la DV merece alguna consideración. Aunque diferentes probióticos y prebióticos han sido evaluados durante años con el objetivo de prevenir la DV, los resultados de diversos estudios han sido discrepantes. Un reciente meta-análisis adaptado de ensayos controlados aleatorizados cuyo objetivo es evaluar la eficacia profiláctica de los probióticos en la DV mostró eficacia estadísticamente significativa en la prevención de la misma.⁷⁹ *Lactobacillus acidophilus* ha sido uno de los más estudiados en la prevención de la DV aunque otros analizados han sido *Lactobacillus vulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* GC, *Saccharomyces boulardii*, o bien mezclas de ellos.

Hasta la fecha no existe una vacuna que proteja satisfactoriamente frente a la DV. La vacuna frente a la fiebre tifoidea es moderadamente efectiva en la protección frente

la infección por *Salmonella* entérica serotipo Typhi, enfermedad que en algunos casos puede cursar con diarrea, pero no confiere inmunidad ni protección frente a otros enteropatógenos. La protección de la vacuna contra el cólera frente a la DV es muy limitada. Según los últimos estudios, su nivel de eficacia es del 7% o incluso menor^{80,81}, por lo que no se recomienda su uso en la práctica habitual como medida preventiva frente a la DV, según una revisión sistemática reciente.⁸² Solo estaría indicada a viajeros que se desplacen a zonas donde existe un brote activo de esta enfermedad. Una vez que la DV está establecida y es moderada/grave, el uso de antibioterapia empírica reduce su duración (en un día y medio) y mejoran los síntomas. En casos de DV leve no está indicado el uso de antibióticos en su manejo. La elección empírica del antibiótico variará en función del destino del viajero. Para la gran mayoría de destinos geográficos (excepto Asia) las fluoroquinolonas (fundamentalmente ciprofloxacino) sigue siendo el de elección. Rifaximina también podría ser una opción en caso de DV sin productos patológicos ni afectación del estado general, ya que no presenta suficiente actividad frente a patógenos enteroinvasivos.⁸³ En zonas donde *Campylobacter* spp. sea un patógeno frecuente (como en el caso del Sureste Asiático), la primera elección recomendable sería azitromicina, dado que la gran mayoría de las cepas son resistentes a fluoroquinolonas. Aunque los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento coadyuvante de la diarrea aguda en niños, su papel en el tratamiento de la DV no está establecido.^{84,85}

3.4. Fiebre amarilla

La fiebre amarilla (FA) es una zoonosis presente en 47 países endémicos de África, América Central y del Sur aunque cerca del 90% de los casos notificados cada año corresponden al África subsahariana. Los viajeros infectados procedentes de esas zonas pueden exportar la enfermedad a países en los que no hay FA, pero la enfermedad también se puede propagar fácilmente si en el país hay especies de mosquitos capaces de transmitirla, condiciones climáticas específicas y el reservorio animal necesario para mantenerla. En los siglos XVII a XIX, la exportación de la FA a Norteamérica y Europa causó grandes brotes que trastornaron la economía y el desarrollo, y en algunos casos diezmaron la población.⁸⁶

3.4.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El virus de la fiebre amarilla (VFA) causa una enfermedad febril aguda que se trasmite a los seres humanos a través de la picadura de mosquitos infectados, sobre

todo *Aedes* spp o *Haemagogus* spp. Su simetría es icosaédrica, presenta ARN monocatenario de polaridad positiva y envoltura; pertenece al género *Flavivirus*, al que pertenecen también los virus del Nilo Occidental y dengue. El virus se multiplica principalmente en el hígado produciendo cambios variables en su estructura y función que pueden llevar a la muerte hasta en el 80% de las personas infectadas durante una epidemia.⁸⁷ La FA acontece en África subsahariana y Suramérica tropical, donde es endémica y epidémica intermitentemente. Se reconocen dos ciclos de transmisión, uno urbano que es epidémico y frecuente en África subsahariana y otro selvático que es responsable del mantenimiento del virus en África y es el único existente actualmente en Suramérica. En Asia y Oceanía, a pesar de estar presente de forma abundante el vector transmisor, *Aedes aegypti*, nunca se ha descrito la circulación del VFA. Se han definido 7 linajes del VFA tras el análisis de la secuencia de nucleótidos de las proteínas estructurales prM/E y de la región no codificante del extremo 3' del genoma, cinco de ellos circulan en África y dos en Suramérica. Es importante conocer la secuencia de nucleótidos para definir patrones de desplazamiento de los diferentes genotipos que pueden estar circulando en las áreas endémicas, donde la gran cantidad de vectores y posibles reservorios favorecen la variabilidad, tal como se ha demostrado en diversas regiones de África, Brasil y Perú.⁸⁸ El PI varía de 3 a 6 días después de la picadura de un mosquito infectado. La infección por el VFA presenta un amplio espectro de gravedad, desde la infección subclínica, que en África llega hasta el 80% de las infecciones durante las epidemias en poblaciones susceptibles no inmunizadas, hasta la enfermedad mortal caracterizada por el predominio de síntomas de insuficiencia hepato-renal así como asociada con miocarditis, glomerulonefritis y encefalitis.⁸⁷

3.4.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

Los humanos infectados con el VFA experimentan los niveles más elevados de viremia antes del comienzo de la fiebre o durante los 3-5 primeros días de enfermedad. Por ello, el diagnóstico de la FA es difícil, sobre todo en las fases tempranas. En los casos más graves puede confundirse con paludismo grave, leptospirosis, hepatitis víricas (especialmente las formas fulminantes), otras fiebres hemorrágicas, otras infecciones por *Flavivirus* (por ejemplo, el dengue hemorrágico) y las intoxicaciones. En las fases iniciales de la enfermedad a veces se puede detectar el virus en la sangre mediante PCR con retrotranscriptasa (RT-PCR). Sin embargo, para cuando se reconocen los síntomas, el ARN del virus puede ser indetectable.⁸⁹ Por tanto, el aislamiento viral y la PCR no debería ser técnicas utilizadas para descartar un diagnóstico de FA. En fases más avanzadas los ensayos serológicos (ELISA) permiten detectar Ac virus-específicos IgM o IgG. Debido a la

reactividad cruzada entre otros *Flavivirus*, más pruebas anticuerpo-específicas, como la prueba de neutralización por reducción de placa, deberían realizarse para confirmar la infección. Las técnicas de DRAE basadas en métodos inmunohistoquímicos han sido especialmente útiles en los casos en que no se ha podido establecer el diagnóstico por otras vías o para demostrar la infección vírica en síndromes complejos, como el síndrome visceral tras vacunación frente al VFA.⁹⁰

3.4.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.

No hay tratamiento curativo para la FA. La vacunación constituye sin duda la inmunización más refrendada por el viajero que acude a las Consultas de Medicina Tropical. Se trata de una sola dosis subcutánea de vacuna integrada por virus atenuados que induce en 10 días la producción de Ac específicos protectores. Esta vacuna fue obligatoria para la entrada en numerosos países de zonas endémicas de África y América. La inmunidad después de la vacunación es probablemente de por vida, pero la validez legal es de 10 años. La inmunidad pasiva transitoria conferida por la madre inmune al recién nacido se prolonga durante seis meses. Dos son los criterios empleados para recomendar la vacunación contra la FA a viajeros, por un lado proteger a estas personas de adquirir la infección al visitar las zonas de riesgo y, por otro lado, dificultar la dispersión del virus a nivel internacional. La vacuna es segura, aunque se han observado efectos adversos tras la administración (síndrome visceral o neurológico) y es necesario revisar sus posibles contraindicaciones, entre ellas, el primer trimestre de embarazo y menores de 9 meses, debido a inmadurez del sistema nervioso y al teórico potencial neurotrópico del virus vacunal.^{91,92}

3.5. Dengue

Entre 1827 y 1828 se detectó en varios países del Caribe una enfermedad que provocaba intensos dolores articulares y erupciones. Desde las Islas Vírgenes, donde parecía haber comenzado, rápidamente se extendió a Cuba, Jamaica, las Antillas Menores, Venezuela y el Noreste de Colombia. Los esclavos provenientes de África identificaron esta entidad patológica como "Dinga" o "Dyenga", homónimo del Swahili "Ka denga pepo", que significa 'espasmo muscular doloroso por un espíritu malo'. Así se originó el término DENGUE, que hoy da nombre a una de las principales enfermedades de los últimos tiempos.⁹³

3.5.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El virus del dengue (VDEN) se ha expandido a nivel mundial durante la segunda mitad del siglo XX en zonas tanto urbanas como rurales. Desde los años ochenta se ha producido una importantísima expansión del dengue a partir del Sureste Asiático hacia el océano Pacífico, el Caribe y Latinoamérica, que ha afectado también a otras partes del mundo (circula en regiones del oeste del África subsahariana, Centroáfrica, Egipto y se han notificado brotes en la península arábiga y casos autóctonos en Florida y Hawái). Además, las modificaciones medioambientales producidas por el cambio climático están posibilitando la llegada de mosquitos del género *Aedes* spp. (vector y vía de transmisión principal de la enfermedad) a países fuera de su entorno habitual, como EE.UU. y algunos países europeos, como Francia e Italia, y más recientemente España. Esto añade un potencial de expansión de incalculables proporciones. El VDEN pertenece al género *Flavivirus*, es envuelto, icosaédrico, con ARN de cadena única y polaridad positiva y presenta 4 serotipos identificados hasta la fecha (VDEN1-4).⁹⁴ En la figura 4 vemos un modelo de la organización de los componentes genéticos del VDEN: 3 proteínas estructurales (E); proteínas de envoltura (E), membrana (M) y proteína de la cápside (C) y 7 no estructurales (NS). Nos quedamos en mente con la región NS1 pues será fundamental para el diagnóstico.

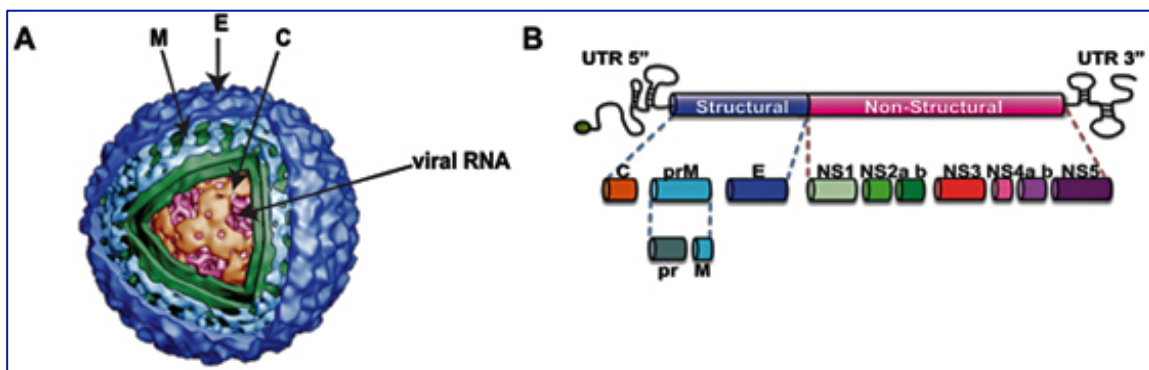


Figura 4. Organización genética del virus del dengue.⁹⁵

El dengue es una enfermedad típica de viajeros, fundamentalmente turistas, con una estancia media de unas 3 semanas en países endémicos. El VDEN causa unos 50-100 millones de casos por año, con 500.000 hospitalizaciones y 22.000 fallecimientos, y es la primera causa de fiebre con diagnóstico específico en el viajero de Asia y Latinoamérica.⁹⁷ Esto supone que el riesgo de infección por dengue puede alcanzar prácticamente la mitad de la población mundial. Los países más susceptibles son Brasil, Vietnam, Indonesia, México y los Países Andinos.⁹⁸ En la embarazada el riesgo más alto de transmisión se produce en una madre virémica durante el momento del

parto; en cambio, no hay evidencia de transmisión a través de la leche materna. El VDEN muestra tropismo por las células de Langerhans, los glóbulos blancos y las células hematopoyéticas. Las células infectadas expresan la glucoproteína NS1. En un primer contagio el VDEN produce una fuerte activación de mediadores proinflamatorios. Un segundo episodio por otro serotipo diferente desencadenaría una rápida activación de las células T memoria con un inicio explosivo de la cascada proinflamatoria, provocando el daño endotelial. La infección confiere inmunidad duradera al serotipo específico y de 2-3 meses frente a los otros 3. El PI es en torno a 3-12 días aunque puede prolongarse hasta 20 días, presentando una clínica variada; desde pacientes asintomáticos a procesos febriles inespecíficos a cuadros con fallo multiorgánico⁹⁶. El VDEN-2 y el VDEN-3, las edades extremas, la existencia de comorbilidades y el intervalo de tiempo entre los diferentes episodios de dengue se asocian con mayor frecuencia a formas severas.⁹⁴ Los pacientes con plaquetopenia grave ($<100.000 \times 10^9/l$), aumento de la hemoconcentración, hemorragia espontánea o signos de encefalopatía deben ingresar bajo estricta vigilancia.

3.5.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

La confirmación diagnóstica de la infección por dengue habitualmente se realiza con serología específica, ya que la PCR es positiva solo en los primeros días (aproximadamente la viremia dura 7 días en humanos).⁹⁹ Es posible aislar el VDEN mediante cultivo celular de sangre en fase aguda pero a pesar de su S está limitado en las zonas endémicas (bioseguridad, laborioso, requiere tiempo y entrenamiento personal adecuado). La detección por PCR tiene como obstáculo la toma tardía de la muestra (>5 días después de la instauración de los síntomas). Un resultado negativo no excluye la infección y las muestras deben someterse a un estudio serológico. El Ag NS1, que se produce durante la replicación viral, se detecta muy precozmente por ELISA o ICT aunque la ICT presenta menor S. La detección del Ag viral es una alternativa potencial a la PCR y al cultivo viral. Puede detectarse en pacientes con infecciones primarias y secundarias hasta 9 días después de la instauración de los síntomas. Además, la cuantificación de este Ag es un marcador pronóstico para la enfermedad y niveles elevados se han vinculado con la progresión a dengue hemorrágico. Respecto al diagnóstico serológico, la producción de IgM se produce 4-8 días después de la instauración de la fiebre y dura hasta un par de semanas. La producción de IgG es más lenta desde semanas y meses y puede durar hasta varios años. Aunque los ensayos con ELISA-IgM es una importante herramienta, los resultados deben ser interpretados con precaución (reactividad cruzada). Aunque la serología tiene mayor rendimiento diagnóstico debido al corto periodo de viremia y

es muy rentable a partir del 5º día tras el inicio de los síntomas, debido al alto grado de reactividad cruzada entre dengue y zika, si no se dispone de resultados concluyentes de Ag o PCR, es fundamental confirmar el agente causal con un ensayo de neutralización [Laboratorio de Bioseguridad nivel 3 (LBS-3)]. Además, los valores de S y E de las técnicas basadas en IgM están influenciados por la calidad del Ag usado y puede haber gran variedad entre los diferentes productos comerciales disponibles.

En resumen, se debería considerar dengue en un paciente que haya permanecido en un área endémica dentro de las dos semanas antes de comenzar los síntomas. La confirmación en el laboratorio en la fase aguda de la enfermedad (≤ 5 días después de aparecer la fiebre) puede realizarse a partir de una única muestra de suero, mediante detección de secuencias genómicas del virus o del Ag NS1. Días más tarde el diagnóstico aún incluiría la detección de IgM, de genoma viral por PCR o de NS1. Cuando los síntomas se observan >1 semana después de comienzo de la fiebre, la detección de IgM es útil, aunque se ha reportado que la detección de NS1 puede mantenerse positiva hasta incluso 12 días después. El estudio de IgG en una única muestra de suero no es útil para el diagnóstico ya que permanece detectable de por vida después de una infección por VDEN. Además, las personas que se infectaron o vacunaron frente a otros *Flavivirus*, como FA o encefalitis japonesa, puede producir reactividad cruzada, derivando en resultados serológicos de VDEN falsamente positivos. Por tanto, si existe la posibilidad de que la infección por VDEN ha podido ocurrir en un lugar donde circulan otros *Flavivirus* con potencial reactividad cruzada, ambos métodos, serológicos y moleculares, deben realizarse para detectar la evidencia de infección de VDEN y/o en su caso de otros *Flavivirus*.

3.5.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

El tratamiento es sintomático con analgesia, antitérmicos y sueroterapia. Se desaconseja el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y en los casos graves el hematocrito debe orientar el ajuste del volumen que se aporta. Si la situación lo requiere, pueden transfundirse hemoderivados. Existen algunos antivirales en investigación frente al dengue cuyas dianas son la NS3/NS2B proteasa y la NS5 polimerasa.⁹⁴ Dengvaxia® es la primera vacuna que ha recibido la autorización de comercialización. Se trata de una vacuna tetravalente de virus vivos que ha demostrado una eficacia al año de seguimiento del 59,2% con 3 dosis, siendo superior contra VDEN-3 y 4. Otras vacunas en estudio son TV003, en fase III en Brasil desde enero 2016, con resultados esperanzadores con una sola dosis.¹⁰⁰

3.6. Encefalitis japonesa

3.6.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

La encefalitis japonesa (EJ) es una enfermedad viral (*Flavivirus*) transmitida por picadura de mosquitos del género *Culex* spp. El virus de la EJ (VEJ) es ARN monocatenario de polaridad positiva, simetría icosaédrica y envuelto. Su transmisión se produce únicamente en el Sureste Asiático, la costa este del subcontinente indio, Japón y ambas Coreas. Más exactamente se distribuye por 24 países asiáticos, con 68.000 casos y 13.600-20.400 muertes anuales. Durante 2015 se declararon importantes brotes en el norte de India (1.700 casos de encefalitis con 400 muertes), Taiwán y Filipinas.⁹⁵ Las zonas más afectadas son las rurales, especialmente los arrozales, donde convergen el mosquito vector y el reservorio principal de la enfermedad (cerdo asiático). El PI es de 5-15 días, y la mayoría de las infecciones son asintomáticas. La forma más frecuente de presentación es como encefalitis aguda, con una clínica muy variada: algunos pacientes comienzan con un cuadro de psicosis que dificulta el diagnóstico¹⁰¹, convulsiones (especialmente en niños) o hiponatremia por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Aunque la infección se produce a lo largo de todo el año, la época de lluvias y el comienzo de la estación seca son el momento de mayor incidencia.¹⁰² Las infecciones sintomáticas se producen en 1 de cada 200 infectados entre la población indígena, de estos mueren el 10-25% mientras que el 33-50% de los supervivientes presentan secuelas neurológicas permanentes.¹⁰³

3.6.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

Las personas que viven en zonas en las que la EJ es endémica, o viajan a esas zonas, y padecen encefalitis, se pueden considerar casos sospechosos de EJ. Para confirmar la infección por este virus y descartar otras causas de encefalitis es necesaria una prueba serológica (IgM) o, preferentemente, de LCR.¹⁰⁴ Sin embargo, los Ac IgM frente al VEJ se detectan usualmente entre 3 y 8 días después de iniciarse la enfermedad y persisten de 30-90 días, aunque se ha documentado una persistencia más larga. Por tanto, los Ac IgM positivos ocasionalmente pueden reflejar una infección pasada o vacunación y ante una positividad sería conveniente realizar un ensayo de Ac neutralizantes. Por otra parte, el suero recogido en los primeros 10 días de la enfermedad puede no detectar IgM y la prueba debe ser repetida durante la convalecencia.¹⁰⁵ La detección de ARN del VEJ es posible

mediante RT-PCR en muestra de LCR y sería de gran utilidad en la confirmación de la positividad serológica.

3.6.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?.

No existe tratamiento antivírico para la enfermedad. El tratamiento se centra en el alivio de los síntomas clínicos graves. De las posibles vacunas disponibles, la vacuna viva atenuada (cepa SA14-14-2) es la más ampliamente utilizada y presenta una alternativa de pauta rápida; se administran 2 dosis separadas 28 días, con un refuerzo a los 2 años si persiste la exposición. Se recomienda la vacunación de los viajeros que vayan a estar mucho tiempo en zonas donde la EJ es endémica. La transmisión se intensifica durante la estación de lluvias, en la que aumenta la población de vectores. Por otra parte, la propagación de la encefalitis japonesa en nuevas zonas se ha asociado a desarrollos agrícolas y al cultivo intensivo del arroz, apoyado con programas de riego.¹⁰⁴

3.7. Virus del Nilo Occidental

3.7.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un virus ARN monocatenario de polaridad positiva, simetría icosaédrica y envuelto; pertenece al género *Flavivirus* y fue descubierto en 1937 en Uganda. Es una zoonosis, siendo sus reservorios principales las aves y los caballos; sin embargo, no se transmiten por el contacto o la ingesta de pájaros enfermos. Es transmitido principalmente por la picadura de mosquitos del género *Culex* spp aunque también se ha documentado transmisión de VNO por hemoderivados, vía vertical, durante el parto, la lactancia, el trasplante de órganos o la exposición accidental en laboratorio. El PI es de entre 2 y 14 días. El 70-80% de las infecciones cursan de forma asintomática. En torno al 19% padecen un síndrome febril con debilidad, rash, vómitos, náuseas, artralgias y mialgias que puede durar de semanas a meses. Menos del 1% pueden cursar con meningitis o encefalitis, con especial incidencia en mayores de 60 años o personas con otras comorbilidades, registrándose en estos casos una mortalidad del 10%. Es un virus con distribución mundial y desde su llegada a Nueva York en 1999, causa un gran número de encefalitis en humanos en EEUU. En 2015 se comunicaron 2.060 casos, de los cuales el 66% presentaron una forma neuroinvasiva. Desde 2004 se han detectado Ac frente al virus en aves en España, y en 2010 se produce el primer brote en caballos de la provincia de Cádiz y los 2 primeros casos de enfermedad neuroinvasiva en

humanos. Actualmente circula en países de la cuenca mediterránea, Austria, Rumanía y Bulgaria.^{95,106}

3.7.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

Las muestras de elección en la fase aguda son suero, plasma, orina y LCR. El suero y el LCR deben obtenerse simultáneamente para poder estudiar la producción intratecal de Ac. La serología es la herramienta de elección debido a las bajas viremias. Entre las técnicas disponibles (IF indirecta, ELISA, ICT), ELISA es la técnica más utilizada, al ser rápida, reproducible y más económica. El diagnóstico generalmente se basa en la detección de Ac IgM en el LCR o suero, un indicador de infección activa que se presenta dentro de los primeros 3 días de la infección por el VNO. La IgM es detectable por ELISA durante 1-2 meses y los títulos de IgM deberían disminuir en 2-3 meses posterior de la infección aguda (aunque pueden permanecer hasta 1 año después de la primoinfección). Los Ac IgM no cruzan la BHE en condiciones normales de modo que su presencia en el LCR se debe a producción intratecal durante la infección aguda de modo que la detección de IgM en LCR confirma la infección. Los Ac IgG aparecen a los 8-10 días del inicio de los síntomas. En la interpretación de los resultados serológicos ha de considerarse el alto grado de reacción cruzada entre los diferentes *Flavivirus*, los antecedentes de vacunación frente a los mismos y su co-circulación en grandes áreas. En estas situaciones son especialmente útiles los ensayos de avidéz de IgG. El diagnóstico confirmatorio es el ensayo de seroconversión, donde la obtención de diferencias significativas (4 veces) entre sueros obtenidos en la fase aguda y en la fase de convalecencia confirma el diagnóstico. El cultivo viral en LBS-3 sería el *gold standard*, aunque raramente se usa debido a la baja S. Para la detección de Ag del VNO también se ha desarrollado un sistema dirigido a la proteína E basado en el reconocimiento a partir de un nanobiosensor electroquímico utilizando una membrana de alúmina, y se ha observado que el límite de detección lo hace comparable a las técnicas de PCR. En la enfermedad neuroinvasiva las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos tienen escaso rendimiento en suero pero pueden ser útiles en LCR. La PCR es rápida, específica y sensible, y, existen diferentes tipos, tanto genéricas como específicas. Se han desarrollado nuevos métodos de detección mediante diferentes técnicas de amplificación como *Nucleic Acid Sequence-Based Amplification* (NASBA), *Transcription-Mediated Amplification* (TMA) y *Retrotranscription Loop-mediated isothermal Amplification* (RT-LAMP) y PCR digital.¹⁰⁷

3.7.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

No existe tratamiento específico. Los objetivos son mantener una presión intracraneal normal, una perfusión cerebral adecuada y prevenir complicaciones.¹⁰⁸ La ribavirina y la pentoxifilina, con actividad frente a virus ARN, se han utilizado en ensayos in vitro e in vivo, pero sin eficacia demostrada.¹⁰⁹ Otros fármacos aún sin datos de eficacia son el interferón alfa y la 6-azauridina.¹¹⁰ Existe una vacuna de uso veterinario (fundamentalmente en caballos), aún no aprobada en humanos.⁹⁵

3.8. Virus Ébola

La epidemia causada por el virus del Ébola (VEBO) no es nueva en África. El VEBO se aisló por primera vez en 1976 en la República Democrática de Congo (RDC) y Sudán. También han ocurrido brotes epidémicos en Gabón, República del Congo y Uganda. La última epidemia en África occidental ha sucedido en países que previamente no habían notificado casos, ha involucrado áreas urbanas, ha alcanzado cifras sin precedentes y por primera vez se han producido casos autóctonos fuera de África. Todo ello ha agilizado el empleo de terapias experimentales y vacunas.⁹⁵

3.8.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El VEBO es un *Filovirus* pleomórfico con envuelta y ARN de polaridad negativa. Existen 5 subtipos descritos hasta la fecha: Zaire, Sudán, Reston, Tai Forest y Bundibugyo. El PI suele ser de entre 5 y 7 días (oscila entre los 2 y los 21 días). Aunque las formas clínicas son diversas, se pueden distinguir 4 fases.¹¹¹ La primera, una fase febril con síntomas generales inespecíficos. La segunda, desde el día 3 al 10, con predominio de síntomas gastrointestinales, odinofagia marcada, exantema, artralgias y cuadro confusional. La tercera, entre los días 7 y 12, fase crítica con desenlace hacia el shock o hacia la recuperación. La última fase conlleva complicaciones tardías como eventos hemorrágicos o infecciones secundarias.

Los brotes que iniciaron la transmisión entre humanos comenzaron con una sola introducción del reservorio silvestre u otro portador final. Hallazgos científicos apuntan a los murciélagos frugívoros como posibles reservorios. Entre los seres humanos se transmite por contacto directo con fluidos orgánicos procedentes de pacientes sintomáticos. Se ha detectado VEBO en placenta, líquido amniótico y leche materna. La transmisión por vía aérea parece poco probable, pero las intervenciones clínicas que generan aerosoles podrían ser una vía de contagio nosocomial.¹¹² La

transmisión a través de fómites también sería posible, y ha quedado demostrado el contagio vía sexual.¹¹³ Algunos autores han considerado la posibilidad de que el VEBO pueda permanecer en el semen hasta 7 semanas después de la recuperación del paciente.¹¹⁴ Por ello, a pesar de que se precisan más datos de vigilancia e investigaciones sobre los riesgos de la transmisión por vía sexual y, en particular, sobre la prevalencia del virus viable y transmisible en el semen a lo largo del tiempo, la OMS recomienda que a los hombres que hayan superado la enfermedad se les debería ofrecer la posibilidad de someterse a una prueba de detección del virus en el semen 3 meses después del inicio de los síntomas y, posteriormente, a aquellos que den positivo, todos los meses hasta que sus muestras de semen den negativo en dos RT-PCR, con un intervalo de una semana entre ellas.¹¹⁵

3.8.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

El diagnóstico del VEBO se realiza mediante RT-PCR en sangre; las pruebas serológicas no son rentables ya que la respuesta inmunológica puede estar ausente o retrasada en pacientes.¹¹⁶ Se ha cultivado a partir de saliva, leche materna, orina, humor acuoso y semen de pacientes infectados. En cuanto al diagnóstico por RT-PCR se ha detectado en heces, lágrimas, sudor, orina, LCR y exudados rectales, conjuntivales, respiratorios y vaginales.⁹⁵ La RT-PCR suele dar positiva un día antes de que aparezcan los síntomas. Para asegurar una viremia suficiente, es necesario al menos 2 PCR separadas 72 h durante los primeros días de sintomatología.¹¹⁷ Un resultado positivo de RT-PCR debe ser confirmado bien por secuenciación del fragmento genómico amplificado o aplicando un segundo método que detecte otra zona del genoma. La OMS ha autorizado en situaciones de emergencia el empleo de un método comercial de ICT para la detección de las especies Zaire, Sudan y Bundibugyo, recordando que el VEBO se clasifica como nivel 4 de riesgo biológico y requiere por tanto, extremas medidas de contención y bioseguridad. Los principales diagnósticos diferenciales se harían con el paludismo, la fiebre de Marburg, la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

3.8.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

El punto clave del tratamiento es el soporte con la hidratación del paciente y la reposición electrolítica. En el viajero, no habría restricciones específicas salvo a grupos de población específicos (cooperantes) que pudieran acudir a focos con brote activo. Se ha empleado la inmunoterapia como el suero de convaleciente o el ZMapp (compuesto por 3 Ac monoclonales humanizados). El estudio PREVAIL II realizado en 2016 objetivó una mortalidad del 37,1% en el grupo control y del 22,2% en el grupo

de ZMapp.¹¹⁸ Antivirales como el favipiravir han demostrado eficacia *in vitro* y en modelo murino. Sin embargo, aunque el ensayo clínico JIKI realizado también en 2016 sugirió que este antivírico podría ser eficaz en pacientes con carga viral baja, el diseño del estudio no permite conclusiones definitivas.¹¹⁹ La última epidemia ha impulsado la investigación de vacunas. Una vacuna quimérica (rVSV-ZVEBO) con virus de la estomatitis porcina (VSV) y un Ag de la especie Zaire de VEBO (ZVEBO) se ha ensayado en Guinea con resultados de protección del 100%; otra vacuna que emplea adenovirus tipo 3 y ZVE ha inducido inmunidad en voluntarios sanos y existen actualmente ensayos clínicos en África. Otra vacuna polivalente (virus Marburg, ZVEBO y Sudan-VEBO) que emplea VSV protegía frente a los 3 virus a primates tras una única dosis.¹²⁰ Recientemente, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización establecido por OMS aconseja la vacuna rVSV-ZEBOV a las embarazadas en áreas afectadas por el brote de VE en la RDC.¹²¹

3.9. Virus Zika

La fiebre del Zika es una enfermedad sistémica causada por un arbovirus que se ha convertido recientemente en un problema de salud pública de importancia mundial después de su propagación a través de las Américas.¹⁰⁶ El nombre de ZIKA proviene del bosque tropical africano donde esta infección, de manera causal, fue descubierta en 1947 en un simio (*rhesus*) de una colonia que allí habitaba; el Bosque de Zika, en Uganda, cerca de Entebbe, a la entrada del lago Victoria. En la lengua principal de Uganda, el Luganda, Zika significa "frondoso".⁹³

3.9.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El virus Zika (VZIK) pertenece al género *Flavivirus*, presenta envoltura, simetría icosaédrica, con ARN de cadena única y polaridad positiva. Se han descrito un linaje asiático y otro africano.¹²² Desde su aislamiento se registraron brotes limitados a países del centro y oeste de África hasta finales de los setenta, cuando se detecta en Indonesia. Durante la última década se extiende por Micronesia (2007 en la Isla de Yap), hasta la epidemia de 2013 en la polinesia francesa. En 2014 llega la Isla de Pascua y es en 2015 cuando comienza en Brasil la epidemia actual y a extenderse por toda Latinoamérica; en mayo de 2015, se confirmaron 17 casos de fiebre Zika en 3 estados de Brasil: Bahía (8 casos), Río Grande (8 casos) y São Paulo (1 caso). Desde entonces, el virus se ha diseminado en una pandemia explosiva a través de América del Sur y Central y El Caribe. Desde octubre de 2015 a febrero 2016, se ha comunicado la transmisión autóctona de VZIK con más de 125.000

casos sospechosos en 28 países.¹²³ En España el primer caso de infección por VZIK importada fue en un paciente que había viajado a Colombia donde permaneció entre diciembre 2015 y enero 2016.¹²⁴ Los primeros estudios de secuenciación sugieren que la pandemia se debe al linaje asiático como ya sucedió en la epidemia en la región pacífica.^{125,126}

Aedes aegypti es el principal vector en Asia, América y en algunas regiones del Pacífico, aunque *Aedes hensilli* ha sido responsable de algunas epidemias¹²⁷ y *Aedes albopictus* (mosquito tigre) es un conocido vector competente para la transmisión del VZIK.^{128,129} De hecho, la diseminación global de *A. albopictus* durante las últimas décadas, causada por las actividades humanas, como el comercio internacional, podría alterar la dinámica de transmisión de las enfermedades arbovirales incluyendo el VZIK y el incremento de los riesgos de infecciones a humanos en regiones donde *A. aegypti* no es capaz de sobrevivir. A pesar de que el mecanismo principal de transmisión es a través de picaduras de mosquito (*A. aegypti* puede ser infectivo hasta 60 días después de adquirir el virus), el VZIK puede presentar una transmisión materno-fetal¹³⁰ y por vía sexual (se ha aislado en semen hasta 60 días después del comienzo de la infección).¹³¹ La transmisión vertical puede suceder en cualquier momento del embarazo a través de la barrera placentaria, o intra-parto causando infección congénita, siendo la microcefalia la manifestación clínica más evidenciada. Existen series publicadas de neonatos con un incremento en las tasas de alteraciones neurológicas y con detección directa del virus en tejidos del sistema nervioso central (SNC).^{132,133} Sin embargo, aún con los datos emergentes, no hay suficiente evidencia para confirmar la relación causa-efecto VZIK-microcefalia. En estos casos, la coinfección con dengue no ha mostrado incremento de gravedad.¹³⁴ También se ha detectado el virus en la leche materna, aunque esta vía de transmisión no se ha comunicado.¹³⁵ La transmisión potencial a través de transfusión sanguínea es también posible y el VZIK se ha aislado en la sangre de donantes asintomáticos durante el brote de la Polinesia francesa.¹³⁶ Finalmente, se ha reportado la transmisión del virus a humanos tras una mordedura de mono.¹³⁷ La infección por VZIK debería ser considerada en pacientes en los que se observa un comienzo agudo de fiebre y que hayan viajado a un área con transmisión activa en las dos semanas anteriores al inicio de la enfermedad. El período de incubación es alrededor de 3-7 días (rango 3-14) tras la picadura del mosquito.¹³⁸ La enfermedad es asintomática en aproximadamente el 80% de los casos. En el caso de sintomatología, esta puede durar desde varios días hasta semanas y habitualmente de intensidad leve. Cursa con fiebre, conjuntivitis y un exantema maculopapular; puede acompañarse de artralgias y síntomas gastrointestinales^{122,139}, aunque las manifestaciones clínicas pueden variar entre diferentes regiones y epidemias.^{140,141} La fiebre generalmente es

autolimitada 24-48 horas después de la aparición del exantema. Se cree que se adquiere inmunidad permanente tras la infección ya que hasta la fecha no se han informado reinfecciones; por otra parte, se postula si las alteraciones neurológicas derivadas pueden deberse a reacciones inmunológicas cruzadas en poblaciones que han enfermado previamente de otros *Flavivirus*.⁹⁵ Para el VZIK, hasta la fecha, no se asocian episodios hemorrágicos, característicos en otras infecciones por *Flavivirus* (Tabla 2).

3.9.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

El diagnóstico de laboratorio es necesario para confirmación ya que la infección normalmente se presenta con signos inespecíficos. El diagnóstico definitivo depende la detección del ARN viral en suero de fase aguda. La fase virémica no ha sido bien establecida; se cree que es relativamente corta (3-5 días tras instauración de los síntomas) aunque se ha detectado ARN de VZIK hasta 10 días después.¹⁴² La idoneidad de otras muestras menos invasivas como orina y saliva ha sido confirmada; las de orina parecen presentar mayores cargas virales y por periodos más prolongados.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Por ello, la RT-PCR del VZIK debería realizarse en muestra de suero recogida <7 días o bien de orina recogida <14 días después del comienzo de los síntomas.

Tabla 2. Comparación de los signos y síntomas entre dengue, chikunguña y Zika.¹²⁴

Symptoms	Dengue	Chikungunya	Zika
Fever	++++	+++	+++/**
Arthralgia/myalgia	+++	++++	**
Edema of extremities	0	0	**
Rash	**	**	+++
Retroocular pain	**	+	**
Conjunctivitis	0	+	+++
Leukopenia/thrombocytopenia	+++	+++	0
Hemorrhage	+	0	0
Lymphadenopathy	**	**	+
Hepatomegaly	0	+++	0

Un resultado positivo de RT-PCR confirma la infección por VZIK y no está indicado el estudio serológico. Sin embargo, el estudio de la presencia de Ac IgM (aumentan y son detectables alrededor de 5 días después del comienzo de síntomas) procede si la RT-PCR es negativa o en caso de que las muestras hayan sido tomadas ≥ 7 días después del comienzo de la enfermedad. La seroconversión también puede detectarse como un incremento de IgG ≥ 4 entre muestras de fase aguda y convaleciente. Ahora bien, las pruebas serológicas pueden ser positivas debido a la reactividad cruzada con Ac de otros *Flavivirus* relacionados, como el dengue o fiebre

amarilla (Tabla 2).¹⁴² Los ensayos de neutralización virus-específicos pueden usarse para discriminar entre ellos, aunque incluso este tipo de ensayos puede todavía proporcionar resultados con reactividad cruzada en personas que fueron infectadas previamente o vacunadas frente a *Flavivirus* relacionados. La detección del VZIK en líquido amniótico así como de placenta y tejidos fetales después de infección congénita también ha sido confirmada.^{130,146} Finalmente, remarcar que debido a que las infecciones por el virus dengue y chikunguña comparten una sintomatología y distribución geográfica similar con el VZIK, estos deberían también ser evaluados. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial incluyen malaria, leptospirosis, rickettsiosis,....

3.9.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

La fiebre por VZIK es en la mayoría de casos autolimitada y habitualmente sin ninguna secuela. No disponemos de tratamiento antivírico específico siendo el tratamiento de soporte con analgesia, antitérmicos y sueroterapia. Remarcar que el uso de AINEs en pacientes que no se ha confirmado la infección mediante RT-PCR no está recomendado debido a su asociación con episodios hemorrágicos en dengue. La eficacia de antihistamínicos para el prurito es incierta y los corticoesteroides también deben evitarse dada su incierta eficacia y por sus efectos adversos. Actualmente el desarrollo para vacunas es escaso y hasta la fecha ninguna está disponible. Por tanto, el control del mosquito vector es el único método actual disponible para controlar la epidemia del VZIK. Precisamente han sido desarrollados y siguen en investigación nuevos enfoques teniendo como diana al vector. Uno de ellos es la liberación de mosquitos machos genéticamente modificados que compiten con los machos salvajes para aparearse con las hembras resultando en la transmisión letal de los genes.¹⁴⁷ Otra alternativa es la introducción de la bacteria endosimbiótica *Wolbachia* en *A. aegypti*. Los mosquitos infectados con *Wolbachia* han mostrado relativa resistencia a la infección por *Flavivirus* como el dengue o la fiebre amarilla.¹⁴⁸

3.9.4. Embarazo.

De todas las posibles infecciones en el viajero, la adquisición del VZIK adquiere suma importancia ya que una embarazada es susceptible de ser infectada en cualquier momento de la gestación. No obstante, no se ha documentado en esta etapa ni una mayor susceptibilidad ni una enfermedad más grave. Además de la microcefalia como principal consecuencia de la infección congénita, se han descrito pérdidas fetales y lesiones oftálmicas en recién nacidos.^{132,149} El problema radica en

que el manejo clínico de la embarazada no difiere de la población general. Se recomienda un seguimiento cercano con ultrasonidos mensualmente para monitorizar el crecimiento fetal y su morfología y actualmente la lactancia no está contraindicada.¹⁵⁰

3.10. Virus Toscana

3.10.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El virus Toscana (VTOS) es transmitido a través de la picadura de flebotomos (principalmente *Phelobotomus perniciosus* spp) infectados. Pertenece al género *Phlebovirus* de la familia *Bunyaviridae*, es esférico, envuelto y su genoma es un ARN monocatenario, formado por tres segmentos (S, M y L). La polaridad del genoma es negativa excepto para el segmento S (*Small*), el más pequeño, que tiene una estrategia de codificación en ambos sentidos incluyendo a la proteína N, que forma las nucleocápsides y es altamente inmunogénica. El fragmento M (*Medium*) codifica las glicoproteínas G1 y G2 que se insertan en la envoltura vírica y son responsables del reconocimiento del receptor celular, confieren al virus capacidad de hemaglutinación e inducen respuesta inmune protectora. En el segmento L (*Large*) está codificada la polimerasa que forma también parte del virión.¹⁵¹ La distribución del virus es típicamente mediterránea, habiéndose detectado casos autóctonos de infección en Italia, España, Francia, Portugal, Chipre y Turquía¹⁵²⁻¹⁵⁵; países donde también se han infectado viajeros procedentes de áreas no endémicas como Suecia o Alemania. Aunque el virus es endémico en los países que bordean el mar Mediterráneo¹⁵⁶ las cepas del VTOS muestran variabilidad genética según las áreas geográficas en las que se detecte, probablemente debido a su asociación evolutiva con el vector de transmisión; así las cepas del VTOS aisladas en España muestran diferencias significativas en la secuencia de nucleótidos con respecto a la cepa tipo italiana tanto en el segmento L (hasta del 20%) como en el S (entre el 12-13%), mientras que la homología a nivel de aminoácidos es casi del 100%.¹⁵⁷ La mayor variabilidad genética ocurre en el segmento M, con diferencias de hasta el 20% y 10% en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos respectivamente, agrupándose las cepas del TOSV en dos genotipos distintos, denominados A (italiano) y B (español), cuya distribución confluye, aparentemente, en el sur de Francia.¹⁵⁸

El VTOS es el único *Phlebovirus* con capacidad neurovirulenta que se ha aislado en nuestro medio. En España, como en otros países de la cuenca del Mediterráneo, se considera la segunda causa de meningitis, tras enterovirus, durante los meses

cálidos. La infección neurológica es más frecuente durante el verano, con un pico de incidencia en el mes de agosto, coincidiendo con la época de máxima actividad del vector. A diferencia de las infecciones producidas por los enterovirus, las producidas por los *Phlebovirus* son más frecuentes en adultos jóvenes que en niños. Clínicamente la infección se caracteriza por cursar con fiebre alta, cefalea, vómitos, por tener carácter benigno y resolverse de manera espontánea, a corto o medio plazo, sin secuelas neurológicas permanentes.¹⁵⁵ Ocasionalmente puede provocar meningoencefalitis o encefalitis sin meningitis, en algunos casos de curso grave y con secuelas.¹⁵⁹ Rara vez se ha asociado a cuadros no neurológicos como exantema o síndromes pseudogripales.¹⁶⁰ Los principales brotes de infección por VTOS se han producido entre población susceptible procedente de países en los que no circula el VTOS que llega a un área endémica. El PI de la enfermedad puede ser prolongado. Por otra parte, se suelen encontrar Ac IgG e IgM anti-TOSV en el comienzo de los síntomas.¹⁶¹ La elevada tasa de infección de viajeros procedentes de zonas no endémicas y la caída en la incidencia de la infección paralela al incremento en la edad de la población residente en zonas de circulación vírica, sugieren una inmunidad duradera. Aunque se ha constatado que el VTOS puede infectar a diferentes mamíferos, no se ha podido precisar la existencia de ningún reservorio animal en su ciclo de vida. Solo puntualmente se ha detectado su presencia en algunos mamíferos como murciélagos o cabras, pero no en la medida necesaria para establecer datos concluyentes que los implique como reservorios en el ciclo natural del virus. Se ha podido demostrar la transmisión transovárica del virus en colonias de flebotomos, lo que junto a la transmisión sexual podría jugar un papel en el ciclo de amplificación del virus y su supervivencia durante los meses en que no circula el vector.¹⁶²

En España se aisló por primera vez en un paciente con infección del SNC en 1988; posteriormente se han descrito casos en el resto de la Península Ibérica, excepto la zona cantábrica. Estudios de prevalencia sugieren también la circulación del VTOS por todas las regiones en las que se ha descrito la leishmaniosis, con tasas más altas en el área mediterránea. Así, se han detectado tasas en la población general de hasta el 24,9% en Granada, frente al 7,2% en Madrid.^{153,156} La prevalencia aumenta de forma significativa con la edad de la población, alcanzando el 60% en mayores de 65 años. La elevada prevalencia de Ac entre la población de lugares donde se ha aislado el VTOS junto con la baja incidencia de enfermedad apuntan hacia la posibilidad de frecuentes infecciones asintomáticas o paucisintomáticas.

3.10.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

El VTOS antigénicamente está muy relacionado con el virus Nápoles, con el que existe un alto grado de reactividad cruzada en determinadas pruebas como son la reacción de fijación del complemento e IF. No obstante, ambos virus, además de presentar diferencias biológicas, presentan diferencias inmunológicas mediante el test de neutralización de reducción de placas.¹⁰⁶ Aunque en la fase aguda de la infección la serología (ELISA) podría ser útil, la PCR es el método de elección¹⁶³⁻¹⁶⁶, si bien la integridad del ARN es crucial para un diagnóstico certero.

3.10.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

Hasta la fecha, no hay medicamentos aprobados ni vacunas para el tratamiento y la prevención de infecciones por el VTOS, respectivamente. Las medidas personales preventivas consisten en repelentes y mosquiteros impregnados con insecticida para evitar las picaduras principalmente en los meses más cálidos del año cuando existe mayor transmisión.

3.11. Virus Chikunguña

El nombre Chikunguña proviene de una palabra Makonde, lengua que se habla al Sureste de Tanzania y Norte de Mozambique. Significa 'doblarse por el dolor', 'estar retorcido' o 'caminar encorvado', expresión adecuada por los fuertes dolores articulares que produce. En esta región se describió por primera vez el virus, durante un brote ocurrido en 1952.⁹³

3.11.1. Características clínico-microbiológicas y epidemiología.

El virus Chikunguña (VCHIK) pertenece a la familia *Togaviridae* y al género *Alfavirus*¹⁶⁷, es envuelto, icosaédrico, con ARN de cadena única y polaridad positiva; existen 3 linajes: África Occidental, Asiático y Central-Este-Sur de África (CESA), con un posible cuarto linaje indio derivado del linaje CESA. Una mutación en una proteína de envuelta en el linaje CESA facilita su transmisión por *Aedes albopictus*.⁹⁵ *Aedes aegypti* es el principal vector aunque *Aedes hensilli* ha sido responsable de epidemias.¹⁶⁸ En la embarazada el riesgo más alto de transmisión se produce en una madre virémica durante el momento del parto; en cambio, no hay evidencia de transmisión a través de la leche materna.¹⁶⁹ El VCHIK se identificó en los cincuenta en Tanzania, con casos recortados en África y Sureste Asiático. Es en 2004 cuando

comienza un brote en Kenia, que se extiende secuencialmente por el Índico, la India y Europa, detectándose el linaje CESA; posteriormente se detecta el linaje Asiático en el Pacífico y se introduce y extiende desde 2013 este linaje en las Américas. Los brotes epidémicos más importantes de la historia de esta enfermedad se han descrito en la isla de La Reunión, en otras islas del océano Índico y, más recientemente, en la India y Sri Lanka. Asimismo se han comunicado casos importados en Europa de viajeros que habían visitado zonas epidémicas y un brote reciente en Italia, el primero en una zona no tropical y relacionado con la expansión de *A. albopictus*. En 2014 se introdujo el linaje CESA en América, aunque por ahora solo en Brasil. Durante estos últimos años ha habido brotes autóctonos en el norte de Italia, en el sur de Francia y en Florida. La población de riesgo es semejante a la del dengue, debido a que comparten el mismo vector. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre alta, de aparición súbita, exantema maculopapular que palidece a la digitopresión y poliartralgias, que pueden llegar a ser muy invalidantes y prolongadas (más de 3 meses). Aunque suele incluirse en el grupo de las fiebres hemorrágicas, las complicaciones hemorrágicas son muy infrecuentes. La infección proporciona inmunidad adaptativa. Es una infección de escasa mortalidad pero alta morbilidad.^{167,170}

3.11.2. ¿Cuál es el método diagnóstico más óptimo?

La infección por este virus se confirma mediante pruebas serológicas (IgM, seroconversión) de laboratorio. Sin embargo, para la identificación inmunológica del VCHIK hay que tener en cuenta la reactividad cruzada con otros miembros del serogrupo al que pertenece, fundamentalmente con el virus O'Nyong nyong, que produce también un cuadro clínico similar y con el que comparte la distribución geográfica en África y el vector de transmisión. La detección del VCHIK es posible mediante RT-PCR complementando al diagnóstico serológico pero ya que durante la fase aguda de la enfermedad este virus produce viremias de alto título, debe extremarse el cuidado en su manejo para evitar contaminaciones.¹⁰⁶

3.11.3. ¿Existe prevención y/o tratamiento?

No se dispone de vacuna; algunas están en fases tempranas de los ensayos clínicos: vacunas de virus atenuados que usan la cepa que produjo la epidemia en La Reunión, vacunas quiméricas con el sarampión, la encefalitis de Venezuela, la encefalitis equina oriental o el VSV.¹⁶⁹ El tratamiento es sintomático y de soporte. Las artralgias del VCHIK se pueden manejar con paracetamol, AINE (siempre que hayamos descartado dengue) o metamizol, y si la afectación es difusa y prolongada

pueden utilizarse corticoides, metotrexato y tratamientos biológicos. La cloroquina no ha demostrado eficacia. El faviparivir ha protegido a roedores de laboratorio frente al VCHIK, y la ribavirina, el ácido micofenólico, el interferón, la suramina, el uso de Ac monoclonales y los sueros hiperinmunes se han planteado como posibilidades terapéuticas.^{167,169}

3.12. Otras patologías relacionadas con el viajero

3.12.1. Eosinofilia importada

Se considera eosinofilia importada el aumento de los leucocitos eosinófilos en sangre periférica $\geq 500/\mu\text{l}$ (o $\geq 5\%$ del total de leucocitos) cuya causa fue adquirida en otro país distinto al que se detecta o se diagnostica.¹⁷¹ Esta patología suele hacer referencia a viajeros intercontinentales con estancias iguales o inferiores a 3 semanas.¹⁷² La prevalencia oscila sobre el 8-10% de los viajeros¹⁷³ y a diferencia de la población general de los países desarrollados, las parasitosis (y especialmente las helmintosis) constituyen la principal etiología de la eosinofilia importada.¹⁷² No obstante, en viajeros no toda eosinofilia es debida a una parasitosis subyacente. En viajeros, el valor predictivo positivo de la eosinofilia como marcador de parasitosis es bajo (14-20%)^{174,175} y la rentabilidad diagnóstica de su estudio etiológico suele ser inferior al 50%.¹⁷⁴ Adicionalmente, su ausencia tampoco permite descartarla, debido a la existencia de un elevado número de falsos negativos: en muchas helmintosis la eosinofilia es intermitente, y los métodos de diagnóstico parasitológico poseen importantes limitaciones de S y E. Requiere una aproximación estructurada basada en áreas geográficas, riesgos de exposición ambientales y conductuales, y síntomas asociados. Las etiologías más frecuentes son los geohelmintos (*Ascaris* spp., *Trichuris trichiura* y uncinarias: *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), *Strongyloides stercoralis* y *Schistosoma* spp. (Figura 5), destacando *Schistosoma haematobium*. En viajeros procedentes de África subsahariana prevalecen las filariosis, especialmente la loasis.^{175,176-178} Dado el amplio espectro etiológico de la eosinofilia importada, su evaluación supone un gran reto diagnóstico para el clínico y el microbiólogo; puede resultar difícil y desalentador si se pretende descartar todas las etiologías posibles. Por ello, debe realizarse de forma estructurada e individualizada, basada en áreas geográficas y en los grados de exposición o de riesgo de cada paciente concreto, para optimizar el esfuerzo diagnóstico y minimizar procedimientos innecesarios.^{176,179}

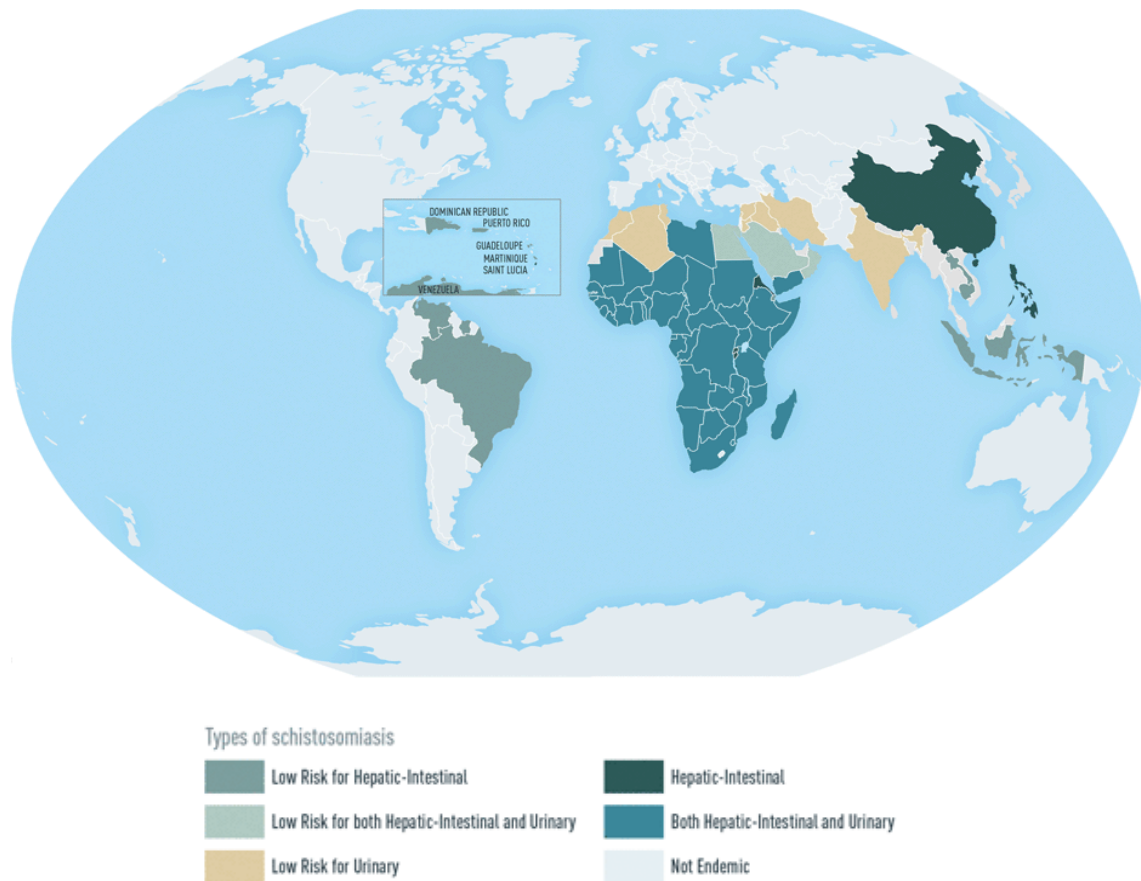


Figura 5. Distribución mundial de *Schistosoma* spp.

Fuente: www.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/schistosomiasis.

En la realización de la historia clínica exhaustiva y estructurada debe recogerse claramente y específicamente dos aspectos fundamentales:

1. *Áreas geográficas y fechas.* La Tabla 3 muestra que la distribución geográfica de las parasitosis es muy heterogénea (cosmopolitas o de distribución universal; endémicas de áreas tropicales y/o subtropicales, y restringidas a determinados enclaves geográficos). La recogida de la fecha es de especial relevancia para correlacionar el momento de detección de la eosinofilia y/o aparición de síntomas con los periodos pre-patentes y de incubación. La mayoría de las helmintosis intestinales tienen una esperanza de vida limitada lejos de las condiciones ambientales propicias, disminuyendo rápida y espontáneamente el inóculo parasitario en los 6-12 meses siguientes tras abandonar áreas endémicas. No obstante, existen 3 especies de helmintos (*S. stercoraris*, *Capillaria philippinensis* e *Hymenolepis nana*) cuyas formas infectivas pueden desarrollarse directamente en el interior del intestino del huésped, originando ciclos de autoinfestación endógena con altas cargas parasitarias y

supervivencia prolongada mediante mecanismos específicos de evasión de la respuesta inmune y originar enfermedad grave en el huésped años después de haber abandonado el área endémica de adquisición. A modo de ejemplo, las macrofilarias de *Onchocerca volvulus* pueden vivir 10-15 años; las formas adultas de *Schistosoma* spp. 20-30 años, y las de *S. stercolaris*, más de 50 años.¹⁸⁰

2. *Exposiciones de riesgo ambientales y conductuales.* Esta información puede ser de gran ayuda diagnóstica pues nos pueden dirigir de forma más específica en el análisis etiológico: el baño o contacto con aguas dulces contaminadas nos orienta hacia infección por *Schistosoma* spp. mientras que la ingesta de carne o pescado crudo o insuficientemente cocinado hacia *Trichinella* spp., *Taenia* spp., o *Anisakis* spp., *Gnathostoma* spp., respectivamente. La ingestión de alimentos exóticos como ranas o serpientes puede derivar en una infección por *Gnathostoma* spp., *Spirometra* spp. o *Angiostrongylus cantonensis*.

En el caso de diferentes actividades recreativas, la penetración percutánea alcanza gran relevancia ya que andar descalzo sobre arena puede facilitar la infección por *Ancylostoma* spp. y sobre suelo fangoso además de la posibilidad de infección por uncinarias, por *S. stercolaris* (Tabla 4).¹⁷² Respecto al diagnóstico microbiológico, en función del intervalo de tiempo que transcurre entre el momento de la infección y la aparición de sintomatología se realizará el estudio parasitológico directo o microscópico (huevos, quistes o larvas en heces, sangre u otras muestras clínicas) o bien indirecto (detección de Ac específicos mediante pruebas serológicas). En concreto, algunos autores recomiendan, en viajeros con eosinofilia asintomática, posponer la realización de pruebas directas hasta 1-3 meses tras la exposición, y en los sintomáticos, repetirlas si las pruebas iniciales fuesen negativas.¹⁸¹ Ante eosinofilias muy intensas (>5.000-10.000/ μ l) es recomendable solicitar una valoración hematológica del frotis de sangre periférica.¹⁸² En algunos parásitos en concreto se requieren condiciones específicas para obtener un diagnóstico lo más certero posible; por ejemplo para *S. haematobium* se debe analizar una muestra de orina terminal obtenida entre las 10:00 y las 14:00 y si es posible tras realizar ejercicio físico para aumentar la eliminación de los huevos.

Tabla 3. Distribución geográfica de las principales etiologías de la eosinofilia importada. Adaptación.¹⁷²

	Transmisión	Europa	África del Norte	África subsahariana	Latinoamérica y Caribe	Asia	Pacífico
Nematodos intestinales							
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Oral						
<i>Trichuris trichiura</i>	Oral						
Oxiuros (<i>E. vermicularis</i>)	Oral						
Uncinarias (<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>)	Percutánea						
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Percutánea	Mediterráneo					
<i>Capillaria</i> spp.	Oral						
<i>Anisakis</i> spp.	Oral						
Schistosoma spp							
<i>S. haematobium</i>	Percutánea					Oriente Medio	
<i>S. mansoni</i>	Percutánea				Brasil, Venezuela, Caribe		
<i>S. intercalatum</i>	Percutánea			Focos aislados (África occidental)			
<i>S. japonicum</i>	Percutánea					China, Filipinas, Indonesia	
<i>S. mekongi</i>	Percutánea					Laos, Camboya	

Tabla 4. Eosinofilia importada: exposiciones ambientales y conductas de riesgo.

Adaptación.¹⁷²

Exposiciones y conductas	Etiologías asociadas
Ingestión	
Agua, manos y verduras/frutas contaminadas	<i>Ascaris</i> spp., <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Toxocara</i> spp., <i>Taenia</i> spp., <i>Hymenolepis nana</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>Sarcocystis</i> spp., <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Capillaria hepatica</i> , <i>Spirometra</i> spp.
Plantas acuáticas (berros salvajes, hojas de khat)	<i>Fasciola hepatica</i>
Carne cruda o poco cocinada	<i>Taenia saginata</i> (vaca), <i>Taenia solium</i> /cisticercosis (cerdo), <i>Trichina</i> spp. (cerdo, jabalí, cocodrilo, tortuga, morsa...), <i>Toxocara</i> spp. (hígado), <i>Sarcocystis</i> spp. (vaca, cerdo)
Pescado crudo o poco cocinado (agua salada)	<i>Anisakis</i> spp., <i>Pseudodoterranova</i> spp., <i>Gnathostoma</i> spp., <i>Diphyllobotrium latum</i> (salmón del Pacífico)
Pescado crudo o poco cocinado (agua dulce)	<i>Gnathostoma</i> spp., <i>Capillaria philippinensis</i> , <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Spirometra</i> spp., <i>Diphyllobotrium latum</i>
Caracoles crudos o poco cocinados	<i>Angiostrongylus</i> spp.
Crustáceos de agua dulce	<i>Paragonimus</i> spp.
Crustáceos microscópicos de agua dulce	<i>Dracunculus medinensis</i> , <i>Spirometra</i> spp.
Ranas o serpientes	<i>Gnathostoma</i> spp., <i>Spirometra</i> spp., <i>Angiostrongylus cantonensis</i>
Penetración percutánea	
Suelo fangoso	<i>Strongyloides stercoralis</i> , uncinarias
Andar descalzo sobre arena	<i>Ancylostoma caninum</i> , <i>Ancylostoma brasiliensis</i> (LCM)
Baño o contacto con agua dulce	<i>Schistosoma</i> spp.
Picadura de insecto	
Mosquitos	Filariosis linfáticas
Simúlidos (mosca negra)	<i>Onchocerca volvulus</i>
Tábanos (mosca del mango)	<i>Loa-loa</i>
Culicoides (mosquitos)	<i>Mansonella</i> spp.
Simúlidos y mosquitos	<i>Dirofilaria</i> spp.
Moscas	Miasis (<i>Dermatobia hominis</i> , Latinoamérica)
Larvas en camisa secada al aire libre	Miasis (<i>Cordylobia antropophaga</i> , África)
Contacto periocular con piel de rana	<i>Spirometra</i> spp.

3.12.2. Melioidosis

Burkholderia pseudomallei, agente responsable de la melioidosis, es un bacilo Gram negativo aerobio de crecimiento intracelular facultativo no fermentadores de origen ambiental. Esta bacteria se encuentra en el suelo y el agua, ampliamente distribuidas en países tropicales y subtropicales. La melioidosis es endémica en el Sureste Asiático, Papua Nueva Guinea, gran parte del subcontinente indio y se considera altamente endémica en el noreste de Tailandia y el norte de Australia. Se han informado casos esporádicos entre viajeros a Colombia, Costa Rica, México,... En el noroeste de Brasil se han comunicado varios grupos con melioidosis.¹⁸³ La verdadera extensión de la distribución de estas bacterias permanece desconocida y está considerada infraestimada o poco reconocida en muchas áreas tropicales y subtropicales.

La transmisión ocurre por inoculación subcutánea, ingestión o inhalación. El riesgo es más alto para viajeros de aventuras; las infecciones se han comunicado en personas que han pasado menos tiempo de una semana en un área endémica. Los casos, especialmente presentados como neumonías, están frecuentemente asociados con períodos de alta precipitación. El diagnóstico mediante PCR múltiple es una eficiente alternativa aunque el cultivo a partir de sangre, esputo, pus, orina es diagnóstico. El ensayo de hemaglutinación indirecta es una prueba serológica ampliamente utilizada pero no se considera confirmatoria. La identificación es con frecuencia difícil, ya que su identificación mediante pruebas fenotípicas o incluso con la secuenciación del gen ADNr 16S pueden no ofrecer una adecuada discriminación a partir de otras especies relacionadas del complejo *Burkholderia cepacia*. Las técnicas basadas en espectrometría de masas (MALDI-TOF) están siendo una herramienta muy útil en su rápida identificación. En definitiva, se debe considerar la posibilidad de melioidosis en viajeros procedentes de áreas endémicas.

4. Conclusiones

1. La degradación del medio ambiente, los flujos migratorios, las aglomeraciones poblacionales en áreas urbanas, las rutas comerciales de los actuales países emergentes y la modernización de los métodos de transporte, han conllevado el aumento del área de distribución de los vectores transmisores, derribando las fronteras para las patologías infecciosas. Algunas enfermedades, como la de Chagas, se están detectando en regiones clásicamente consideradas como no endémicas. Esto, sumado a la falta de inmunidad previa de las poblaciones, significa un riesgo de diseminación de la enfermedad. Por otro lado, el descenso en las tasas de vacunación en los países con recursos y las dificultades socioeconómicas en extensos territorios hacen que enfermedades que se encontraban en vías de erradicación hayan reemergido.
2. El viajero está expuesto, en mayor o menor medida, a microorganismos infecciosos. Es importante la formación de los equipos sanitarios para evitar retrasar el diagnóstico y agilizar la implantación de las medidas de control tanto individuales como para la Salud Pública. En este sentido ha contribuido de forma excepcional la utilización de técnicas de biología molecular como la PCR múltiple y las nuevas técnicas de secuenciación masiva.
3. Establecer un diagnóstico diferencial es primordial, especialmente ante un viajero con síndrome febril. En el caso de dengue y malaria, aún teniendo vectores diferentes, la sintomatología es similar. El desarrollo de vacunas eficaces para ambas patologías es escaso y en el caso concreto del dengue a pesar de la prevalencia global, la disponibilidad de una vacuna está limitada en la mayoría de los países en áreas endémicas. Es más, la fiebre por el dengue típicamente recuerda a malaria y de hecho en países endémicos la mayoría de casos del dengue son tratados como presunta malaria. No se debe perder de vista las posibles coinfecciones, así como considerar a patógenos poco frecuentes teniendo como base algoritmos diagnósticos eficientes.
4. Gran parte de la educación y prevención sanitaria también recae en los propios viajeros, que por diversos motivos se mueven, cada vez con mayor frecuencia, entre las diferentes regiones del planeta y que deben ser asesorados con

tiempo suficiente de antelación al viaje por las instituciones sanitarias correspondientes.

5. Dentro de las medidas de prevención más importantes se encuentra el control de vectores ya que por ejemplo en el caso de *Aedes aegypti* mantiene una estrecha convivencia con el ser humano y es el principal vector de 3 importantes virus causantes de enfermedades en el viajero: dengue, chikungunya y zika; arbovirosis que están representando un gran reto para la Salud Pública. Además, la mayor adaptación de los vectores es una realidad muy cercana; los hábitos de *Aedes albopictus* (mosquito tigre) son más amplios y dispersos e hiberna como huevo lo que favorece su extensión en muchas partes del mundo. Los avances de las vacunas recombinantes, gracias a la ingeniería genética, son prometedores.

6. Para abordar de forma eficiente la prevención, control, diagnóstico y tratamiento de los agentes infecciosos conocidos, y la detección y respuesta frente a los nuevos, es necesario el trabajo colaborativo, coordinado y multidisciplinar, enfocado a la interrelación entre salud humana, animal y ambiental (ONE World, ONE Medicine, ONE Health).

5. Epílogo

El incremento de los viajes en velocidad y frecuencia de las personas así como del comercio internacional ha sido identificado como uno de los seis principales factores que contribuyen al desarrollo y diseminación de los microorganismos patógenos (re)emergentes. Los otros cinco son: el aumento demográfico mundial (de apenas 1.000 millones que había en 1800, hemos pasado a 7.500 millones de habitantes en junio del 2016), el progreso industrial y tecnológico, la adaptación de los microorganismos (el calentamiento global progresivo de la Tierra favorece la longevidad de los mosquitos y con ello, el número de picaduras infectantes), el uso abusivo de las tierras de cultivo y otros recursos naturales y el deterioro de las infraestructuras de Salud Pública (existe una desigualdad considerable en la oferta de atención sanitaria entre los distintos países). Respecto a este último punto estamos siendo testigos de la lamentable crisis económica, social y política que está ocurriendo en Venezuela y como consecuencia de la misma se han disparado varias enfermedades como malaria (certificado de la OMS de erradicación en 1961), dengue o enfermedad de Chagas. En mi opinión, añadiría a todo esto que debe ser efectiva la vigilancia de la posible transmisión y posterior diseminación de agentes infecciosos a los humanos a través de dispositivos electrónicos, embalaje de envíos internacionales,....

En la actualidad existe la posibilidad de alcanzar cualquier punto del planeta en un viaje de menos de 36 horas, un tiempo inferior al periodo de incubación de la mayoría de las enfermedades infecciosas que afectan a los viajeros. Esta circunstancia permite entrar en contacto con todo tipo de microorganismos, infectarse o ser portador y no desarrollar sintomatología hasta el regreso, lo que proporciona una magnífica oportunidad a todo tipo de gérmenes para su difusión mundial. De forma paralela al aumento progresivo del tránsito de viajeros gracias en parte a la posibilidad de viajes más asequibles, transcurre el de mercancías por diferentes vías y mayor rapidez favoreciendo todo ello el desplazamiento de patógenos; el mosquito *Aedes* spp. se introdujo en 2004 y ahora habita en 17 países europeos.

La tendencia cada vez más frecuente a viajar por placer, el deseo o necesidad constante de realizar viajes (*wanderlust*), llevar a cabo estos viajes de diferentes formas centrando la atención en actividades recreativas de "riesgo infeccioso", la

búsqueda de lugares recónditos por la inspiración de los “*influencers*” viajeros,... hace inevitable el desarrollo de enfermedades infecciosas por diferentes microbios durante el anhelado turismo. Estos mismos patógenos pueden ser transportados por material inerte tan cercano a nosotros como los dispositivos electrónicos. La expansión geográfica no se detiene, no existen fronteras ni para el ser humano, ni para los microorganismos. No viajas solo/a, los microbios te acompañan. Por todo ello, propongo actualizar el concepto de “Enfermedades del viajero” y acuñar el término “Microbioturismo” a la fotografía más actual y real de las enfermedades del viajero, en las que los protagonistas en el turismo no somos solo exclusivamente nosotros/as.

HE DICHO

6. Referencias bibliográficas

Introducción

1. Bash PF. Textbook of International Health. 2nd Edition. London: Churchill; 1992.
2. Attali J. Diccionario del siglo XXI. Madrid: Paidós; 1999.
3. Organización Mundial del Turismo (WTO). [Consultado 22 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www2.unwto.org>
4. Krause, R. The origin of plagues: old and new. Science 1992; 257(5073):1073-8.
5. McNeil W. Plagues and peoples. New York: Ancor Press/Doubleday; 1976.
6. Naranjo, P. Epidemic hecatomb in the New World. Allergy Proc 1992; 13(5):237-41.
7. Curtin P. Disease exchange across the tropical Atlantic. Pubb Stn Zoo Napoli II 1993; 15(3):329-56.
8. Sessa P, Palagiano C, Scifoni M, et al. The major epidemic infections: a gift from Old World to the New? Panminerva Med 1999; 41(1):78-84.
9. Davidson B. La historia de África. Barcelona: Ediciones Folio S.A.; 1992.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States. Atlanta: Department of Health and Human Services; 1994.
11. Centro Nacional de Epidemiología, Día Mundial de la Salud, 7 de abril de 1997. Enfermedades Infecciosas Emergentes: Alerta Mundial, Respuesta Mundial. Bol Epidemiol Sem 1997; 4(29-34):283-5.
12. Freedman D, Kozarsky P, Weld L, et al. GeoSentinel: The Global Emerging Infections Sentinel Network of The International Society of Travel Medicine. J Travel Med 1999; 6:94-8.
13. Centro Nacional de Microbiología (CNM). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). [Consultado 12 de marzo de 2019]. Disponible en: www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/FD-servicios-cientifico-tecnico/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/2017_06_20_protocolo_vigilancia_FHCC.pdf.
14. Organización Mundial de la Salud (WHO). www.who.int/iht/IHR_2005_es.pdf.

Paludismo (malaria)

15. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.who.int/malaria/travellers/es
16. Rojo-Marcos G, Cuadros-Gonzalez J. Malaria y protozoos intestinales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016;34(3):191-204.
17. Ramírez-Olivencia G, Rubio JM, Rivas P, et al. Imported submicroscopic malaria in Madrid. Malar J. 2012;11:324.
18. Hwang J, Cullen KA, Kachur SP, et al. Severe morbidity and mortality risk from malaria in the United States, 1985-2011. Open Forum Infect Dis. 2014 Jun 30;1(1).
19. Käser AK, Arguin PM, Chiodini PL, et al. Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. Travel Med Infect Dis. 2015;13:300-10.
20. Mouala C, Guiguet M, Houzé S, et al., Group FACCE. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. AIDS. 2009;23:1997-2004.
21. Ta TT, Salas A, Ali-Tammam M, et al. First case of detection of *Plasmodium knowlesi* in Spain by Real Time PCR in a traveller from Southeast Asia. Malar J. 2010;9:219.
22. Müller M, Schlagenhauf P. *Plasmodium knowlesi* in travellers, update 2014. Int J Infect Dis 2014;22:55-64.

23. Mueller I, Widmer S, Michel D, et al. High sensitivity detection of *Plasmodium* species reveals positive correlations between infections of different species, shifts in age distribution and reduced local variation in Papua New Guinea. *Malar J.* 2009;8:41.
24. Albers L. Gamers join real-life fight against malaria and tuberculosis. *The Lancet Infect Dis.* 2016;16(4):418.
25. Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: An observational study. *BMJ.* 2012;344:e2116.
26. Visser BJ, Wieten RW, Kroon D, et al. Efficacy and safety of artemisinin combination therapy (ACT) for non-falciparum malaria: A systematic review. *Malar J.* 2014;13:463.
27. Grigg MJ, William T, Menon J, et al. Artesunate-mefloquine versus chloroquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia (ACT KNOW): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Nov 18. pii: S1473-3099(15)00415-6.
28. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2015 Third edition [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/
29. WHO. Global Malaria Programme. Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy. Status report. 2018. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisin-resistance-august2018/en/
30. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom, 2018. London: Public Health England; January 2019.
31. Microbioturismo. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.microbioturismo.com/noticias/>
32. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.who.int/malaria/areas/es/
33. Valéa I, Adjei S, Usuf E, et al. Immune response to the hepatitis B antigen in the RTS,S/AS01 malaria vaccine, and co-administration with pneumococcal conjugate and rotavirus vaccines in African children: A randomized controlled trial. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2018;14(6):1489-1500.
34. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, et al. Single-Dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med* 2019;380(3):215-228.

Enfermedad de Chagas

35. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease
36. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(2):132-138.
37. Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33-43.
38. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic country: Epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:706-12.
39. Pinto A, Pett S, Jackson Y. Identifying Chagas disease in Australia: An emerging challenge for general practitioners. *Aust Fam Physician.* 2014;43:440-2.
40. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 2010;115:14-21.
41. Schofield C, Grijalva M, Diotaiuti L. Distribución de los vectores de la enfermedad de Chagas en países «no endémicos»: la posibilidad de transmisión vectorial fuera de América Latina. *Enf Emerg.* 2009;11:20-7.
42. Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, et al. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1347-56.

43. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis.* 2010;201:1308–15.
44. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol.* 2011;75:19–47.
45. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, et al. Accurate realtime PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e419.
46. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:1295–306.
47. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e931.
48. Brasil PEAA, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, et al. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: Systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:337.
49. Chappuis F, Mauris A, Holst M, et al. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2948–52.
50. Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, et al. Health policies to control Chagas disease transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3245.
51. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop.* 2010;115:55–68.
52. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, et al. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121:22–33.
53. Otero S, Sulleiro E, Molina I, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in non-endemic areas: Evaluation of a screening program in a tertiary care hospital in Barcelona, Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87:832–6.
54. Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ, et al. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis.* 2013;56:496–502.

Diarrea del viajero

55. DuPont H, Eicsson C, Steffen R. Historical perspective of travelers' diarrhea. En: *Traveler's Diarrhea.* 2nd edition Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2008.
56. Sanford CA, Fung C. Illness in the returned international traveler. *Med Clin North Am.* 2016;100:393–409.
57. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006;354:119–30.
58. Cook GC. Influence of diarrhoeal disease on military and naval campaigns. *J R Soc Med.* 2001;94:95–7.
59. Tillett E, Loosemore M. Setting standards for the prevention and management of travellers' diarrhoea in elite athletes: An audit of one team during the Youth Commonwealth Games in India. *Br J Sports Med.* 2009;43:1045–8.
60. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, et al. Persistent high risk of diarrhea among foreigners in Nepal during the first 2 years of residence. *Clin Infect Dis.* 1999;29:613–6.
61. Hoge CW, Shlim DR, Echeverria P, et al. Epidemiology of diarrhea among expatriate residents living in a highly endemic environment. *JAMA.* 1996;275:533–8.
62. Shlim DR. Looking for evidence that personal hygiene precautions prevent traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 8:S531–5.
63. Vila J, Oliveira I, Zboromyrska Y, Gascona J. Diarrea del viajero. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(9):579–584.

64. Keusch GT, Bennish ML. Shigellosis. En: Evans AS, Brachman P, editores. Bacterial infections of humans: . 3.a ed. New York: Plenum; 1998.
65. Zboromyrska Y, Hurtado JC, Salvador P, et al. Aetiology of traveller's diarrhoea: Evaluation of a multiplex PCR tool to detect different enteropathogens. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O753-9.
66. Vila J, Ruiz J, Gallardo F, et al. *Aeromonas* spp. and traveler's diarrhea: Clinical features and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis. 2003;9:552-5.
67. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: Systematic review from 1973 to the present. Am J Trop Med Hyg. 2009;80:609-14.
68. Chacin-Bonilla L. Epidemiology of *Cyclospora cayentanensis*: A review focusing in endemic areas. Acta Trop. 2010;115:181-93.
69. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea. Clin Infect Dis. 2005;41 Suppl 8:S536-40.
70. Fletcher SM, Maharaj SR, James K. Description of the food safety system in hotels and how it compares with HACCP standards. J Travel Med. 2009;16:35-41.
71. Steffen R, Tornieporth N, Clemens SA, et al. Epidemiology of travelers' diarrhea: Details of a global survey. J Travel Med. 2004;11:231-7.
72. Huang DB, Sanchez AP, Triana E, et al. United States male students who heavily consume alcohol in Mexico are at greater risk of travelers' diarrhea than their female counterparts. J Travel Med. 2004;11:143-5.
73. Zboromyrska Y, Vila J. Advanced PCR-based molecular diagnosis of gastrointestinal infections: Challenges and opportunities. Expert Rev Mol Diagn. 2016:1-10 [Epub ahead of print].
74. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. J Clin Microbiol. 2014;52:3667-73.
75. Spina A, Kerr KG, Cormican M, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. Clin Microbiol Infect. 2015;21:719-28.
76. De la Cabada Bauche J, Dupont HL. New developments in traveler's diarrhea. Gastroenterol Hepatol. 2011;7:88-95.
77. Kantele A, Mero S, Kirveskari J, Laaveri T. Increased risk for ESBL-producing bacteria from co-administration of loperamide and antimicrobial drugs for travelers' diarrhea. Emerg Infect Dis. 2016;22:117-20.
78. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's diarrhea. Med Clin North Am. 2016;100:317-30.
79. Bae JM. Prophylactic efficacy of probiotics on travelers' diarrhea: an adaptive meta-analysis of randomized controlled trials Epidemiol Health. 2018; 40: e2018043.
80. Lundkvist J, Steffen R, Jonsson B. Cost-benefit of WC/rBS oral cholera vaccine for vaccination against ETEC-caused travelers' diarrhea. J Travel Med. 2009;16:28-34.
81. Hill DR, Ford L, Laloo DG. Oral cholera vaccines: Use in clinical practice. Lancet Infect Dis. 2006;6:361-73.
82. Nickonchuk T, Lindblad AJ, Kolber MR. Oral cholera vaccine for traveler's diarrhea prophylaxis. Can Fam Physician. 2014;60:451.
83. Hu Y, Ren J, Zhan M, et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Travel Med. 2012;19:352-6.
84. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. PLoS One. 2012;7:e34938.
85. Mandal, A., Sahi, P. Probiotics for Diarrhea in Children. J Med Research and Innovation, 2017 1(2), AV5-AV12.

Fiebre amarilla

86. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.who.int/features/qa/yellow-fever/es/.

87. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1:11-20.
88. Mutebi J, Wang H, Li L, Bryant J. and Barrett. Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa. *J Virol.* 2001; 75:6999-7008.
89. Nunes M, Palacios G, Nunes K, et al. Evaluation of two molecular methods for the detection of yellow fever virus genome. *J Virol Methods.* 2011; 174:29-34.
90. Domingo C, Patel P, Yillah J, et al. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:4054-4060.
91. Neilson A y Mayer C. Yellow fever: prevention in travellers. *Aust Fam Physician.* 2010; 39:570-573.
92. Jentes E, Pomeroy G, Gershman M. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11:622-632.

Dengue

93. Leal M. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid* 2017;54:137-157.
94. WHO. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Library Cataloguing in Publication (NLM classification: WC 528).
95. Del Angel RM, Reyes-del Valle J. Dengue vaccines: Strongly sought but not a reality just yet. *PLoS Pathog* 9(10):e1003551.
96. Arsuaga M, de la Calle-Prieto F, Negredo A, Vázquez A. Infecciones víricas emergentes y por virus hepatotropos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(8):508-515.
97. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/denguecontrol/es>.
98. CDC. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/denguemap>.
99. Ayukekbong JA, Oyero OG, Nnukwu SE, et al. Value of routine dengue diagnosis in endemic countries. *World J Virol.* 2017;6(1):9-16.
100. Kirkpatrick BD, et al. The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model. *Science Translational Medicine* 2016; 8: 330-335.

Encefalitis japonesa

101. Lincoln AF, Sivertson SE. Acute phase of Japanese B encephalitis; two hundred and one cases in American soldiers, Korea, 1950. *J Am Med Assoc.* 1952;150:268-73.
102. Igarashi A. Epidemiology and control of Japanese encephalitis. *World Health Stat Q* 1992;45(2-3):299-305.
103. Monath T. Japanese encephalitis; a plague of the orient. *N Engl J Med* 1988;319:641-3.
104. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>
105. Encefalitis japonesa. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: www.fundacionio.org/viajar/enfermedades/encefalitis%20japonesa.html.

Virus del Nilo Occidental

106. Negredo AI, de Ory Manchón F, Sánchez-Seco MP, et al. Diagnóstico microbiológico de arbovirosis y robovirosis emergentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:197-205.
107. Barzon L, Pacenti M, Ulbert S, Palù G. Latest developments and challenges in the diagnosis of human West Nile virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:327-42.
108. Ergunay K, Tkachev S, Kozlova I, et al. A review of methods for detecting tick-borne encephalitis virus infection in tick, animal, and human specimens. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016;16:4-12.

109. Kumar R, Tripathi P, Baranwal M, et al. Randomized, controlled trial of oral ribavirin for Japanese encephalitis in children in Uttar Pradesh, India. *Clin Infect Dis*. 2009;48:400–6.
110. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: Antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res*. 2003;58:73–9.

Virus Ébola

111. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa—clinical manifestations and management. *N Engl J Med*. 2014;371:2054–7.
112. Osterholm MT, Moore KA, Kelley NS, et al. Transmission of ebola viruses: What we know and what we do not know. *MBio*. 2015;6:e00137.
113. Christie A, Davies-Wayne GJ, Cordier-Lasalle T, et al. Possible sexual transmission of ebola virus — liberia, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:479–81.
114. Thorson A, Formenty P, Lofthouse C, Broutet N. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from re-covered Ebola survivors: evidence and recommendations. *BMJ Open*. 2016;6(1):e008859.
115. WHO. [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
116. McElroy AK, Akondy RS, Davis CW, et al. Human Ebola virus infection results in substantial immune activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:4719–24.
117. Nouvellet P, Garske T, Mills HL, et al. The role of rapid diagnostics in managing Ebola epidemics. *Nature*. 2015;528:S109–16.
118. Davey RT. PREVAILE II. A Randomized Controlled Trial of ZMapp™ in Acute Ebola Virus Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, Massachusetts, USA. February 22-25, 2016. Abstract 77LB.
119. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI Trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016;13:e1001967.
120. Ohimain EI. Recent advances in the development of vaccines for Ebola virus disease. *Virus Res*. 2016;211:174–85.
121. Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE). [Consultado 12 de marzo de 2019]. Disponible en: www.microbiologiaysalud.org

Virus Zika

122. Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. Vírus Zika: revisão para clínicos. *Acta Med Port*. 2015;28:760–5.
123. Pan American Health Organization (PAHO/WHO). Zika virus infection. [Consultado 12 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11585:zika-virus-infection&Itemid=41688&lang=en
124. Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil M, Álvarez-Manzanares J, et al. First case of imported Zika virus infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):243–6.
125. Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1887.
126. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, et al. Zika virus genome from the Americas. *Lancet (London England)*. 2016;387(10015):227–8.
127. Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46:460–4.

128. Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2348.
129. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa) – 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2681.
130. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible relation between Zika virus infection and microcephaly-Brazil 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:59–62.
131. Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:359–61.
132. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016.
133. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374:951–8.
134. Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. *Nature*. 2016;530(7588):13–4.
135. Besnard M, Lestere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surv: Bull Eur Maladies Transmissibles (Eur Commun Dis Bull)*. 2014;19.
136. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surv: Bull Eur Maladies Transmissibles (Eur Commun Dis Bull)*. 2014;19.
137. Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46:460–4.
138. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, et al. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:882–91.
139. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536–43.
140. Hancock WT, Marfel M, Bel M. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1960.
141. Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110:569–72.
142. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1232–9.
143. Korhonen EM, Huhtamo E, Smura T, et al. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surv: Bull Eur Maladies Transmissibles (Eur Commun Dis Bull)*. 2016;21.
144. Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, et al. Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *J Travel Med*. 2016;23.
145. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, et al. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:84–6.
146. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *New Engl J Med*. 2016;374(10):951-8.
147. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003864.
148. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature*. 2011;476:450–3.
149. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2016;79:1–3.
150. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory: Interim Guidance for Care of Obstetric Patients During a Zika Virus Outbreak. [Consultado 12 de marzo de 2019]. Disponible

en: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak>

Virus Toscana

151. Verani P, Nicoletti L and Ciufolini MG. Antigenic and biological characterization of Toscana virus, a new Phlebotomus fever group virus isolated in Italy. *Acta Virol.* 1984; 28:39-47.
152. Charrel R, Gallian P, Navarro-Mari JM, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1657-1663.
153. De Ory-Manchón F, Sanz-Moreno J, Aranguez-Ruiz E y Ramírez-Fernández R. Seroprevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la Comunidad de Madrid: años 1993-1994 y 1999-2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:187-189.
154. Navarro J, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, et al. Meningitis by Toscana virus in Spain: description of 17 cases. *Med Clin.* 2004; 27:420-422.
155. Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:1701-1707.
156. Echevarría J, de Ory F, Guisasola ME, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean región and the region of Madrid. *J Clin Virol.* 2003; 26:79-84.
157. Collao X, Palacios G, Sanbonmatsu-Gámez S, et al. Genetic diversity of Toscana virus. *Emerg Infect Dis.* 2009;15: 574-577.
158. Charrel R, Izri A, Temmam S, et al. Cocirculation of 2 genotypes of Toscana virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13:465-468.
159. Bartels S, de Boni L, Kretzschmar H and Heckmann JG. Lethal encephalitis caused by the Toscana virus in an elderly patient. *J Neurol.* 2012; 259:175-177.
160. Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Palop-Borrás B y Navarro-Marí JM. Unusual manifestation of Toscana virus infection, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:347-348.
161. Magurano F and Nicoletti L. Humoral response in Toscana virus acute neurologic disease investigated by viral-protein-specific immunoassays. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6:55-60.
162. Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, et al. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe. *Euro Surveill.* 2010; 11:19507.
163. Sánchez-Seco MP, Echevarría JM, Hernández L, et al. Detection and identification of Toscana and other phleboviruses by RT-nested-PCR assays with degenerated primers. *J Med Virol.* 2003; 71:140-149.
164. Pérez-Ruiz M, Collao X, Navarro-Marí JM, et al. Reverse transcription, real-time PCR assay for detection of Toscana virus. *J Clin Virol.* 2007; 39:276-281.
165. Weidmann M, Sanchez-Seco M, Sall A, et al. Rapid detection of important human pathogenic Phleboviruses. *J Clin Virol.* 2008; 41:138-142.
166. Cusi M and Savellini G. Diagnostic tools for Toscana virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9:799-805.

Virus Chikunguña

167. Hoz JM, Bayona B, Viloría S, et al. Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: Diagnostic and treatment challenges. *J Clin Virol.* 2015;69:27-9.
168. Higgs S, Vanlandingham D. Chikungunya virus and its mosquito vectors. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15:231-40.
169. Ahola T, Courderc T, Ng LF, et al. Therapeutics and vaccines against Chikungunya Virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15:250-7.

170. Javelle E, Ribera A, Degasne I, et al. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: A retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003603.

Eosinofilia importada

171. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of eosinophilic end-organ manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:403-11.

172. Cañas E, Praena-Segovia J, Ruiz-Pérez M, et al. Aproximación clínica a la eosinofilia importada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(10):661-684

173. Ustianowski A, Zumla A. Eosinophilia in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:781-9.

174. Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW. Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. *Clin Infect Dis*. 1993;17:353-9.

175. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, et al. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis*. 2002;34:407-11.

176. Whetham J, Day JN, Armstrong M, et al. Investigation of tropical eosinophilia: Assessing a strategy based on geographical area. *J Infect*. 2003;46:180-5.

177. Meltzer E, Percik R, Shatzkes J, et al. Eosinophilia among returning travelers: A practical approach. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:702-9.

178. Zamarrón P, Pérez-Ayala A, Pérez JA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in Spanish travelers. *J Travel Med*. 2010;17:303-9.

179. Whitty CJ, Mabey DC, Armstrong M, et al. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a nonendemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:531-4.

180. Keystone JS. Can one afford not to screen for parasites in high-risk immigrant populations? *Clin Infect Dis*. 2007;45:1316-8.

181. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: Epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1150-62.

182. Sims H, Erber WN. Investigation of an incidental finding of eosinophilia. *BMJ*. 2011;342:d2670.

Melioidosis

183. Dan M. Melioidosis in travelers: review of literatura. *J Travel Med*. 2015;22(6):410-4.

