



**Departamento de Ciencias Clínicas**

**Enfermedades infecciosas e inmigración  
irregular en Gran Canaria.  
Un estudio prospectivo**

**Autor:** Oscar Sanz Peláez

**Directores:** Otilia Évora Santana Rodríguez  
José Luis Pérez Arellano

Las Palmas de Gran Canaria

**2007**







*Anexo I*

**D/D<sup>a</sup> ..... SECRETARIO DEL  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS DE LA  
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

**CERTIFICA,**

Que el Consejo de Doctores del Departamento en su sesión de fecha ..... tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada “Enfermedades infecciosas e inmigración irregular en Gran Canaria. Un estudio prospectivo” presentada por el doctorando D. Oscar Sanz Peláez y dirigida por los doctores D<sup>a</sup>. Otilia Évora Santana Rodríguez y D. José Luis Pérez Arellano.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Art. 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en  
Las Palmas de Gran Canaria, a ....de.....de dos mil.....



# UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

*Departamento: Ciencias Clínicas*

Programa de Doctorado: Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

## Título de la Tesis

Enfermedades infecciosas e inmigración irregular en Gran Canaria. Un estudio prospectivo.

## Tesis Doctoral presentada por D Oscar Sanz Peláez

Dirigida por la Dra. D<sup>a</sup>. Otilia Évora Santana Rodríguez

Codirigida por el Dr. D José Luis Pérez Arellano

**El/la Director/a**

**El/la Codirector/a**

**El/la Doctorando/a**

Las Palmas de Gran Canaria, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_



## **Dedicatoria:**

**A mis padres, que me han dado todo y me han ayudado a conseguir aquello que no podían darme.**

**A mis hijas, el mayor regalo que la vida me ha dado.**

**A mi esposa, mi amiga y compañera, porque hace que mi vida sea plena.**



## **Agradecimientos:**

**Al personal del centro UDJAMA de Cruz Roja, por su colaboración inestimable, sin la que este proyecto no hubiese sido posible.**

**A Zenaida Cruz, enfermera de la UEIMT del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.**

**A Sonia Carballo, por su ayuda en la recolección de los datos.**

**A Cristina Carranza, siempre dispuesta a ayudar en lo que hiciera falta.**

**A Julio Varela, por su colaboración en la edición de esta tesis.**

**A la Dra. Alicia Conde, por su ayuda con el análisis estadístico.**

**A mis amigos, porque perdonaron mis ausencias y por fin, podremos celebrarlo.**

**A mis tutores, por su paciencia, comprensión, interés y dedicación.**

**A José Luís, por enseñarme a ser mejor médico.**

**Y finalmente, a todos los inmigrantes del centro UDJAMA, por mostrarme otra realidad.**

# ABREVIATURAS

- ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria
- AEEEX:** Anuario Estadístico de la Extranjería
- Aptt:** Tiempo de tromboplastina parcial activado
- ALT:** Actividad de alanina amino transferasa
- AST:** Actividad de aspartato amino transferasa
- ATS:** American Thoracic Society
- CDC:** Centers for Diseases Control and Prevention
- CPK:** Actividad de creatina quinasa
- EEUU:** Estados Unidos de Norteamérica
- GGT:** Actividad de gamma glutamil transpeptidasa
- Anti-Hbe:** Anticuerpos frente al antígeno “e” del virus B de la hepatitis
- HBeAg:** Antígeno “e” del virus B de la hepatitis
- HBsAg:** Antígeno de superficie del virus B de la hepatitis
- Anti-HBs:** Anticuerpos frente al antígeno “s” del virus B de la hepatitis
- Anti-HBc:** Anticuerpos totales frente al antígeno “core” del virus B de la hepatitis
- Anti-HBc IgM:** Anticuerpos IgM frente al antígeno “core” del virus B de la hepatitis
- IDSA:** Infectious Diseases Society of America
- IgG:** Inmunoglobulina G
- IgM:** Inmunoglobulina M
- IgA:** Inmunoglobulina A
- INE:** Instituto Nacional de Estadística
- IPs:** Inhibidores de la proteasa
- NNRTI:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ONG:** Organización no gubernamental
- Rx.:** Radiografía
- SIDA:** Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
- TBC:** Tuberculosis
- TP:** Tiempo de protrombina
- VCM:** Volumen corpuscular medio
- VHB:** Virus B de la hepatitis
- VHC:** Virus C de la hepatitis

**VHD:** Virus D de la hepatitis

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	19
<b>1.1. Inmigración en España</b> .....	20
1.1.1. Aspectos demográficos.....	23
1.1.2. Aspectos geográficos.....	26
1.1.3. Fases de relación sanitario-inmigrante.....	28
1.1.4. Escenarios de atención al inmigrante.....	29
<b>1.2. Problemas sanitarios no infecciosos en la población inmigrante</b> ....	30
1.2.1. Problemas sanitarios no médicos.....	31
1.2.2. Problemas sanitarios no infecciosos.....	33
1.2.2.1 Enfermedades de base genética.....	34
1.2.2.2 Malnutrición.....	35
1.2.2.3 Traumatismos y accidentes laborales.....	35
1.2.2.4 Neoplasias.....	36
1.2.2.5 Problemas psicológicos asociados a la inmigración.....	37
<b>1.3. Infecciones en la población inmigrante</b> .....	39
1.3.1. Infecciones comunes.....	39
1.3.2. Infecciones transmisibles.....	39
1.3.2.1. Complejo <i>M. tuberculosis</i> .....	39
1.3.2.1.1. Aspectos generales.....	39
1.3.2.1.2. Aspectos particulares en inmigrantes.....	48
1.3.2.2. Virus B de la hepatitis.....	59
1.3.1.2.1. Aspectos generales.....	59
1.3.1.2.2. Aspectos particulares en inmigrantes.....	73
1.3.2.3. Virus C de la hepatitis.....	78
1.3.2.3.1. Aspectos generales.....	78
1.3.2.3.2. Aspectos particulares en inmigrantes.....	86
1.3.2.4. Virus de la inmunodeficiencia humana.....	87
1.3.2.4.1. Aspectos generales.....	87
1.3.2.4.2. Aspectos particulares en inmigrantes.....	102
1.3.2.5. <i>Treponema pallidum</i> .....	108

1.3.2.5.1. Aspectos generales.....	108
1.3.2.5.2. Aspectos particulares en inmigrantes.....	109
1.3.3. Enfermedades infecciosas difícilmente transmisibles.....	110
1.3.3.1. Aspectos generales.....	110
1.3.3.1.1. Geohelmintosis.....	111
1.3.3.1.2. Filariosis.....	114
1.3.3.1.3. Esquistosomosis.....	117
1.3.3.1.4. Enfermedad de Chagas.....	119
1.3.3.1.5. Neurocisticercosis.....	121
1.3.3.2. Aspectos particulares en inmigrantes.....	122
<b>2. Objetivos del proyecto doctoral.....</b>	<b>124</b>
<b>3. Sujetos, material y métodos.....</b>	<b>125</b>
<b>3.1. Diseño del estudio.....</b>	<b>125</b>
<b>3.2. Población de estudio.....</b>	<b>125</b>
3.2.1. Población diana.....	125
3.2.2. Fuente de sujetos.....	125
3.2.3. Criterios de selección.....	126
3.2.3.1. Objetivo 1.....	126
3.2.3.2. Objetivo 2.....	126
3.2.4. Elección de la muestra.....	127
3.2.4.1. Objetivo 1.....	127
3.2.4.2. Objetivo 2.....	127
<b>3.3. Recogida de datos y Medios.....</b>	<b>128</b>
3.3.2. Lugar de recogida de datos.....	128
3.3.3. Protocolo de recogida de datos.....	129
3.3.3.1. Datos clínicos.....	129
3.3.3.2. Datos analíticos.....	131
3.3.3.3. Otras pruebas complementarias.....	133
3.3.4. Técnicas utilizadas.....	134
3.3.4.1. Datos analíticos.....	134
3.3.4.2. Serología.....	134
3.3.4.2.1. VHB-VHD.....	134
3.3.4.2.2. VHC.....	135
3.3.4.2.3. VIH.....	136

3.3.4.2.4. Sífilis.....	136
3.3.4.2.5. HTLV I / II.....	136
3.3.3.3 Estudio coproparasitario.....	136
3.3.3.4 Mantoux.....	137
<b>3.4. Análisis estadístico.....</b>	<b>137</b>
<b>3.5. Control de sesgos.....</b>	<b>138</b>
3.5.1. Sesgo de selección.....	138
3.5.2. Sesgo de clasificación.....	138
3.5.3. Sesgo de confusión.....	139
<b>4. Resultados.....</b>	<b>140</b>
<b>4.1. Aspectos generales.....</b>	<b>140</b>
<b>4.2. Determinación de los valores analíticos “normales” en población subsahariana.....</b>	<b>142</b>
<b>4.3. Prevalencia y características de las infecciones en población subsahariana recién llegada.....</b>	<b>147</b>
4.3.1. Aspectos generales.....	147
4.3.2. Datos de laboratorio.....	149
4.3.3. Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	152
4.3.4. Infección por virus B y D de la hepatitis.....	154
4.3.5. Infección por virus C de la hepatitis.....	160
4.3.6. Infección por VIH.....	160
4.3.7. Infección por HTLV I-II.....	162
4.3.8. Infección por <i>Treponema pallidum</i> .....	162
4.3.9. Parasitosis intestinales.....	162
4.3.10. Análisis multivariante.....	165
<b>5. Discusión.....</b>	<b>166</b>
<b>5.1. Determinación de los valores analíticos “normales” en población subsahariana.....</b>	<b>166</b>
<b>5.2. Prevalencia y características de las infecciones en población subsahariana recién llegada.....</b>	<b>169</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>175</b>

**7. Bibliografía**..... 176



# 1. Introducción

Aunque no existe una definición unánimemente aceptada de “inmigración” la mayor parte de autores consideran que este término indica la llegada a un determinado país o región de personas nacidas en otras zonas diferentes, con el propósito de establecerse como residentes permanentes. La inmigración es un hecho constante en la historia de la Humanidad, siendo las causas responsables diversas, dependiendo de las circunstancias. Los principales motivos responsables del flujo migratorio son económicos, políticos, religiosos, demográficos o secundarios a catástrofes naturales.

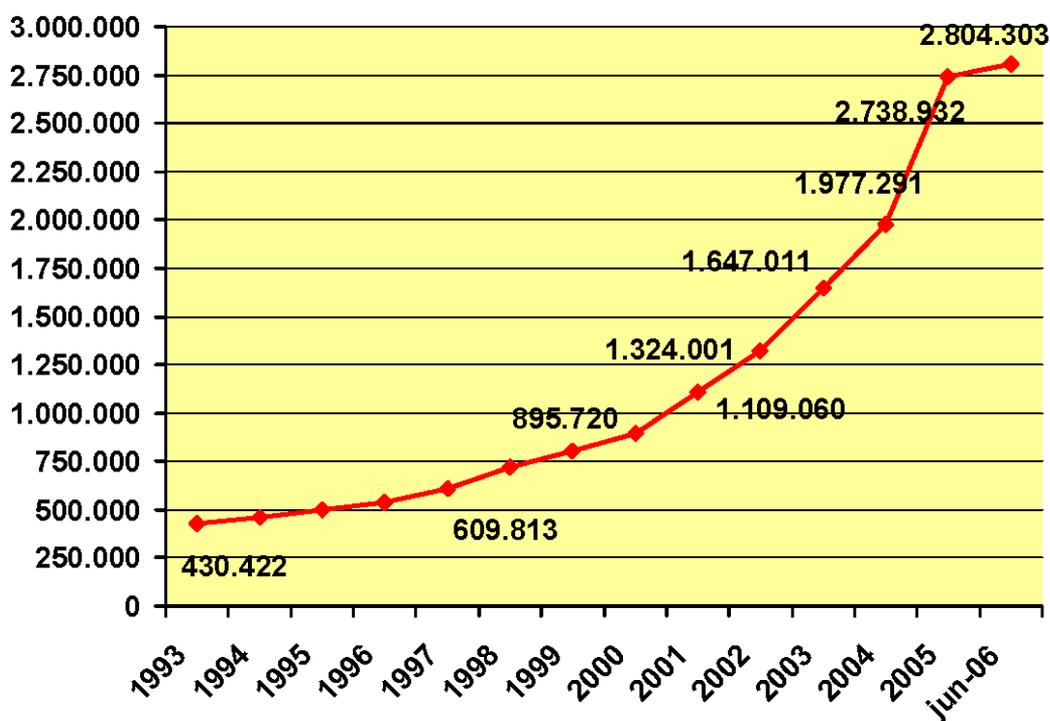
En España, un país en el que siempre ha predominado la emigración, por diferentes razones, se ha producido en los últimos años una inversión de esta tendencia, incrementándose de forma exponencial el número de inmigrantes. Las consecuencias (positivas o negativas) de este fenómeno afectan a todos los ámbitos de la Sociedad, incluyendo lógicamente al ámbito sanitario. Evidentemente, la repercusión sanitaria de la inmigración no es ajena a aspectos laborales, jurídicos, sociales y económicos, por lo que en la primera parte de esta introducción realizaremos una breve revisión de los *aspectos generales de la inmigración* esenciales para interpretar las consecuencias sanitarias de la misma. Entre los aspectos contemplados en la primera parte, tiene especial trascendencia la distinción entre inmigrantes regulares e irregulares, siendo estos últimos aquellos que potencialmente, suponen un mayor riesgo para la población autóctona.

Aunque el propósito de este Proyecto Doctoral es una evaluación específica de las infecciones en la población inmigrante irregular, varios *aspectos sanitarios generales* inciden de forma directa o indirecta sobre la frecuencia, manifestaciones o manejo de las infecciones, por lo que brevemente revisaremos estas características en un segundo apartado.

Finalmente, se revisarán las *infecciones de la población inmigrante*, diferenciando aquellas con potencial de transmisión a la población autóctona de aquellas difícilmente transmisibles. En ambos casos se considerarán tanto los aspectos generales de estas infecciones, como sus particularidades en población inmigrante. Por su trascendencia, los diferentes apartados serán asimétricos, dedicando una mayor extensión a las enfermedades potencialmente transmisibles y dentro de ellas, a las más frecuentes.

## 1.1 Inmigración en España

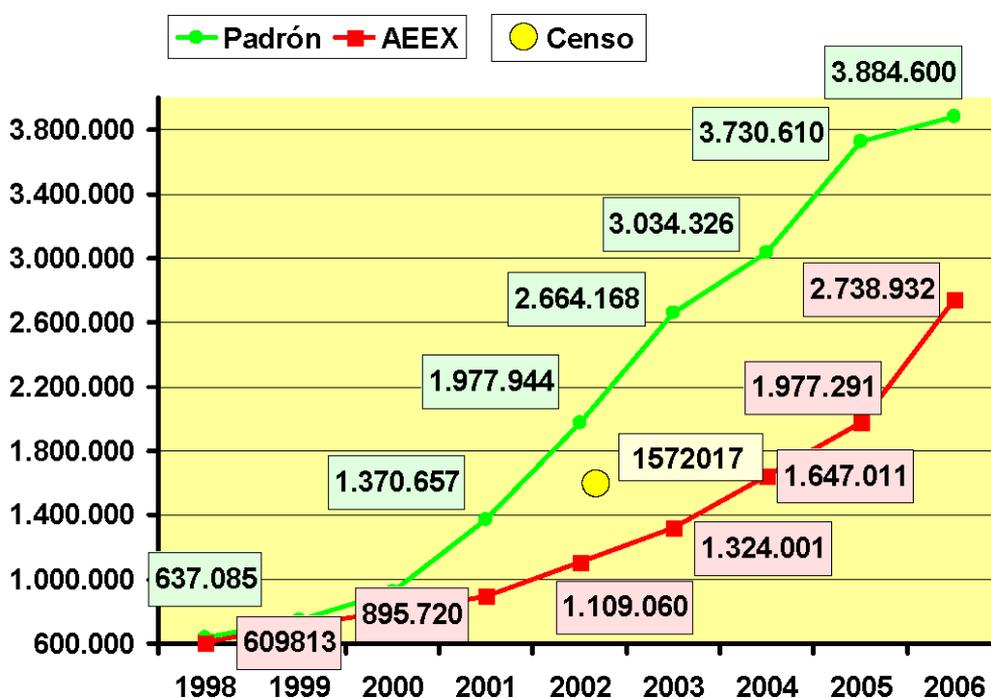
España ha sido tradicionalmente un país en el que ha predominado la emigración en busca de mejores perspectivas laborales y económicas. Sin embargo en los últimos veinte años esta tendencia se ha invertido, incrementándose el número de inmigrantes de forma constante, aunque moderada, hasta hace pocos años (**Figura 1.1**). Aproximadamente en 1997 se produce un punto de inflexión, de tal forma que el número de inmigrantes aumenta progresivamente de manera más llamativa. Es a partir del año 2000 cuando este fenómeno se acentúa más, presentando en el año 2005 su mayor aumento debido al proceso especial de regularización llevado a cabo por el Gobierno Español<sup>1-3</sup>.



**Fig. 1.1.** Extranjeros con permiso de residencia en España.

Además de los extranjeros con permiso de residencia, en nuestro país existe un importante colectivo constituido por inmigrantes en situación irregular desde el punto de vista legal (inmigrantes irregulares), cuyo número es difícil de conocer de forma exacta, aunque diferentes estimaciones lo sitúan en la actualidad entre 800.000 y 1.000.000. Una de estas estimaciones se basa en la diferencia encontrada en la población extranjera con permiso de residencia en el estado español, emitida por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, y las cifras de los empadronados de nacionalidad extranjera que aporta el Instituto Nacional de

Estadística (**Figura 1.2**). Esta disparidad se puede explicar por el hecho de que al inmigrante irregular le resulta más útil estar empadronado, ya que a través de este proceso, se puede acceder a los servicios sanitarios, sociales y de educación del municipio. A 1 de Enero de 2003, la cifra de extranjeros residentes en nuestro país se elevaba a 2.664.168 (el 6,24% de la población total española), estableciendo una diferencia respecto al número de extranjeros con permiso de residencia en vigor (1.324.001) a 31 de Diciembre de 2002 (un día antes) en 1.340.167 (el 50% del total de extranjeros empadronados en España). En la **figura 1.2** también se puede observar cómo estas diferencias casi inexistentes en 1998, aumentan progresivamente en años ulteriores, lo que hace suponer que el aumento de la población extranjera en España se estaba efectuando fundamentalmente a través de la inmigración ilegal.



**Fig. 1.2.** Número de inmigrantes (diferentes medidas estadísticas).

Destaca también la disminución de esta diferencia en el año 2005 fruto del proceso extraordinario de regulación llevado a cabo por el gobierno Español en esta fecha. Sin embargo, es preciso llamar la atención sobre la posibilidad de que estas cifras puedan estar falseadas por el doble empadronamiento de algunos inmigrantes, sobre todo teniendo en cuenta su elevada movilidad, lo que llevaría a una sobreestimación de las cifras de extranjeros empadronados y por tanto de extranjeros irregulares según hemos indicado anteriormente<sup>4</sup>. Aunque ésto probablemente ocurra, quizás lo contrarreste el hecho de que muchos inmigrantes

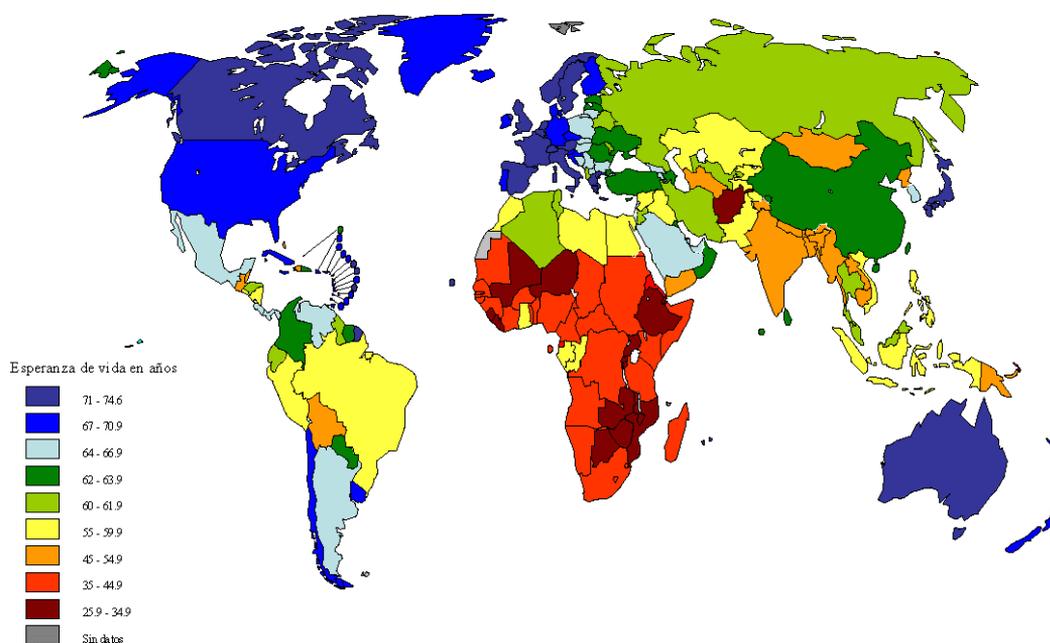
irregulares ni siquiera se empadronarán por falta de documentación, o simplemente por el temor a acudir a un organismo oficial que pueda descubrir su situación irregular. Una cifra intermedia es la obtenida por el Censo realizado a 11 de Noviembre de 2001, que no tiene el problema del doble empadronamiento, pero que tampoco elabora una cifra exacta de la población inmigrante ilegal, que es de suponer no vería “beneficio” alguno en ser censado, si no más bien lo contrario. En la actualidad, las últimas cifras disponibles de extranjeros con permiso de residencia en España están fechadas a 30 de Junio de 2006, y su número es de 2.884.306, que comparándolos con los datos provisionales del padrón a 1 de Enero de 2006 (3.884.600 extranjeros empadronados), suponen una diferencia aproximada de un millón de inmigrantes empadronados sin permiso de residencia en nuestro país.

Si se suponen unas cifras de llegada de inmigrantes similares a estos últimos años y según previsiones del INE, la población extranjera en España a finales del 2010 será de unos 4 a 5,5 millones de habitantes, lo que supondrá entre un 9 y un 12% del total de la población española <sup>5</sup>, que nos igualará con la media europea.

El incremento en la velocidad de inmigración, particularmente en sus formas irregulares, ha sido objeto de una intensa atención por los medios de comunicación (prensa, radio, televisión), lo que ha facilitado que este fenómeno haya constituido un motivo de preocupación para la sociedad.

Este aumento demográfico tan importante tiene consecuencias desde el punto de vista sanitario, que difieren según las características de la población extranjera. Parece lógico que la inmigración con origen en países de renta alta suponga un menor problema debido a la similitud de su sistema sanitario con el nuestro. En este caso, la preocupación de la salud pública vendría dada por la saturación de la atención sanitaria en aquellos lugares donde esta población se concentra, y que en mayor medida, como comentaremos más adelante, se trata de personas de edad avanzada en busca de un retiro más confortable. En el caso de los países de renta baja, el fenómeno se produce por la búsqueda de unas condiciones de vida mejores, muchas veces insostenibles en sus países de origen y que quedan patentes en las cifras de esperanza de vida saludable que calcula la OMS para ellos (**Figura 1.3**). En la inmigración con origen en estos países, las preocupaciones son diferentes y vienen centradas en dos aspectos fundamentales: *i*) la importación de enfermedades, por una parte más prevalentes en los países de origen, y por otra “exóticas” y desconocidas por nuestros profesionales y *ii*) la precariedad en la que se encuentra esta población en el país de destino, consecuencia del fenómeno migratorio, y que repercute también en su estado de salud.

Dentro de este grupo de extranjeros provenientes de países de renta baja, su situación administrativa en nuestro país también va a marcar una diferencia importante desde el punto de vista de la salud pública. Desde el sistema, los inmigrantes irregulares son una población desconocida y de difícil atención (ya que no está incluida en el mismo). Por otra parte, la población inmigrante irregular tiene un problema de acceso al sistema sanitario en unas condiciones óptimas, derivada de esta situación administrativa<sup>6</sup>.



**Fig. 1.3.** Mapa de esperanza de vida saludable. OMS 2002

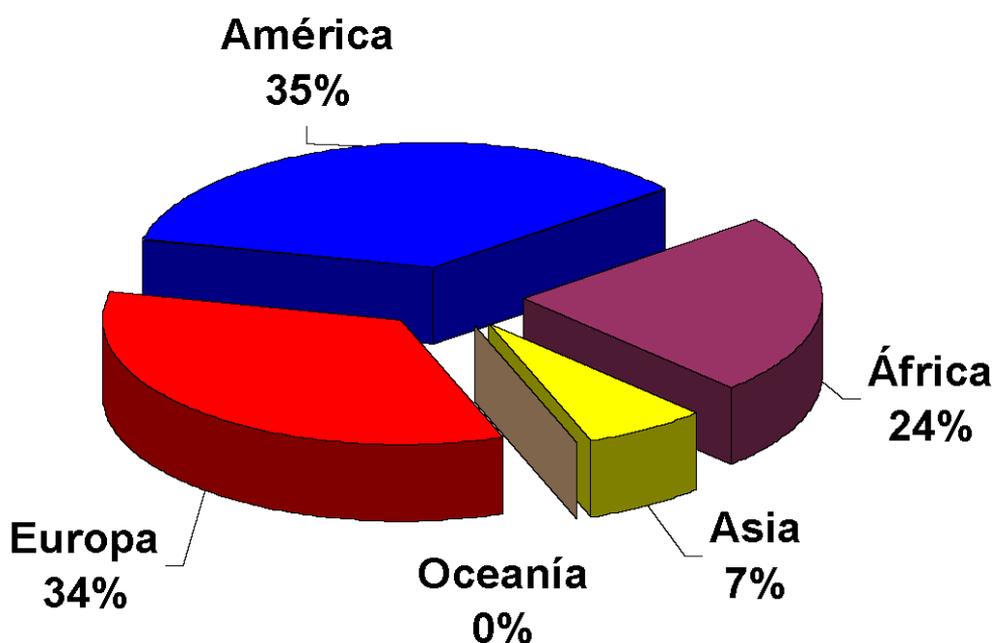
Por lo tanto, dentro de la población inmigrante, la proveniente de países de renta baja, y en situación de irregularidad, es la que desde un punto de vista sanitario presenta una mayor problemática.

### 1.1.1 Aspectos demográficos

Aunque es habitual referirse a la inmigración como un fenómeno unívoco, un análisis simple permite delimitar importantes diferencias entre los inmigrantes. Así, el motivo de la inmigración puede ser económico o político (refugiados, asilados). Por otro lado, la situación en el país puede estar regularizada o no. En tercer lugar, el país de origen e incluso la región dentro del mismo, condiciona diferencias en múltiples aspectos (incluidos los sanitarios).

Finalmente, en cualquier aspecto que se considere, el tiempo de estancia en España es un dato a tener en cuenta. Lógicamente, la única información fiable es la referida a inmigrantes residentes, constituyendo los datos acerca de inmigrantes irregulares una mera aproximación. En la literatura médica muchas veces no se define correctamente al colectivo y se tiende a agrupar a los inmigrantes en un conjunto ficticio, que lleva a marcadas diferencias en los resultados y a una muy difícil comparación de los mismos.

Como señalábamos previamente, uno de los datos más importantes que definen al inmigrante, es su lugar de procedencia. Los datos del Ministerio del Interior sobre extranjeros residentes en España indican un patrón característico de segmentación norte-sur<sup>3</sup>(Figura 1.4).



**Fig. 1.4.** Procedencia de los extranjeros con permiso de residencia en España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales 30/06/06.

Así, desde el punto de vista del continente de origen, la mayor parte de los extranjeros residentes son europeos (34.09%) y, en orden descendente, americanos (35.74%), africanos (23.58%), y asiáticos (6.53%), siendo marginal la presencia de inmigrantes de Oceanía (< 1%).

La mayor parte de los extranjeros europeos residentes en España proceden de países de la Unión Europea (Reino Unido y Francia), aunque en los últimos años cada vez es mayor el número de inmigrantes procedentes de países del Este de Europa, sobre todo Rumanía. Los inmigrantes africanos por otro lado, provienen principalmente de dos regiones, el norte de África (Marruecos, Argelia) y la zona Oeste (Senegal, Gambia y Nigeria). En lo que respecta al continente americano, la gran mayoría de inmigrantes son naturales de Iberoamérica, siendo

mucho menor el número de extranjeros procedentes de los Estados Unidos de América o de Canadá. Los países iberoamericanos que aportan el mayor número de inmigrantes son Ecuador, Colombia, y en menor número Perú y República Dominicana. Finalmente, la mayor parte de inmigrantes asiáticos en España proceden de China y de Filipinas. **Tabla 1.1**

	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Europa</b>	<b>955.642</b>	<b>34,07%</b>
Rumanía	184.966	6,59%
Reino Unido	165.534	5,9%
Italia	92.569	3,3%
<b>Iberoamérica</b>	<b>983.919</b>	<b>35,08%</b>
Ecuador	339.618	12,11%
Colombia	211.122	7,5%
Perú	86.603	3,08
<b>África</b>	<b>661.066</b>	<b>23,57%</b>
Marruecos	503.966	17,97%
Argelia	36.499	1,3%
Senegal	26.972	<1%
<b>Asia</b>	<b>182.991</b>	<b>6,5%</b>
China	92.915	3,31%
Pakistán	25.756	0,9%
<b>América del Norte</b>	<b>17.814</b>	<b>&lt;1%</b>
<b>Oceanía</b>	<b>1746</b>	<b>&lt;1%</b>

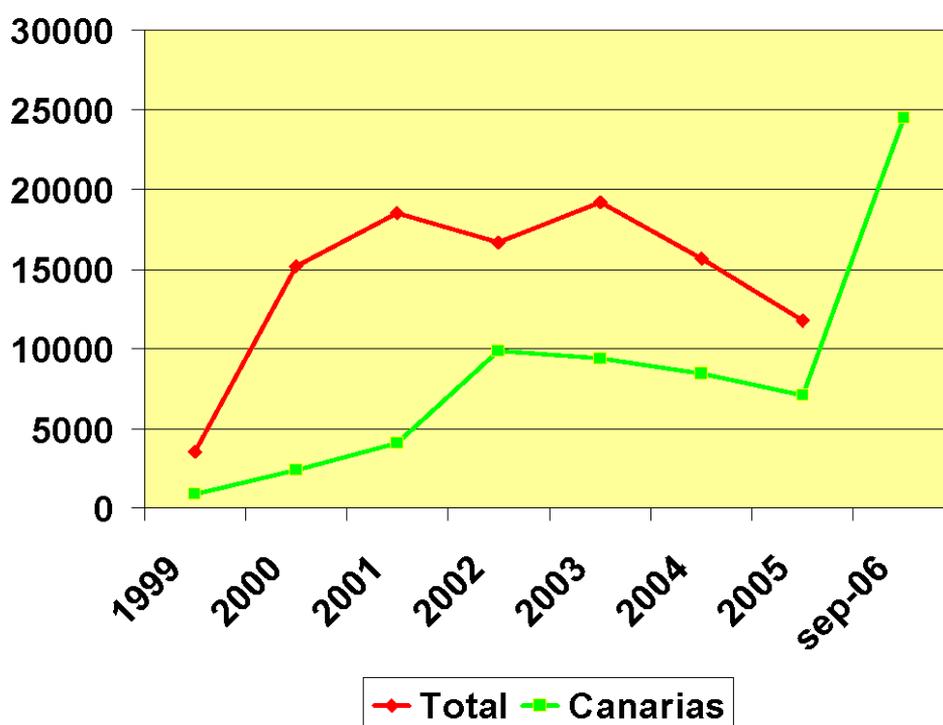
**Tabla 1.1.** Inmigrantes con permiso de residencia a Junio de 2006 según continente y nacionalidades más frecuentes.

El análisis pormenorizado, atendiendo al país de origen, demuestra que la mayor parte de los inmigrantes residentes en España proceden de Marruecos (17.98%), seguido de Ecuador (12.12%), Colombia (7.53%), Rumanía (6.78%), Reino Unido (5.91%), y China (3,31%).

Esta segmentación norte-sur genera dos tipos de poblaciones inmigrantes, la primera, históricamente anterior, es la que proviene de los países más ricos del norte de Europa. Su objetivo es optimizar las rentas de su país en el nuestro, donde el coste de la vida es menor y las prestaciones similares a sus países de origen. El otro tipo de inmigración, cuyo número es

progresivamente mayor, es la de la población inmigrante que emigra a nuestro país en busca de unos recursos que en el suyo no encuentra y que procede en su mayoría de Iberoamérica, África, Asia y últimamente del Este de Europa.

Aunque como se ha comentado anteriormente no se pueden disponer de datos concretos sobre población inmigrante irregular, se dispone de un registro del número de inmigrantes detenidos que arriban a nuestras playas en patera<sup>7</sup>. Estas cifras parecían mantenerse estables (incluso con una tendencia a la disminución) en los últimos años, pero en los primeros 8 meses del año 2006 la llegada de inmigrantes a Canarias (24.467) ha superado con creces las cifras de inmigrantes llegados a la totalidad del territorio Español en cada uno de los años anteriores<sup>8</sup> (**Figura 1.5**).

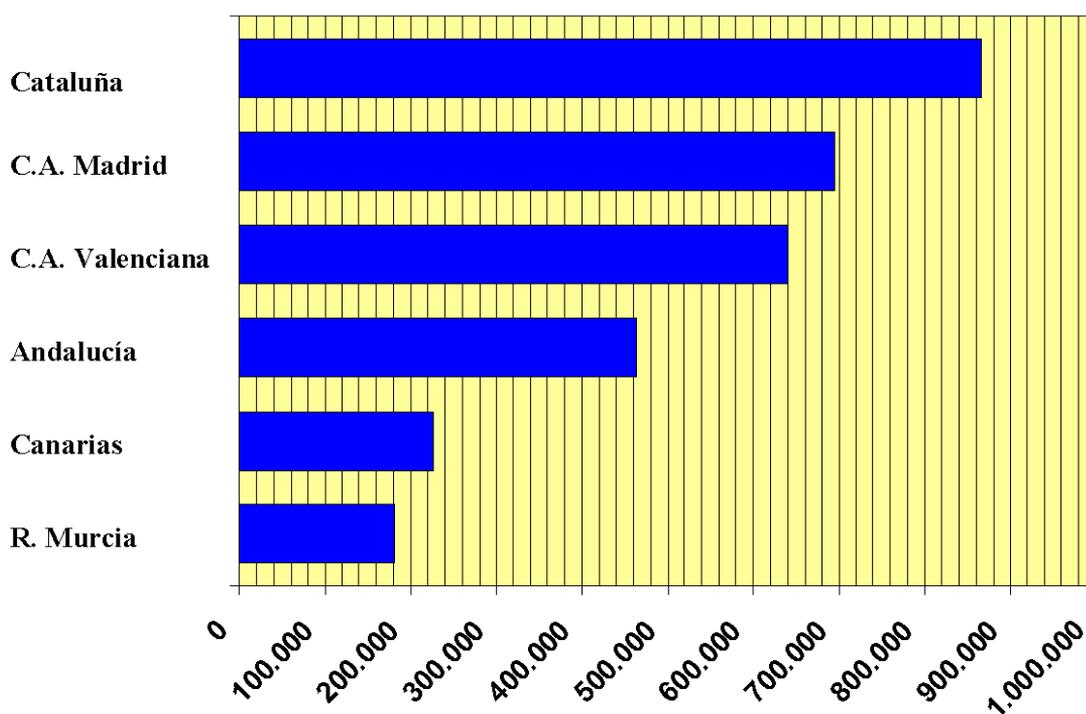


**Fig. 1.5.** Número de inmigrantes que llegan en patera a las costas de Canarias y a la totalidad del territorio Español.

## 1.1.2 Aspectos geográficos

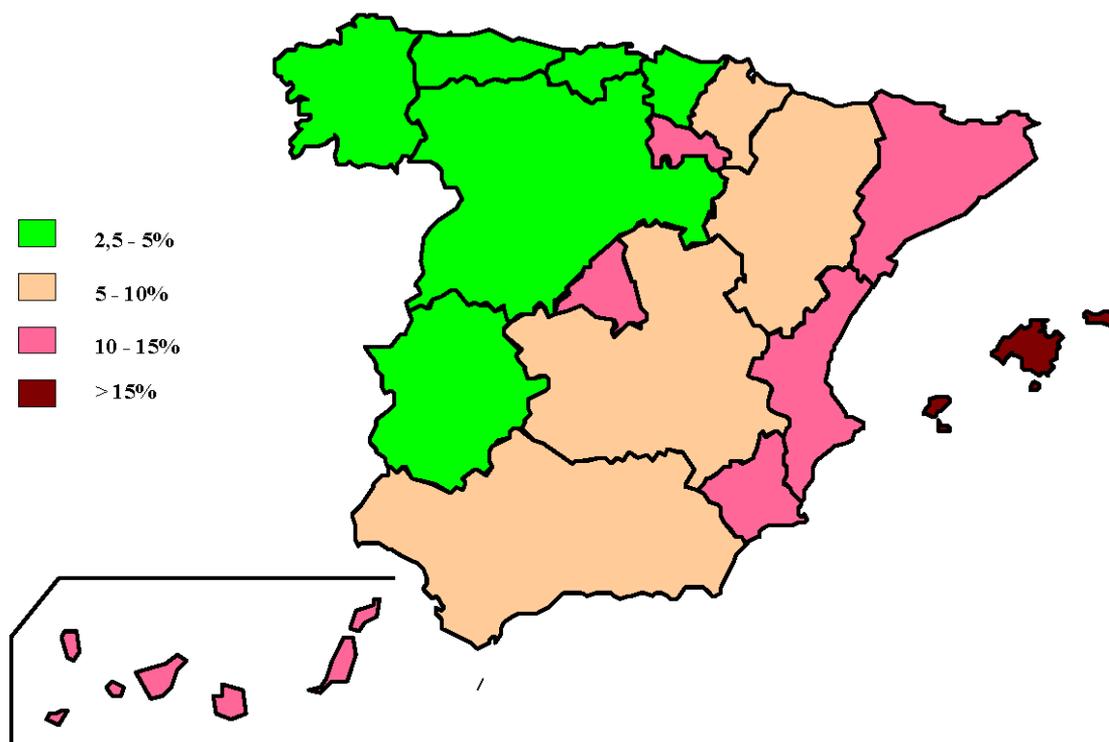
La distribución de los inmigrantes en España presenta un patrón constante en las dos últimas décadas. Las seis regiones principales en las que se concentra el mayor número de inmigrantes en nuestro país son, en este orden, Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana, Andalucía, Canarias y Región de Murcia<sup>9</sup> (**Figura 1.6**).

El patrón de inmigración en cada una de estas regiones es diferente<sup>10</sup>. Así, en Madrid y Barcelona predomina la inmigración de áreas extra-comunitarias (principalmente marroquíes e iberoamericanos) mientras que en ambos archipiélagos predominan los inmigrantes europeos (especialmente en Baleares), apareciendo otros colectivos específicos por razones históricas (p ej. India o Senegal en la Comunidad Canaria<sup>11</sup>). Por otro lado, en una misma comunidad, el perfil de la inmigración es variable. Así, en Andalucía, la provincia que aglutina el mayor número de residentes extranjeros es Málaga en la que predominan los ciudadanos británicos, mientras que en Almería (la segunda provincia andaluza en número de inmigrantes) predominan claramente los inmigrantes marroquíes.



**Fig. 1.6.** Número de población extranjera empadronada por comunidades. Datos provisionales del padrón 1/01/06.

Además del número total de inmigrantes, la repercusión social de la inmigración depende en parte de la relación con la población local. Así y tomando los datos provisionales del Padrón municipal a 1 de Enero de 2006, las mayores proporciones de inmigrantes residentes (regulares e irregulares) respecto a la población total se obtienen en la Islas Baleares (15,6%), C. Valenciana (13,4%) y Región de Murcia (13,3%), presentando la Comunidad Canaria un 11,4% que lo sitúa entre las comunidades con mayor porcentaje de residentes extranjeros (**Figura 1.7**).

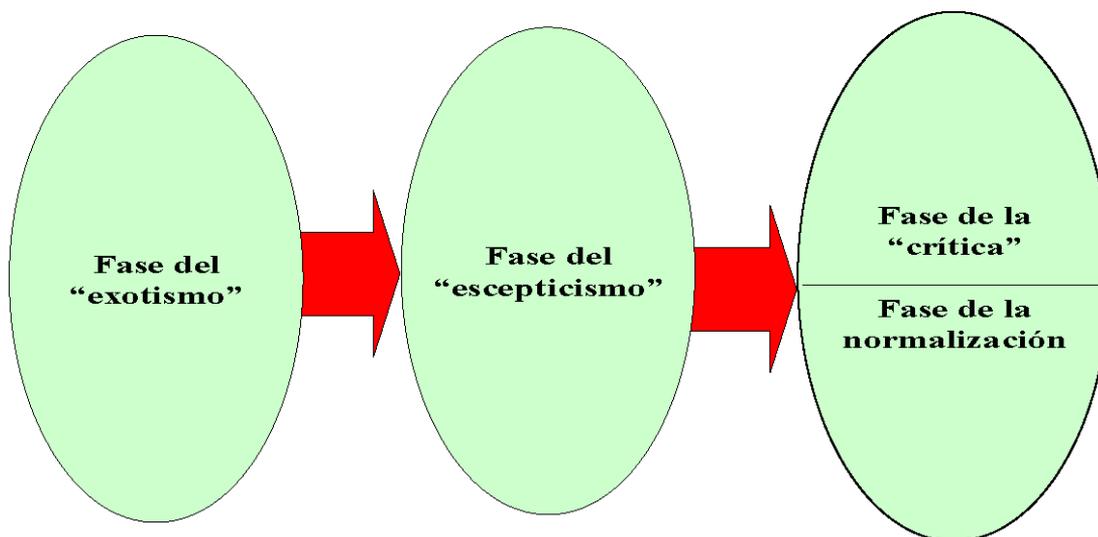


**Fig. 1.7.** Porcentaje de población inmigrante en relación al total de la población. Padrón a 1 de Enero de 2006.

### 1.1.3 Fases de relación sanitario-inmigrante

La atención sanitaria a extranjeros procedentes de países con un sistema sanitario similar al del país de destino no se diferencia prácticamente de la que se realiza en la población autóctona. Sin embargo, la atención sanitaria a inmigrantes procedentes de áreas menos desarrolladas plantea diversas actitudes tanto en el sanitario que ejerce dicha atención como en el inmigrante que la solicita. Algunos autores han estructurado esta relación en tres fases sucesivas<sup>12</sup> (**Figura 1.8**): *i) la fase del “exotismo”,* donde por parte del sanitario se percibe al inmigrante como un paciente con enfermedades “exóticas”, desconocidas por él y también como un posible “agente contaminante” dentro de la población. Esta nueva situación muchas veces le induce a volcarse en la búsqueda de soluciones, con mayor o menor apoyo, y casi siempre por decisión personal. Por su parte, el inmigrante percibe la medicina occidental como una panacea, deslumbrados por la alta tecnología asociada a las pruebas complementarias. *ii)* Posteriormente llega la fase del “escepticismo”. El sanitario comienza a percibir que la gran mayoría de las consultas no son por enfermedades “exóticas”. Muchas veces se acude a ellos por problemas que no son estrictamente médicos, y en su interior va naciendo un sentimiento

de querer ayudar, pero sin estar “perdiendo el tiempo”. Por parte del inmigrante, se utiliza al sanitario como un recurso constante, para solucionar toda clase de problemas, muchas veces fuera del estricto ámbito médico. Por este motivo, y por las características de la propia medicina, comienza a percibir que no se da solución a sus problemas. *iii*) Finalmente se supera la fase anterior en dos sentidos opuestos: negativo (fase de la “crítica”), en la que el contacto sanitario-inmigrante es valorado como algo decepcionante, o positivo (fase de la “normalización”) donde tanto el médico como el inmigrante, desprovistos ya de presunciones y decepciones llegan a una relación similar a la de la población autóctona.



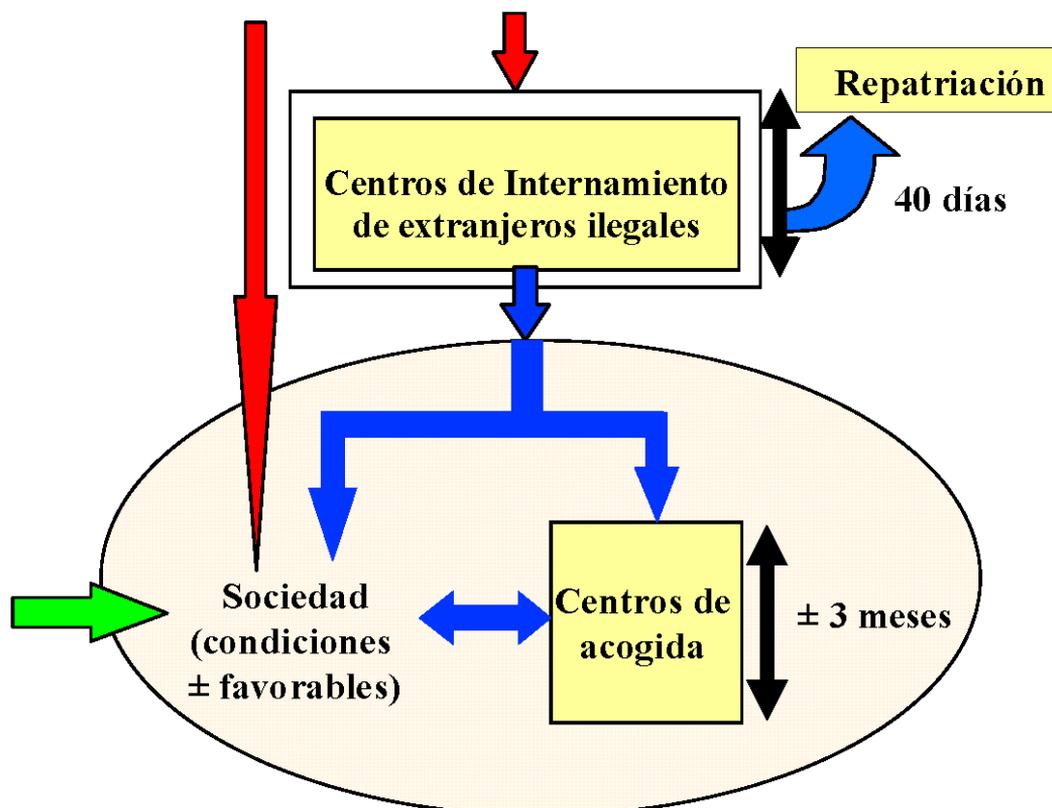
**Fig. 1.8.** Fases de la relación sanitario inmigrante.

## 1.1.4 Escenarios de atención al inmigrante

El lugar donde el sanitario va a tomar contacto con el inmigrante extranjero en nuestro país depende de sus condiciones de acceso al mismo. Un inmigrante legal accederá al sistema sanitario de la misma forma que lo hace un residente español; la diferencia estriba en los inmigrantes que acuden en condiciones de irregularidad a nuestro país (**Figura 1.9**). A su llegada, una gran mayoría van a ser apresados por las Fuerzas de Seguridad del Estado, recibiendo unos primeros auxilios, para posteriormente ser asignados a Centros dependientes del Ministerio del Interior durante un plazo máximo de 40 días. Durante este tiempo, si existe tratado de extradición con la nación de origen, y si se conoce la procedencia del inmigrante, éste puede ser trasladado a su país. Si no ocurre ésto, el inmigrante es “liberado” con una orden de expulsión pendiente de ejecución, que le impide trabajar o residir en España. Es en este momento cuando el inmigrante ilegal entra en contacto pleno con el Sistema Nacional de

Salud, limitado por su condición de irregular, que va a definir gran parte de las situaciones anómalas que vamos a encontrar y que indicaremos más adelante.

Llegada a esta situación, el inmigrante depende exclusivamente de sus contactos previos o de las ONGs. En Las Palmas de Gran Canaria, es Cruz Roja quien desempeña esta función, alojándolos en el centro de acogida que esta organización tiene en el Polígono Industrial de Miller Bajo, cuando existen plazas disponibles.



**Fig. 1.9.** Periplo del inmigrante según su situación regular (verde) o irregular (roja).

## 1.2. Problemas sanitarios no infecciosos en la población inmigrante

De forma práctica podemos clasificar los problemas sanitarios de los inmigrantes en dos grandes grupos, los relacionados directamente con situaciones médicas y los derivados de otras situaciones, que denominaremos problemas sanitarios NO médicos. Dentro de los problemas médicos, una clasificación práctica se basa en distinguir las infecciones del resto de enfermedades.

### 1.2.1. Problemas sanitarios no médicos

El primer problema es la situación de precariedad en la que viven los inmigrantes irregulares en nuestro país. El *uso de infraviviendas y el hacinamiento* son situaciones comunes en esta población. Simplemente por este hecho, ésta será una población con un mayor riesgo para contraer y transmitir enfermedades infecciosas<sup>13, 14</sup>

Por otra parte, los problemas también se presentan en *la relación del sistema sanitario con el inmigrante*. En un estudio cualitativo realizado en Andalucía en el 2001, se preguntó a los colectivos implicados en la atención sanitaria al inmigrante sus opiniones acerca de los problemas que surgían de la interacción del sistema sanitario con los mismos y sus posibles soluciones. En opinión de los profesionales socio-sanitarios el mayor problema era la dificultad de acceso al sistema, el seguimiento clínico y la falta de preparación en medicina tropical<sup>15</sup>.

*Las restricciones de acceso de los inmigrantes al sistema sanitario*, aunque mayoritariamente son administrativas, también vienen avaladas por las diferencias idiomáticas y culturales de esta población. Dentro de la situación puramente administrativa, *la tarjeta sanitaria* es el documento con el cual el inmigrante puede acceder al sistema de salud en igualdad de condiciones que la población autóctona. Según la ley orgánica 4/2000 del 11 de Enero de 2000, en su artículo 12, se reconoce el derecho a la asistencia sanitaria en las mismas condiciones que a la población española, a todos los extranjeros menores de 18 años, a las embarazadas y a los inscritos en el padrón de sus municipios de residencia habituales. Por lo tanto, para conseguirla, legalmente sólo es necesaria la obtención del certificado de empadronamiento. Dentro del territorio español existe una gran diversidad en la facilidad para acceder a esta acreditación, favoreciéndose su obtención incluso sin necesidad del padrón en algunas comunidades (Andalucía, País Vasco, Principado de Asturias...). En Canarias no existe una facilitación expresa por parte de la Consejería de Sanidad para la obtención de la tarjeta sanitaria. En general los problemas que tienen los inmigrantes para obtener la tarjeta sanitaria son los derivados del idioma, el miedo a empadronarse por su situación de ilegalidad, la ausencia de documentos identificativos válidos y las trabas de algunos ayuntamientos para empadronarse<sup>16</sup>.

La ausencia de esta tarjeta limita la accesibilidad al sistema sanitario, por lo que el inmigrante busca otras opciones para solucionar sus problemas de salud. Estas opciones pasan fundamentalmente por dos situaciones: (i) *el uso desproporcionado de los Servicios de Urgencias*, donde no es necesario aportar ninguna documentación para ser atendido<sup>17, 18</sup>, (ii) *la existencia de consultorios médicos fuera del Sistema Nacional de Salud, proporcionados por*

*ONGs* y dirigidos específicamente a población marginal o inmigrante. El uso de los Servicios de Urgencias supone exclusivamente la solución de problemas aislados, pero que no garantizan una continuidad en la asistencia ni un seguimiento de los problemas de salud. Esto es de especial importancia cuando se trata de enfermedades crónicas que precisan un control y un tratamiento prolongado (TBC, VIH...), y que pueden suponer un problema epidemiológico desde el punto de vista de la salud pública.

Dentro ya del sistema, los inmigrantes presentan peculiaridades culturales y derivadas de su situación en nuestro país, que complican su óptima atención por el colectivo sanitario. La diferente percepción de la salud y la enfermedad, las creencias religiosas (sobre todo entre la población musulmana) y la alta movilidad de esta población en busca de trabajo, son sólo algunas de estas características.

La primera dificultad que nos encontramos es el idioma<sup>19</sup>, que impide realizar una correcta historia clínica, así como establecer una adecuada relación médico-paciente y asegurar un mínimo cumplimiento terapéutico<sup>20</sup>.

Otros problemas para llegar al diagnóstico de los procesos dependen de una *falta de preparación en enfermedades importadas*, por el propio desconocimiento de enfermedades poco comunes y de la ausencia de estudios que definan los problemas de esta población<sup>21, 22</sup>. Además, algunos colectivos de inmigrantes presentan *objeciones para realizarse diferentes pruebas diagnósticas* (p ej. extracciones de sangre) que dificultan una adecuada valoración.

Finalmente, el seguimiento ulterior de estos pacientes también es complicado, debido a su *gran movilidad geográfica, y un alto índice de absentismo a consultas y revisiones*<sup>23, 24</sup>.

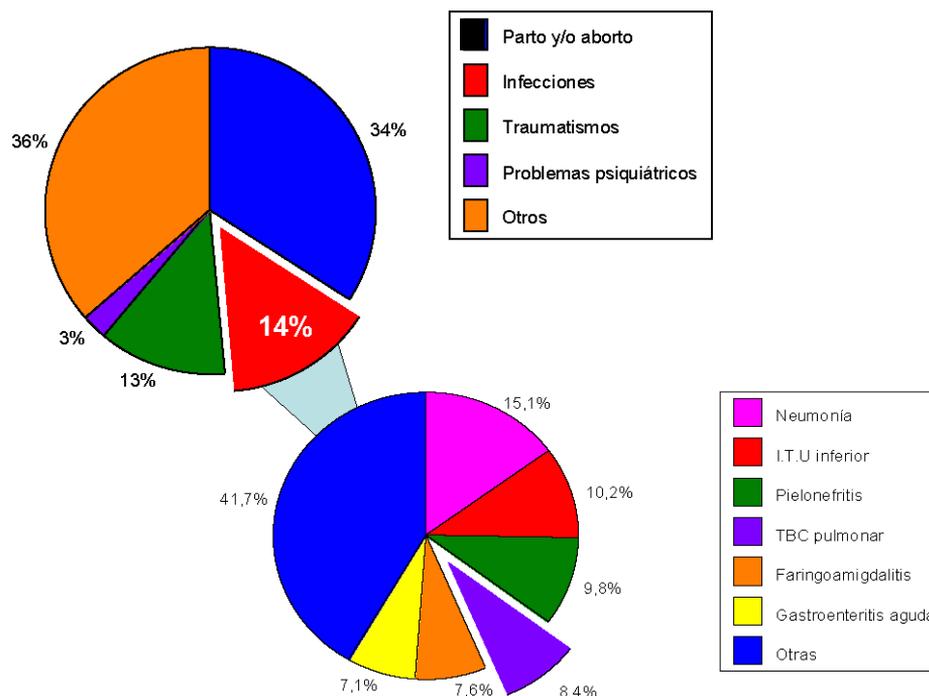
Las diferencias culturales también influyen en los aspectos preventivos. Como se mencionó anteriormente, las embarazadas tienen derecho a la asistencia sanitaria durante todo el embarazo, el parto y el posparto, independientemente de su situación administrativa en nuestro país. A pesar de ello, se observa una *infrautilización de los servicios prenatales*, probablemente debido a la percepción del embarazo como una situación que no precisa de control médico, ni medidas preventivas<sup>25</sup>. Sin embargo esto no se comprueba en otros estudios, probablemente por las diferentes nacionalidades de las inmigrantes<sup>14, 26</sup>. En cambio, sí se observa un buen control en la población pediátrica de madres inmigrantes, con asistencia a las revisiones y controles programados<sup>14, 27</sup>. Por otra parte, existe una *buena aceptación de las vacunas* entre la población inmigrante que reside en España, con un buen seguimiento de los calendarios vacunales establecidos<sup>14, 28</sup>. En este aspecto es necesario recalcar que la población inmigrante recién llegada, suele presentar deficiencias vacunales importantes dependiendo de su país de origen<sup>29, 30</sup>.

## 1.2.2. Problemas sanitarios no infecciosos

Las fuentes de información acerca de los principales problemas sanitarios de la población inmigrante son de tres tipos: la Atención Primaria, los Servicios de Urgencias y la Asistencia Hospitalaria. En el ámbito de la Atención Primaria, los motivos de consulta más frecuentes se centran en tres esferas: digestiva, respiratoria y músculo-esquelética<sup>24, 27</sup>, variando su prevalencia según la población y el lugar de estudio.

En lo que respecta a los Servicios de Urgencias, se puede observar en general un mayor uso de los mismos en la mayoría de los estudios, utilizándolos en muchas ocasiones como sustitutos de las consultas de atención primaria<sup>31-33</sup>. Por otra parte, los motivos de consulta en estos servicios de urgencias no difieren de los de la población autóctona<sup>33, 34</sup>.

En estudios centrados en el ámbito hospitalario, fuera del ámbito de urgencias, aproximadamente un tercio de los casos (33-37%) corresponden a ingresos obstétricos<sup>35, 36</sup> y sólo un 14,3% a problemas infecciosos, correspondiendo en la mayor parte de los casos a infecciones no transmisibles (**Figura 1.12**)<sup>35</sup>. En unidades hospitalarias específicas de Medicina Tropical, el porcentaje de diagnósticos de enfermedades infecciosas aumenta, aunque siguen siendo en su mayoría infecciones no transmisibles<sup>37</sup>.



**Fig. 1.12.** Diagnósticos de alta hospitalaria en población inmigrante.

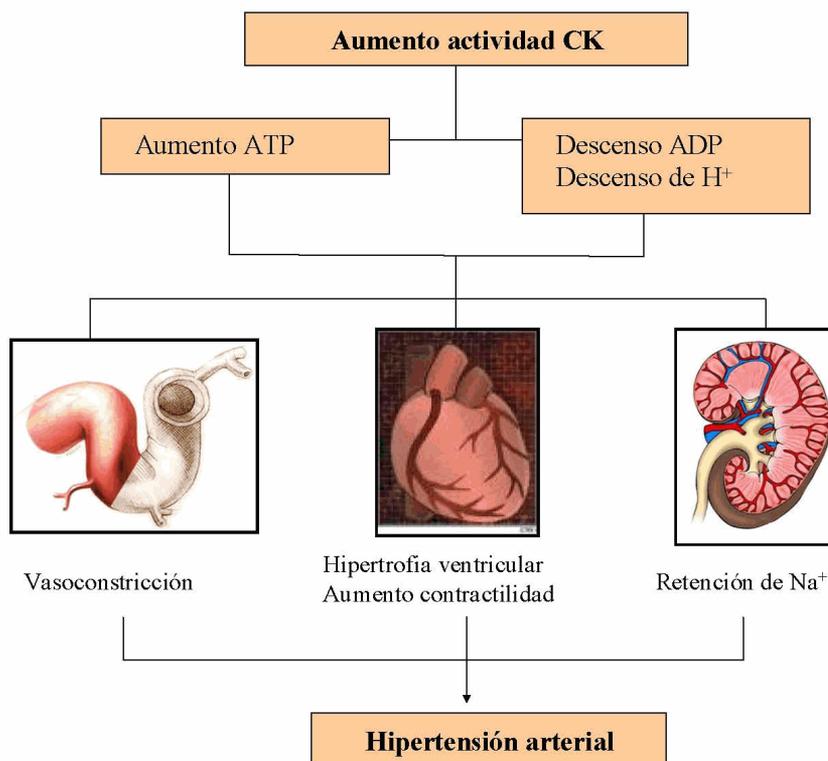
Aunque no es el objetivo específico de este Proyecto Doctoral, tiene interés señalar algunas características diferenciales de las enfermedades no infecciosas en el colectivo de inmigrantes.

### 1.2.2.1. Enfermedades de base genética

La elevada prevalencia de malaria en la zona Subsahariana de África explica la selección de individuos con alteraciones genéticas eritrocitarias que, globalmente, disminuyen la gravedad de esta infección. Por ello, en este colectivo es más frecuente la presencia de hemoglobinopatías y deficiencias enzimáticas (específicamente la de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa). Dentro de las primeras destaca debido a sus importantes consecuencias para la salud la anemia de células falciformes. Así, se estima que el número de recién nacidos afectados por esta entidad es de 200.000/año<sup>38</sup>, lo que significa que de cada cien niños que nacen en el África Subsahariana, dos presentan una anemia por células falciformes<sup>39</sup>.

Dentro de los defectos enzimáticos, es importante señalar la elevada prevalencia de deficiencia de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa en esta población. Específicamente, este problema debe tenerse en cuenta antes de instaurar un tratamiento con algunos fármacos (particularmente primaquina) que pueden desencadenar una crisis hemolítica<sup>40</sup>.

Otro aspecto de interés es la elevada prevalencia de hipertensión arterial en la población subsahariana<sup>41</sup>. Una atractiva hipótesis relaciona este fenómeno con características genéticas de esta población, específicamente con la mayor actividad enzimática de la CK (creatin quinasa)<sup>42</sup>, hecho constatado en algunas personas de raza negra<sup>43-45</sup>. La hipótesis que ligaría la hipertensión y el aumento de CK se indica en la **figura 1.13**.



**Fig. 1.13.** Relación entre hipertensión arterial y aumento de CK.

### 1.2.2.2. Malnutrición

Un problema frecuente en la población inmigrante es la malnutrición, habiéndose publicado en España, algunos estudios acerca de este aspecto<sup>46-49</sup>. La prevalencia real es difícil de conocer ya que depende de varios aspectos como la edad (en algunos estudios es del 12,5% en adolescentes), la región geográfica (incluso el país concreto de origen) y los métodos empleados en su evaluación. Las causas de la malnutrición son variadas e incluyen fallos en la lactancia materna (con uso de sustitutos inadecuados), precariedad económica y social, ausencia de exposición solar y diferencias culturales en torno a la alimentación (dietas poco variadas con exceso de huevos y grasas o dietas vegetarianas)<sup>50, 51</sup>. En este mismo contexto, y posiblemente relacionado en mayor o menor medida con el estado de nutrición, se observa en los inmigrantes una mayor prevalencia de problemas odontológicos (siendo el trastorno de salud más frecuente en población adolescente en algunos estudios)<sup>46, 47, 52</sup>, e incluso una mayor frecuencia de recién nacidos de bajo peso y partos prematuros entre madres subsaharianas<sup>22, 26</sup>.

### 1.2.2.3. Traumatismos y accidentes laborales

Como se ha señalado previamente, los accidentes laborales, y especialmente los traumatismos, suponen una importante causa de morbilidad en este colectivo<sup>53, 54</sup>. En el último

informe sobre siniestralidad laboral se aprecia cómo los inmigrantes tienen un mayor número de accidentes laborales en el sector industrial respecto a la población Española<sup>55</sup>. Entre los factores implicados destacan: (i) *la situación de precariedad laboral y explotación* en las que trabajan muchos inmigrantes sin estar asegurados ni adoptar las medidas mínimas exigidas para su protección, (ii) *la dificultad idiomática*, que altera la comunicación, la falta de preparación para el manejo en maquinarias específicas y el desconocimiento de las normas de seguridad y (iii) *las circunstancias ambientales específicas* (exposición a pesticidas, deshidratación por trabajo prolongado a elevadas temperaturas).

#### 1.2.2.4. Neoplasias

En la población inmigrante, la incidencia de neoplasias es diferente de la presente en la población autóctona. Un importante documento que ejemplifica esta afirmación, recoge la incidencia (tasas/100.000 habitantes) en la población norteamericana atendiendo a los aspectos raciales, señalados en la **tabla 1.2**<sup>56</sup>.

Las causas responsables de esta diferente incidencia son múltiples. Así en algunos casos se postula la influencia de *factores genéticos* de varios tipos. Por ejemplo, las mutaciones de los genes BCRA-1, BCRA-2 y p53 detectadas en mujeres caucásicas con neoplasias de mama son diferentes a las observadas en mujeres de raza negra<sup>57</sup>. En otros casos, la existencia de polimorfismos genéticos condiciona una menor eliminación de productos carcinógenos, responsables de neoplasias pulmonares<sup>58</sup>. Finalmente, en personas de raza negra se han detectado polimorfismos del gen SRD5A2 que condicionan una mayor transformación de testosterona en dehidrotestosterona, metabolito inductor de neoplasias de próstata<sup>59, 60</sup>. Sin embargo, no todos los aspectos que condicionan estas variaciones de incidencia son genéticos. Así, también intervienen *factores exógenos* como la dieta, la exposición a tóxicos, la estimulación del sistema inmune o la infección por determinados microorganismos. Los *hábitos dietéticos* en algunos colectivos de inmigrantes explican la elevada prevalencia de neoplasias del tubo digestivo alto en asiáticos<sup>61</sup>. También en el mismo sentido, el *elevado consumo de alcohol y tabaco* en colectivos de menor poder adquisitivo, incrementa la incidencia de neoplasias de cabeza y cuello así como tumores broncopulmonares<sup>58</sup>.

En tercer lugar, la elevada *exposición antigénica* se ha relacionado con el aumento de casos de mieloma en esta población<sup>62</sup>. Finalmente, algunas *infecciones*, cuyo paradigma es la infección crónica por el virus B de la hepatitis se relacionan de forma directa con la aparición más frecuente de hepatocarcinomas (y además en épocas precoces de la vida) en colectivos (como asiáticos o subsaharianos) en los que la tasa de infección es mayor (ver más

adelante)<sup>63, 64</sup>. La baja incidencia de melanoma (pero no su ausencia) en personas de raza negra, ejemplifica de forma clara la *interacción entre factores genéticos y ambientales*<sup>56</sup>.

Antes de finalizar este apartado, debemos señalar que no sólo es más elevada la incidencia de neoplasias en diferentes colectivos de inmigrantes, sino que la mortalidad que generan es mayor<sup>56</sup>. Entre los factores implicados se encuentran, además de algunos aspectos mencionados previamente, el fallo en la detección precoz y, por lo tanto su manifestación como enfermedad más avanzada, así como las circunstancias socioeconómicas peores en relación con su diagnóstico y tratamiento.

### 1.2.2.5. Problemas psicológicos asociados a la inmigración

Los inmigrantes, particularmente aquellos en situación irregular y en circunstancias económicas y laborales precarias presentan una elevada incidencia de problemas psicológicos y psiquiátricos, a menudo poco considerados por los médicos que atienden a esta población<sup>16, 65</sup>.

Los problemas psicológicos y psiquiátricos en inmigrantes adoptan tres patrones principales<sup>17, 18, 66-68</sup>: (i) *depresiones reactivas*, ligadas al estrés de la inmigración o el desarraigo familiar (ii) *manifestaciones psicósomáticas* expresadas mayoritariamente en forma de cefaleas o dolor abdominal. Un aspecto de especial interés es la dependencia del grado de desarraigo del inmigrante en la propia percepción de la enfermedad y del dolor<sup>69</sup>, (iii) *psicosis primarias*, desencadenadas por el choque cultural o relacionadas con circunstancias del hecho migratorio<sup>65</sup>.

La importancia de estos problemas es evidente, no sólo en si mismos, sino también en relación con el consumo de alcohol y otras drogas.

Tipo de Neoplasia	Hispanos blancos		Blancos no hispanos		Negros		Asiáticos		Nativos Americanos		Hispanos	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Boca y Faringe	10.8	4.0	17.3	7.1	21.9	6.8	13.5	5.8	13.0	3.6	10.3	3.8
Cérvix	0.0	18.5	0.0	8.0	0.0	13.3	0.0	11.7	0.0	7.7	0.0	17.5
Colon y recto	46.2	31.1	65.4	47.6	70.7	55.8	58.7	39.5	40.7	30.8	43.9	29.7
E. de Hodking	2.9	2.0	3.5	2.9	2.7	2.1	1.2	0.9	0.0	6.1	2.8	1.9
Esófago	5.7	1.1	7.2	2.0	12.9	4.4	5.6	1.0	4.9	0.0	5.5	1.0
Estómago	18.5	9.8	10.6	4.4	19.6	9.9	24.9	13.6	13.9	7.7	17.6	9.3
Hígado	12.3	4.8	5.6	2.2	9.6	3.5	21.1	7.8	8.1	5.8	11.6	4.6
Laringe	5.6	0.8	7.3	1.6	12.9	2.8	3.9	0.5	0.0	0.0	5.3	0.7
Leucemia	11.6	7.7	17.1	9.7	12.6	7.9	10.1	6.6	5.3	3.5	11.0	7.3
Linf. No Hodking	19	12.7	25.5	16.2	19.0	2.1	17.0	11.1	7.8	6.1	17.9	12.1
Mama	0.0	87.1	0.0	144.5	0.0	120.7	0.0	93.4	0.0	59.4	0.0	82.6
Melanoma	3.9	3.9	25.2	17.1	1.3	0.9	1.7	1.2	0.0	0.0	3.7	3.7
Mieloma	6.2	4.2	6.5	4.0	13.1	10.3	4.4	2.7	3.6	2.7	5.8	4.0
Ovario	0.0	14.3	0.0	18.6	0.0	12.2	0.0	12.6	0.0	10.2	0.0	13.5
Páncreas	10.1	8.8	12.3	9.4	17.6	15.0	11.3	8.0	8.0	6.3	9.7	8.4
Próstata	132.5	0	173	0.0	275.3	0.0	107.2	0.0	60.7	0.0	127	0.0
Pulmón	46.2	23.9	84.3	53.4	124.1	53.2	63.8	28.5	51.4	23.3	44.1	22.8
Riñón	13.7	7.4	14.9	7.4	17.1	8.7	9.0	4.0	15.6	8.1	13.0	7.0
Tiroides	2.6	9.3	3.7	9.4	1.9	5.0	3.9	11.5	0.0	5.6	2.5	8.8
Útero	0.0	16.4	0.0	27.1	0.0	17.7	0.0	17.0	0.0	10.6	0.0	15.6
Vejiga	17.6	4.7	40.3	10.2	19.6	7.5	16.7	4.4	6.6	0.0	16.7	4.5

**Tabla 1.2.** Casos por 10<sup>5</sup> en EEUU durante el año 2000.

## 1.3. Infecciones en la población inmigrante

Las infecciones en inmigrantes han supuesto, en muchos casos sin una base científica, el principal problema médico de este colectivo que ha preocupado a la población. En los próximos apartados se considerarán las características generales y los aspectos peculiares de las principales infecciones en los inmigrantes, que pueden dividirse de forma práctica en tres apartados:

a) **Infecciones comunes.** Son las más frecuentes, y están representadas fundamentalmente por las infecciones respiratorias.

b) **Infecciones potencialmente transmisibles.** Dentro de este grupo destacan las producidas por cinco grupos de microorganismos: el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, los virus hepatotropos primarios B y C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *Treponema pallidum*. En todos los casos, la afectación por estos agentes biológicos puede manifestarse clínicamente (enfermedad) o ser asintomática (infección).

c) **Infecciones “exóticas” difícilmente transmisibles.** Se caracterizan por alguno de estos aspectos: (i) *la ausencia de un ecosistema* que permita su propagación a la población autóctona, como ocurre en las parasitosis intestinales y la malaria, (ii) *un corto periodo de incubación*, que hace prácticamente imposible su traslado a nuestra población por una simple razón temporal, como es el caso de las virosis tropicales (ej. virus Ebola).

### 1.3.1. Infecciones comunes

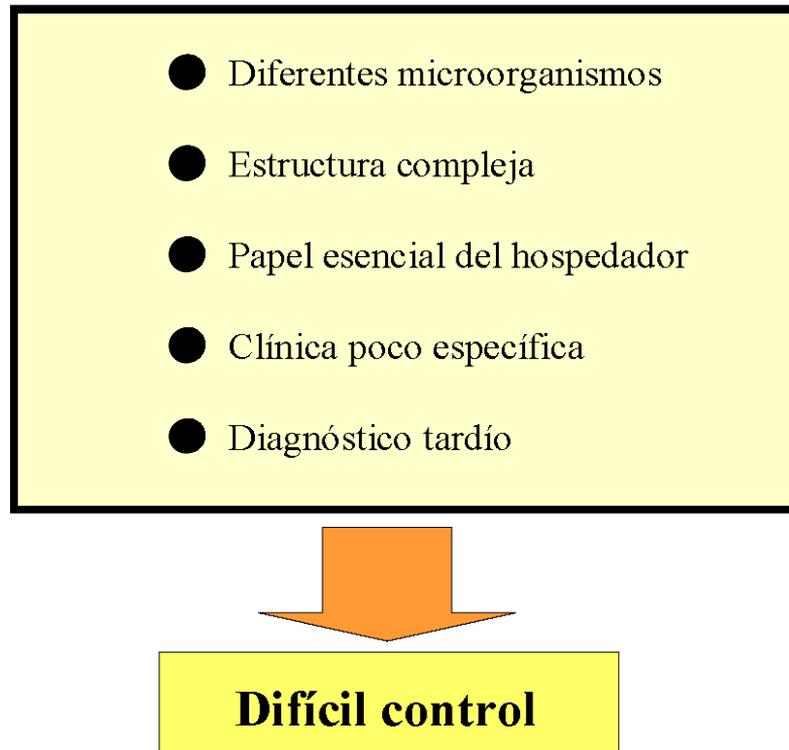
Como se ha señalado previamente, las formas más frecuentes de infección en el inmigrante son las mismas que las de la población autóctona, tanto en el ámbito ambulatorio como en el paciente ingresado.

### 1.3.2. Infecciones transmisibles

#### 1.3.2.1. Complejo *M. tuberculosis*

##### 1.3.2.1.1. Aspectos generales <sup>70</sup>

La interacción entre las bacterias del complejo *M. tuberculosis* y el ser humano ha sido constante a lo largo de la historia, ocasionando una importante morbilidad y mortalidad. El legítimo afán de los sanitarios por erradicar o, al menos limitar, las consecuencias de la infección tuberculosa, ha sido dificultado por las peculiares características de esta interacción, que resumimos en la figura siguiente (**Figura 1.14**):



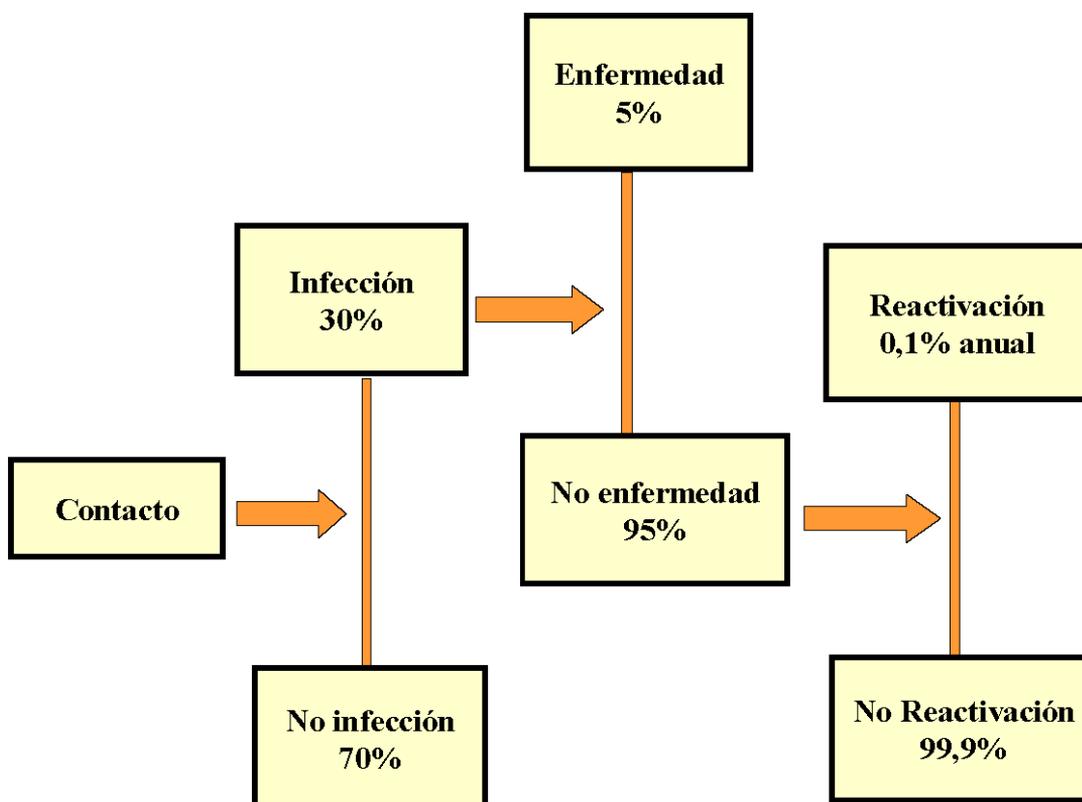
**Fig. 1.14.** Aspectos particulares de la infección y enfermedad tuberculosa.

La tuberculosis es un *síndrome*, no una enfermedad. Los microorganismos causales de la tuberculosis se incluyen taxonómicamente en el orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae*. En la actualidad el denominado “complejo *Mycobacterium tuberculosis*” incluye cinco especies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. Sin lugar a dudas, la tuberculosis producida por *M. tuberculosis* es la más importante desde el punto de vista sanitario y, por ello, en adelante nos referiremos de forma prácticamente exclusiva a este microorganismo. La tuberculosis por *M. bovis* es menos frecuente en los países industrializados debido al control de la tuberculosis animal y a la pasteurización de la leche, aunque constituye todavía un problema importante en los países en vías de desarrollo. *M. africanum* es responsable de un menor número de casos de tuberculosis en África, debido a su menor virulencia. La infección por *M. microti* (agente causal de tuberculosis en roedores) ha sido recientemente descrita en humanos, principalmente en inmunodeprimidos. Los escasos pacientes con tuberculosis producidos por *M. canetti* proceden del “cuerno de África” (Djibouti, Somalia). Por otro lado, no todas las bacterias de la especie *M. tuberculosis* tienen el mismo potencial de transmisión. En este sentido, tiene interés destacar la descripción de cepas

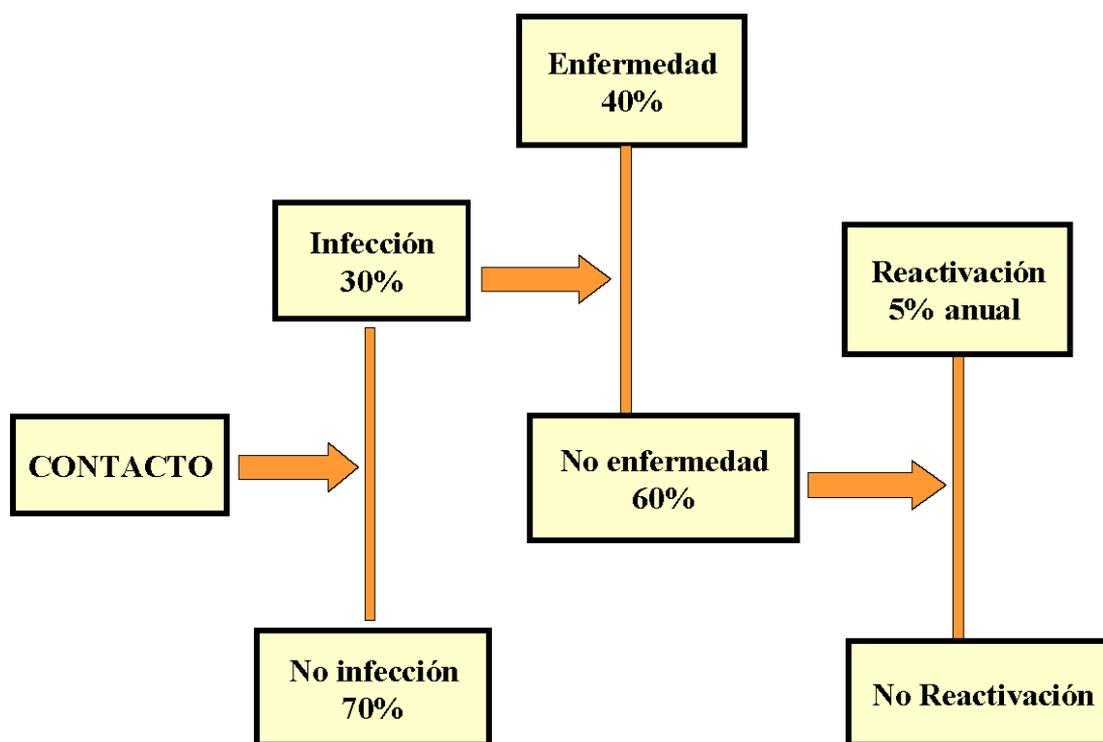
con una elevada virulencia (cepas Beijing) en diferentes zonas, incluida España (Gran Canaria)<sup>71</sup>.

*M. tuberculosis* ejerce sus efectos patógenos y evita la actuación de los mecanismos de defensa, mediante las estructuras presentes en su superficie (ácidos micólicos, sulfolípidos, “cord factor” y lipoarabinomano). Esta **compleja estructura** es la responsable de la virulencia de *M. tuberculosis* y su evasión de los mecanismos de defensa.

La secuencia habitual de la interacción entre un microorganismo y el ser humano consiste en tres fases consecutivas: **contacto, infección y enfermedad**. En la mayoría de casos, el contacto con un agente infeccioso, lleva a la infección y ésta da lugar a la aparición de enfermedad. Sin embargo, tras la interacción entre los bacilos tuberculosos y el ser humano los acontecimientos son algo diferentes, presentando además peculiaridades dependiendo de si afecta a sujetos inmunocompetentes (**Figura 1.15a**) o inmunodeprimidos (**Figura 1.15b**).



**Fig. 1.15a.** Historia natural de la tuberculosis en el inmunocompetente.



**Fig. 1.15b.** Historia natural de la tuberculosis en el inmunodeprimido.

El *contacto* entre el bacilo tuberculoso y el ser humano lleva a la infección en un porcentaje variable. En esta fase influyen dos tipos de factores: exógenos y endógenos. En lo que respecta a los *factores exógenos*, como el único reservorio de *M. tuberculosis* es la especie humana, la única forma posible de transmisión es interhumana, siendo excepcional el contagio por fómites o desde animales (domésticos o salvajes). Por otro lado, en el 95% de los casos la tuberculosis se transmite por vía aérea, siendo excepcional la transmisión por vía digestiva (en el caso de la infección por *M. bovis*) y existiendo casos concretos de escaso interés epidemiológico de transmisión por otras vías (p. ej. cutánea o sexual).

La transmisión por vía aérea se relaciona directamente, además de los factores de virulencia mencionados, con el potencial de generación de partículas infectantes por el transmisor. Esta situación guarda relación directa con: (i) el *número de bacilos*, (ii) la *localización del foco* tuberculoso, existiendo un mayor riesgo de transmisión en la tuberculosis laríngea, en las formas pulmonares cavitarias y neumónicas, y descendiendo en los casos de formas bacilíferas negativas, siendo prácticamente nulo en las formas con cultivo negativo, (iii) el *tiempo de contacto* con el enfermo, siendo máximo para las personas que conviven con un paciente tuberculoso y siendo menor en los contactos esporádicos, (iv) la *aerosolización del bacilo* producida al estornudar, hablar, cantar y, sobre todo, al toser y (v) las

*condiciones de hacinamiento* que aumenta la facilidad de transmisión entre sujetos enfermos y sanos.

De cualquier forma, varios datos observacionales sugieren que también existen *factores endógenos* (sexo, raza, variaciones individuales) que condicionan la mayor o menor facilidad para que tras un contacto tenga lugar la infección.

La *infección* se produce tras la llegada de partículas al alvéolo. Aunque los pacientes tuberculosos activos generan varios tipos de partículas portadoras de bacilos, sólo las partículas de 1-5  $\mu\text{m}$ , formadas por condensación de otras de mayor tamaño, son las realmente infecciosas, accediendo y depositándose en la región alveolar. Cada una de ellas contiene aproximadamente entre 1 y 5 bacilos, considerándose que deben llegar un mínimo de 10 a 200 partículas para que tenga lugar la infección.

La zona de llegada preferente es, lógicamente, la zona mejor ventilada del pulmón y corresponde a la región subpleural del lóbulo inferior. Los bacilos tuberculosos se encuentran en la región alveolar principalmente con los macrófagos alveolares, que constituyen más del 95% de las células presentes en dicha región<sup>72, 73</sup>, y con el surfactante que tapiza los alvéolos. La interacción inicial bacilo tuberculoso-macrófago alveolar humano se produce por fagocitosis mediada por varios tipos de receptores: (i) para elementos del complemento (CR1, CR3 y CR4), (ii) para manosa, (iii) los receptores para proteínas del surfactante, y (iv) tipo Toll.

Tras la unión a los macrófagos alveolares los bacilos tuberculosos son internalizados e incluidos en la vacuola de fagocitosis. En esta fase, los bacilos ponen en marcha estrategias de evasión capaces de superar los mecanismos de defensa, ya que los macrófagos alveolares no se encuentran activados por las citocinas. Con la excepción de la producción de óxido nítrico, se ha demostrado que todos los mecanismos bactericidas macrofágicos son anulados por productos derivados de las micobacterias. La consecuencia inmediata es la generación de un conjunto de sustancias quimioatrayentes procedentes tanto de las propias micobacterias o de sus fragmentos como de los propios macrófagos alveolares. Globalmente, las consecuencias son de tres tipos: (i) el crecimiento exponencial del número de bacilos que aumenta la carga infecciosa (ii) la aparición de una alveolitis, es decir, una inflamación de la región alveolar y (iii) la fuga de micobacterias, por vía linfática, hacia los ganglios regionales. En esta última región tiene lugar la respuesta inmunológica inicial del organismo a la infección tuberculosa, aunque habitualmente los bacilos escapan hasta el conducto linfático y entran en la circulación pulmonar accediendo al intersticio pulmonar y, atravesando el filtro pulmonar, a todos los órganos de la economía. Los principales focos metastáticos son los órganos muy irrigados, es

decir, el sistema nervioso central, el hueso esponjoso, hígado, riñón y región genital. En cada uno de estos órganos los bacilos son fagocitados por las células locales del sistema mononuclear fagocítico.

La respuesta inmune a las micobacterias tuberculosas es compleja siendo, en humanos, principalmente celular (no humoral). El papel principal correspondería a los linfocitos  $T\alpha/\beta$  CD4 activados con fenotipo Th1 colaborando directamente con los macrófagos, en segundo lugar a los linfocitos citotóxicos y en tercer lugar a los linfocitos T  $\gamma/\delta$ , siendo menos importante el papel de las células “natural killer”. Los datos inmunológicos y los estudios experimentales permiten sugerir que el control de la infección tuberculosa cursa en dos fases: (i) una primera fase en la que se produce una respuesta global citotóxica y apoptótica y (ii) una segunda fase en la que la activación macrofágica por citocinas linfocitarias lleva a un control de la infección.

Desde el punto de vista clínico, los sujetos inmunocompetentes desarrollan un equilibrio entre el bacilo y el organismo, que actúa hasta que una circunstancia predisponente sea capaz de reactivar la infección. Sin embargo, los individuos inmunodeficientes no son capaces de controlar la infección, desarrollando la enfermedad y, lógicamente, no se hacen positivos para la reacción tuberculínica.

La **enfermedad tuberculosa** presenta tres patrones diferentes: (i) la que aparece durante la primoinfección, (ii) la reactivación y (iii) la reinfección.

Durante la *primoinfección* aproximadamente el 95% de los pacientes permanecen asintomáticos (o con síntomas mínimos que recuerdan un episodio gripal) y sólo un 5% desarrollan enfermedad aparente. Lo habitual en estos sujetos es que se produzca una conversión tuberculínica que traducirá el desarrollo de linfocitos CD4 que reconocen al bacilo tuberculoso. Sin embargo, aproximadamente un 5% de los sujetos que sufren una primoinfección tuberculosa presentan manifestaciones clínicas que pueden ser locales: (p. ej. neumonía tuberculosa, por extensión de la alveolitis al resto del lóbulo pulmonar, o pleuritis tuberculosa, por rotura de un foco próximo a la cavidad pleural) o generales (tuberculosis miliar). En estos casos, la regla es que no se produzca la conversión tuberculínica, ya que la infección no ha sido adecuadamente controlada por el sistema inmune.

La *reactivación* tuberculosa tiene lugar en circunstancias en las que los mecanismos inmunes son incapaces de controlar la replicación de las micobacterias. Estas formas de enfermedad tuberculosa (las más frecuentes en nuestro medio) pueden expresarse con manifestaciones locales (principalmente en los vértices pulmonares, debido a la elevada concentración tisular de oxígeno), o afectar simultáneamente a diferentes órganos y sistemas.

La reacción tuberculínica en la reactivación de la tuberculosis puede ser positiva (asumiendo en estos casos una alteración local de la inmunidad) o negativa (señalando un profundo déficit de la inmunidad celular sistémica).

Finalmente, en diferentes circunstancias es posible que una *reinfección tuberculosa* sea la responsable de las manifestaciones clínicas.

En la práctica clínica, el *diagnóstico de enfermedad tuberculosa* se basa en la baciloscopia, el cultivo, las técnicas de identificación bioquímica y las pruebas de sensibilidad a fármacos. La *baciloscopia* (detección de bacilos ácido-alcohol resistentes o BAAR mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o fluorocromos como la auramina) es una prueba muy útil, aunque tiene dos limitaciones importantes: la sensibilidad (siendo negativa en casos poco bacilíferos) y la especificidad (ya que también detecta micobacterias no tuberculosas y no permite identificar la especie concreta dentro del complejo *M. tuberculosis*). El *cultivo*, en medios sólidos (p. ej. Löwenstein-Jensen, Coletsos), líquidos (radiométricos o no) o bifásicos (p. ej. MB Septi-Check®), constituye el “patrón áureo” en el diagnóstico de tuberculosis ya que tiene mayor sensibilidad y permite el aislamiento preciso para su identificación bioquímica y el estudio de resistencias. Sin embargo, estas técnicas de cultivo son lentas por lo que la información aportada es tardía.

En los últimos años, las técnicas de biología molecular han aportado una mayor rapidez en el diagnóstico y en la identificación de marcadores de resistencia. Sin embargo, estas técnicas no están al alcance de todos los laboratorios, lo que limita su utilidad práctica.

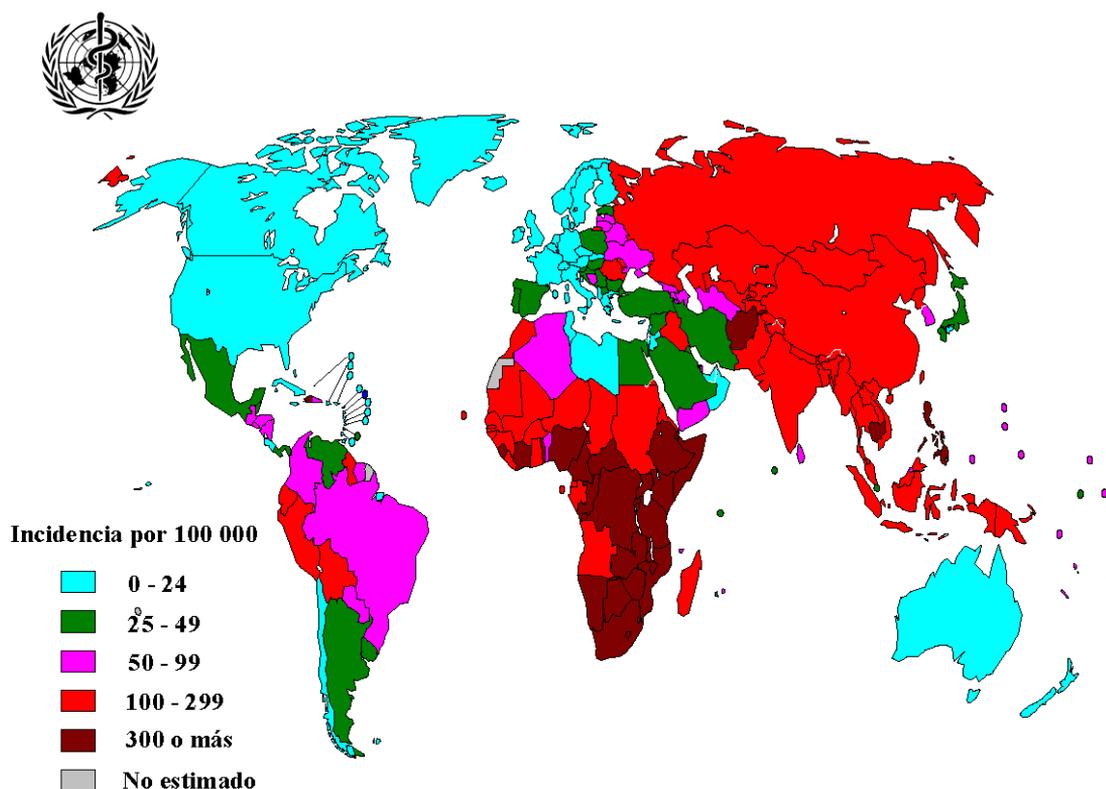
El *tratamiento actual de la tuberculosis* se fundamenta en la existencia de distintas poblaciones bacilares en el foco tuberculoso. La necesidad de eliminar estas diferentes poblaciones bacilares (excepto las totalmente durmientes, por el momento imposibles de erradicar) condiciona dos aspectos diferentes en el tratamiento antituberculoso: (i) el empleo de una combinación de fármacos activos frente a diferentes poblaciones y (ii) la utilización de fármacos durante periodos prolongados de tiempo. En este sentido, los fármacos con actividad frente a las bacterias de crecimiento rápido se denominan bactericidas, siendo el fármaco con más actividad la isoniacida (H). Los fármacos que previenen las recaídas se denominan esterilizantes, siendo la pirazinamida (Z) el más eficaz frente a los microorganismos en fase de inhibición ácida y la rifampicina (R) el más útil en la erradicación de bacilos parcialmente durmientes. Por ello, la combinación de tres o más fármacos antituberculosos, durante un periodo prolongado (meses), constituye la base del tratamiento de esta enfermedad. En este sentido, debemos señalar que la pauta “estándar” en personas autóctonas con tuberculosis se basa en la administración durante dos meses de isoniacida, rifampicina y pirazinamida,

continuando cuatro meses más con isoniacida y rifampicina. Las pautas indicadas (varios fármacos, tiempo prolongado) presentan dos tipos de problemas: (i) los derivados de la intolerancia, toxicidad individual e interacciones farmacológicas y (ii) la falta de cumplimiento terapéutico. Este último problema da lugar al abandono del tratamiento o, lo que es más preocupante desde un punto de vista colectivo, al empleo subóptimo, que conlleva una selección de resistencias.

En los últimos años, la OMS ha emitido un informe acerca de la resistencia farmacológica de *M. tuberculosis* en 62 países (75 localizaciones)<sup>74</sup>. En lo que respecta a los nuevos casos (no pretratados) la resistencia al menos a un fármaco oscilaba entre el 0% en países de Europa del Oeste y el 57.1% en Kazajistán, siendo la mediana de un 10,2%. La mediana de resistencia a fármacos específicos era la siguiente: estreptomicina 6.3%; isoniacida 5.9%; rifampicina 1.4% y etambutol 0.8%. La prevalencia de multirresistencia oscilaba entre el 0% en 8 países y 14.2% en Kazajistán e Israel. Las más altas tasas de multirresistencia fue detectada en Tomsk Oblast (Federación rusa) (13.7%), Karakalpakstan (Uzbekistan) (13.2%), Estonia (12.2%), Liaoning (China) (10.4%), Lithuania (9.4%), Latvia (9.3%), Henan (China) (7.8%), y Ecuador (6.6%).

Como consecuencia de las peculiares características mencionadas previamente y de la deficiente aplicación de métodos de control, la tuberculosis sigue siendo una enfermedad con una elevada prevalencia mundial. Desde *un punto de vista epidemiológico*, se considera que un tercio de la humanidad está infectada y en riesgo de desarrollar la enfermedad. En lo que respecta a la enfermedad tuberculosa, se calcula que la incidencia es de 9 millones de casos nuevos al año y la mortalidad por enfermedad tuberculosa, de 2-3 millones/anuales. En otros términos y siguiendo los datos aportados por la estrategia DOTS, puede afirmarse: (i) que la tuberculosis mata a más personas que cualquier otra enfermedad curable del mundo, (ii) que una persona con enfermedad tuberculosa contagia aproximadamente a 10-15 personas al año, lo que equivale a que cada segundo, una persona se infecta por el bacilo tuberculoso, (iii) que aproximadamente fallecen 4 personas debido a la tuberculosis cada minuto y (iv) que cada día 25.000 personas desarrollan tuberculosis y 5.000 mueren de la enfermedad.

La distribución de la tuberculosis es universal pero no uniforme, de tal forma que sus tasas de incidencia varían según los países de menos de 10 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, a más de 300 casos por 10<sup>5</sup> habitantes (**Figura 1.16**).



**Fig. 1.16.** Tasa de incidencia de enfermedad tuberculosa 2003.

Atendiendo a los últimos datos de la OMS, se estima que la incidencia mundial de esta enfermedad aumenta aproximadamente un 0,4% al año, pero con una mayor rapidez en el África Subsahariana y en los países de la antigua Unión Soviética<sup>75</sup>.

Estas desigualdades han hecho que países que previamente estimaban una erradicación de esta enfermedad dentro de sus fronteras<sup>76</sup>, se enfrenten ahora a un enlentecimiento del descenso previsto debido a la inmigración<sup>77-80</sup>. De hecho, en estos países de baja prevalencia, los casos de tuberculosis diagnosticados en inmigrantes suponen más del 50% de los casos totales de TBC diagnosticados en el país. A pesar de ello, la incidencia de tuberculosis continúa disminuyendo y según algunos autores las fechas de erradicación sólo se han retrasado<sup>81</sup>.

En el caso de España, el inadecuado control de la tuberculosis ha motivado que la tasa de enfermedad tuberculosa fuera mayor de la prevista con respecto a otros países desarrollados de nuestro entorno<sup>82</sup>. Por ello, los efectos de la pandemia por VIH motivó un aumento notable de casos de enfermedad tuberculosa<sup>83</sup>, aunque afortunadamente, con la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia, estas cifras comenzaron a corregirse<sup>84</sup>. Específicamente, la isla de Gran Canaria hasta 1999 presenta una tasa de

enfermedad tuberculosa similar a la del resto del territorio español<sup>85, 86</sup>, con un impacto de la inmigración muy limitado<sup>87</sup>.

### 1.3.2.1.2. Aspectos particulares en inmigrantes

El fenómeno de la inmigración, principalmente en los últimos años ha motivado un cambio en el perfil epidemiológico de la tuberculosis en España<sup>88, 89</sup>. Los principales aspectos de interés pueden resumirse en varios apartados.

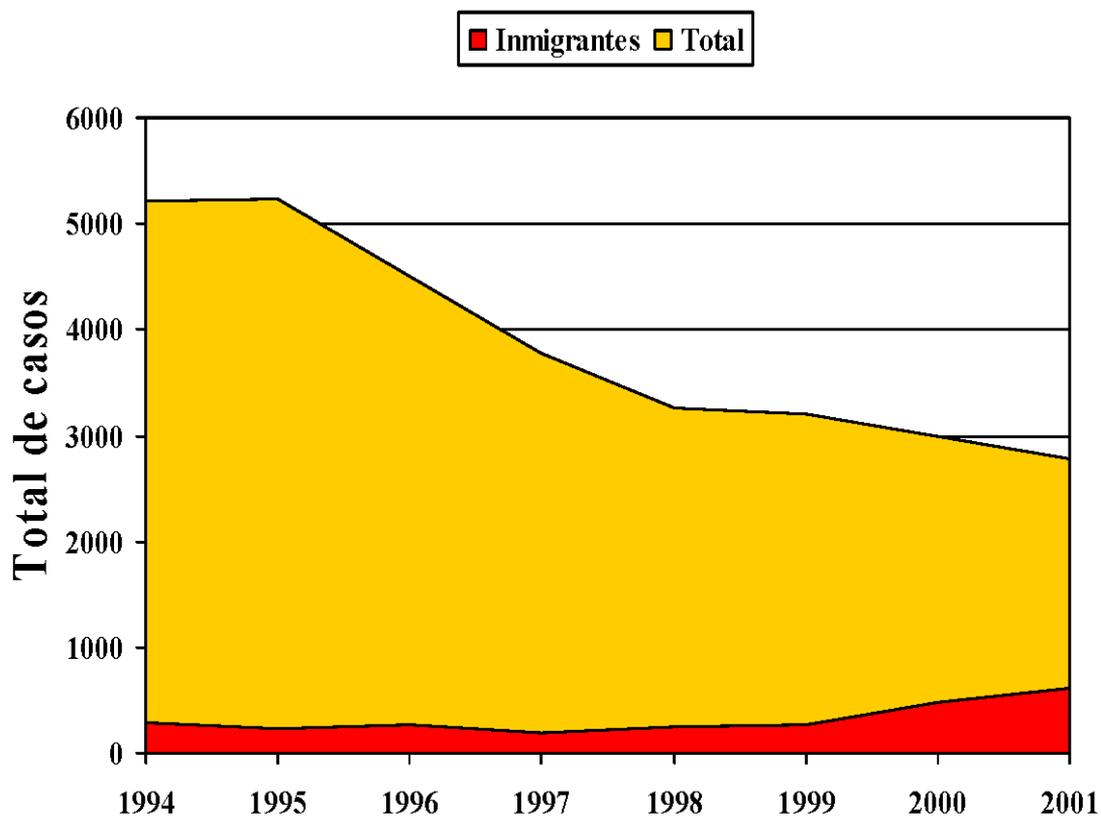
**a) El porcentaje de casos de enfermedad tuberculosa diagnosticados en inmigrantes en España ha aumentado, aunque su influencia sobre la evolución global de la enfermedad es escasa.**

Afortunadamente, las series de casos de enfermos tuberculosos procedentes de diferentes regiones españolas demuestran un descenso del número de casos en los últimos 10-15 años<sup>90-96</sup>, con excepciones muy concretas (como en El Egido, Almería)<sup>97</sup>. No obstante debemos señalar, que la “verdadera” incidencia de tuberculosis probablemente sea mayor que la señalada en estos estudios, ya que cuando se emplean sistemas específicos (p. ej. captura-recaptura) la incidencia real se duplica<sup>98</sup>. De cualquier forma, en la **Tabla 1.3**. se indican los datos más relevantes y las referencias bibliográficas que sustentan esta afirmación.

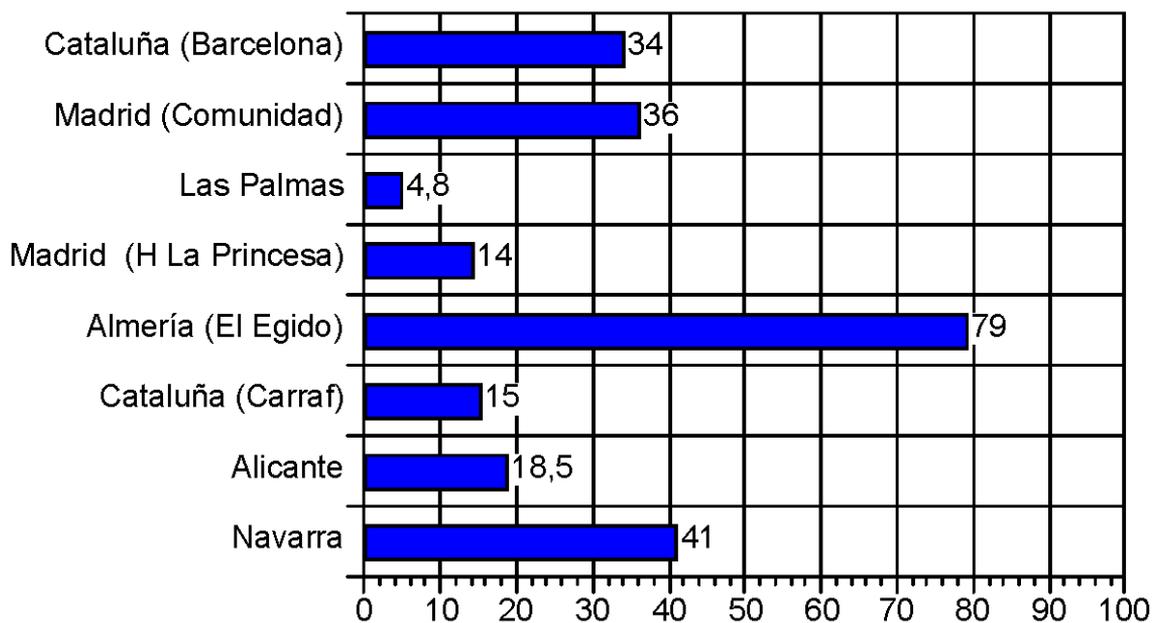
Autor	Región/Comunidad	Año de estudio	Incidencia
Boldú <sup>92</sup>	Navarra	1997-2002	21,57/100.000 habitantes
Cerezo <sup>93</sup>	Andalucía	1997	21,1/100.000 habitantes
		2000	17,3/100.000 habitantes
Ciruelos <sup>94</sup>	Vizcaya	1999	38/100.000 habitantes
		2001	18/100.000 habitantes
Díez <sup>97</sup>	Almería (El Egido)	1998	19/100.000 habitantes
		2001	33/100.000 habitantes
García Pérez <sup>95</sup>	Madrid	1994	34,4/100.000 habitantes
		2000	15,16/100.000 habitantes
Martín <sup>96</sup>	León	1992	47,2/100.000 habitantes
		1999	28,4/100.000 habitantes
Ordobás <sup>91</sup>	Madrid	1994	2198 casos
		2003	1077 casos
Orcau <sup>90</sup>	Barcelona	1990	67,1/100.000 habitantes
		2003	31,8/100.000 habitantes

**Tabla 1.3.** Incidencia de TBC en distintas regiones de España.

Asociado a este descenso del número global de casos, se ha observado un aumento del tanto por ciento en población inmigrante, como podemos observar en la **figura 1.17**. Esta situación, anecdótica hasta principios del siglo XXI en España<sup>83, 99</sup>, supone en la actualidad un problema importante, aunque muy variable dependiendo de las diferentes regiones geográficas, e incluso dentro de una Comunidad, una provincia o una misma ciudad<sup>90-92, 95, 97, 100-102</sup> (**Figura 1.18**).



**Fig. 1.17.** Casos de tuberculosis diagnosticados en las comunidades de Madrid y Cataluña (1994-2001)<sup>89</sup>.



**Fig. 1.18.** Porcentaje de tuberculosis diagnosticadas en población inmigrante.

Estos datos intentan situar en “el punto justo” la situación, evitando magnificar la asociación “tuberculosis-inmigración” y, por otro lado, identificando un colectivo en el que el control favorecerá la deseable eliminación global de la enfermedad.

En general, la tuberculosis en inmigrantes no se ha asociado a una elevada transmisión a la población autóctona<sup>103 104</sup>, demostrándose su diseminación entre el mismo colectivo de inmigrantes<sup>105</sup>. Sin embargo, la enfermedad tuberculosa asociada a la inmigración presenta algunos aspectos peculiares, como la introducción de cepas de *M. tuberculosis* con elevada virulencia<sup>71</sup>, patrones especiales de transmisión (p. ej. desde niños adoptados<sup>106</sup> o brotes relacionados con situaciones especiales<sup>88, 107</sup>).

### **b) La reactivación de una infección tuberculosa es la explicación tradicional de la enfermedad tuberculosa en inmigrantes.**

La interpretación habitual de la elevada prevalencia de enfermedad tuberculosa en inmigrantes es la *reactivación de una infección* adquirida en el país de origen.

Los datos que sustentan esta interpretación son de tres tipos: (1) la *comparación de los datos globales*, ya indicados en el epígrafe anterior, acerca de la incidencia de tuberculosis en los países de origen de los inmigrantes que residen en España, detallados previamente, (2) el estudio de la *prevalencia de infección tuberculosa en inmigrantes* y (3) *los estudios iniciales de epidemiología molecular*.

(1) Como ejemplo de la primera afirmación, según datos de la OMS, la incidencia estimada de tuberculosis en España es de 32 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, claramente inferior a los 235 casos por 10<sup>5</sup> habitantes estimados en Nigeria o los 344 casos por 10<sup>5</sup> de Sierra Leona<sup>75</sup>, países de procedencia de la gran mayoría de los inmigrantes subsaharianos en Gran Canaria.

(2) Sin embargo, los datos globales del país de origen no deben ser necesariamente equiparables a los presentes en población inmigrante que llega a nuestro país<sup>87, 108</sup>. Por ello, se han realizado varios estudios de prevalencia de infección tuberculosa en población inmigrante en España. Los resultados obtenidos se indican en la **tabla 1.4** en la que se recogen los 15 estudios principales publicados.

Autor	Año	Edad (años) /Sexo	Ámbito	Tiempo de estancia
Durán <sup>109</sup>	1996	26 ± 5 (V) 23 ± 7 (M)	Certificado médico	No consta (Recién llegados)
García Vidal <sup>110</sup>	1998	29 ± 7 (V)	Prisión	Variable (hasta > 10 años)
Paricio <sup>49</sup>	1998	11,1 ± 1,6 47% (V) 53% (M)	Rev. sistemática en adopción temporal	Recién llegados
Rivas <sup>111</sup>	2000	> 14 años 64V/16M	Centro de Salud	No consta
Lacalle <sup>112</sup>	2000	33 ± 9 82% M 18%V	Consultorio médico	56 ± 30 meses
Oliván <sup>47</sup>	2000	15 ± 1 100% V	Centro de acogida	No consta
Fernández <sup>113</sup>	2001	25 ± 4 (V) 23 ± 5 (M)	Campamento de refugiados	Recién llegados
Salinas <sup>114</sup>	2002	32 ± 7 V (65%)/M (35%)	Estudio de captación de casos	Variable hasta > 10 años
Huerga <sup>115</sup>	2002	17-44 años 30 M/12 V	Centro de Salud	2-84 meses
Huerga <sup>116</sup>	2002	0-13 años 48,8% V 51,2% M	Unidad Especializada	0-120 meses
Alcaide <sup>117</sup>	2004	29 ± 7 77,2%V 22,8%M	Búsqueda activa de casos	< 2 años de la llegada
Ramos <sup>118</sup>	2003	22-34 63,1%V	Certificado médico	< 1 año de la llegada
López Vélez <sup>119</sup>	2003	0-82 49,7% V 50,3% M	Unidad Especializada	34,8% < 3 meses 32,2%: 4-18 meses 33% > 18 meses
Lagares <sup>20</sup>	2004	21% < 14 73% 14-60 6% > 60 25%V/75%M	Unidad de referencia	No consta
Masvidal <sup>120</sup>	2004	9 ± 3,8 No distribución sexos	Heterogéneo - Sospecha TBC - Cribado - Contactos	No consta

\* Consideración de cicatriz vacunal (CV) y punto de corte (PC) en milímetros

\*\* Dificultades para evaluar la escara vacunal

**Tabla 1.4.** Prevalencia de infección TBC en población inmigrante en España.

Número	Origen (número)	Prueba tuberculínica positiva (%)	Datos técnicos*
1302	Asia del Sur y Este: (467) África subsahariana: (339) Europa del Este: (291) América Centro y Sur: (205)	43,7% 51,9% 42,6% 38,0%	CV: No PC: 10 mm.
141	África del Norte: 93 América Centro y Sur: 16 África subsahariana: 21 Otros: 11	50,7	CV: No*** PC: 5 mm.
242	Tindouf	PC 5-9 mm.: 3% PC: 10-14 mm.: 2,5% PC:>15 mm.: 2,5%	CV: No PC: 5, 10 y 15 mm.
80	Magreb	PC 5-9 mm.: 76,3% PC 10-14 mm.: 72,5% PC > 15 mm.: 66,3%	CV: Si PC: 5, 10 y 15 mm.
76	República Dominicana	PC 5-9 mm.: 7,9% PC > 10 mm.: 35,5%	CV: No PC: 5 y 10 mm.
40	Argelia: 22 Marruecos: 18	5%	CV: No PC: No consta
2216	Argelia:34 Camerún 62 Costa de Marfil: 5 Gambia: 12 Ghana 25 Guinea Bissau: 51 Liberia: 34 Mali: 69 Mauritania: 16 Nigeria: 202 R.D: Congo: 95 Rep. Guinea: 9 Sierra Leona: 51	Global: 32,6% Argelia:25,6% Camerún 48,4% Costa de Marfil: 27,8% Gambia: 11,2% Ghana 25% Guinea Bissau: 26,3% Liberia: 32,7% Mali: 24,1% Mauritania: 29,1% Nigeria: 34,0% R.D: Congo: 65,1% Rep Guinea: 20,9% Sierra Leona: 28,8%	CV: No PC: 10 mm.
406	África subsahariana 90 Latinoamérica: 61 África del Norte: 68 Europa del Este:13	Total: 31% África subsahariana 30,3% Latinoamérica: 37,2% África del Norte: 26,1% Europa del Este:23,6%	CV: No PC: 10 mm.
42	81% Ecuador 9,5% Colombia	5-9 mm.: 11,9% > 10: 45,2%	CV: No PC: 5 y 10 mm.
125	África Central:110 África Oeste:10 África Este: 4 África Sur:1	12,9%	CV: No PC:10 mm.
3151	América Latina:1245 Norte de África: 831 Asia y Filipinas: 401 Europa Oriental: 325 Centro y Sur de África 293	América Latina:25,4% Norte de África: 31,8% Asia y Filipinas: 49,6% Europa Oriental: 42,8% Centro/Sur de África 47,1%	CV: Si PC: 5 mm. en no vacunados y 15 mm. en vacunados
488	América Latina: 232 África:159 Europa del Este:97	Total: 10,9% América Latina: 5,8% África:19,1% Europa del Este:9,6%	CV: No*** PC: 10 mm.
453	África: 365 América Latina: 75 Asia: 9 Europa del Este: 4	Total: 44,2% África:43,6% América: 46,7% Asia:44,4% Europa del este: 50%	CV: No PC: 10 mm.
634	África subsahariana 75% Guinea Ecuatorial	5-9 mm.:16,4% > 10 mm.: 51,3%	CV: No PC: 5 y 10 mm.
128	América Latina: 45 India y Pakistán: 26 Filipinas: 21 África del Norte: 21	4,7%	CV: Si PC: 5 mm. en no vacunados y 15 mm. en vacunados

En la enorme variabilidad de los resultados obtenidos (2,5%-76,3%) influyen múltiples factores, aislados o en combinación: (i) el origen geográfico (no sólo áreas específicas sino países concretos dentro de las mismas), (ii) la edad y sexo de los sujetos, que claramente influyen en la infección tuberculosa, (iii) el momento de realización de la prueba tuberculínica (p. ej. recién llegados, residentes de > 1 año, ausencia de evaluación de este dato), (iv) el ámbito de estudio (centros de salud, búsqueda activa de casos, centros especializados), (v) la consideración o no de la vacunación con BCG (mediante evaluación de la cicatriz vacunal), aspecto difícil de valorar en subsaharianos y (vi) el límite de positividad de la prueba ( 5, 10 o 15 mm.).

Basándose en estos datos, se ha asumido que la prevalencia de infección tuberculosa en población inmigrante es mayor que en la población autóctona española, aunque estudios rigurosos en población autóctona aportan datos de una prevalencia similar a la de algunas series de inmigrantes <sup>82</sup>.

De cualquier forma, puede admitirse que la prevalencia de enfermedad tuberculosa en población inmigrante procedente de países con menor desarrollo es mayor (ajustadas las edades y sexos) que en la población autóctona española.

(3) Partiendo de la base de una mayor prevalencia de infección tuberculosa en el colectivo inmigrante, y teniendo en cuenta los estudios de biología molecular fundamentalmente realizados en el extranjero, la reactivación de la enfermedad tuberculosa aparece como la principal causa para explicar la mayor incidencia de enfermedad en esta población <sup>104, 121, 122</sup>.

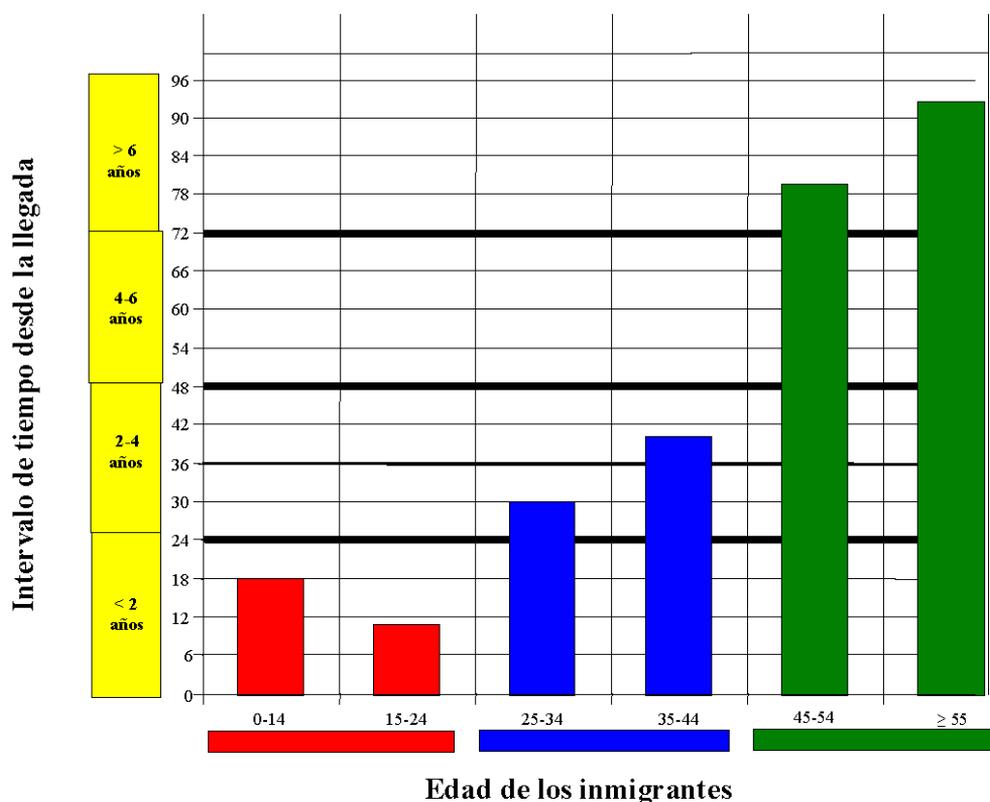
### **c) La infección exógena desempeña un papel en la aparición de casos en inmigrantes.**

Además de los datos indicados previamente, las condiciones de hacinamiento e insuficiente higiene presentes en algunos de estos colectivos <sup>123</sup> planteaban la posibilidad de una infección o reinfección exógena. En este sentido, varios estudios tanto españoles <sup>71, 124, 125</sup> como extranjeros <sup>126, 127</sup> sugieren la existencia de una infección exógena en casos de enfermedad tuberculosa en inmigrantes.

Por ello, parece razonable asumir que en la aparición de enfermedad tuberculosa en inmigrantes influyen dos mecanismos: la reactivación y la infección exógena (primo o reinfección), siendo desconocido el papel relativo de cada uno de ellos en la actualidad y, posiblemente variable, dependiendo de múltiples factores <sup>128</sup>, alcanzando la infección exógena en algunos estudios hasta uno de cada cinco casos de tuberculosis en inmigrantes <sup>128</sup>.

#### d) Aparición de enfermedad tuberculosa en los primeros cinco años tras la llegada del inmigrante al país

La enfermedad tuberculosa es poco frecuente en el momento de la llegada<sup>113, 129</sup>, pero el desarrollo de la misma se concentra en los primeros cinco años de residencia del inmigrante en el país de acogida. En múltiples publicaciones, tanto nacionales<sup>130-135</sup> como extranjeras<sup>104, 121, 122</sup> se constata este hecho, con una mayor prevalencia en el diagnóstico de TBC en torno a los 2-3 años. De cualquier forma, en este intervalo de tiempo influyen múltiples factores como la edad (más corto en menores de 25 años), el continente de origen (menor en europeos y americanos) o el ámbito de estudio (más corto en instituciones) (Fig. 1.19)<sup>130</sup>. Sin embargo, esta concentración temporal de los diagnósticos de TBC en población inmigrante, no descarta su aparición posterior, ya que en este grupo esta posibilidad se mantiene elevada en relación a la población autóctona durante más de 10 años<sup>136, 137</sup>.



**Fig. 1.19.** Intervalo de tiempo desde la llegada hasta el diagnóstico de tuberculosis según la edad del inmigrante.

**e) Además de la inmigración, en un tanto por ciento importante de casos coexisten otros factores de riesgo.**

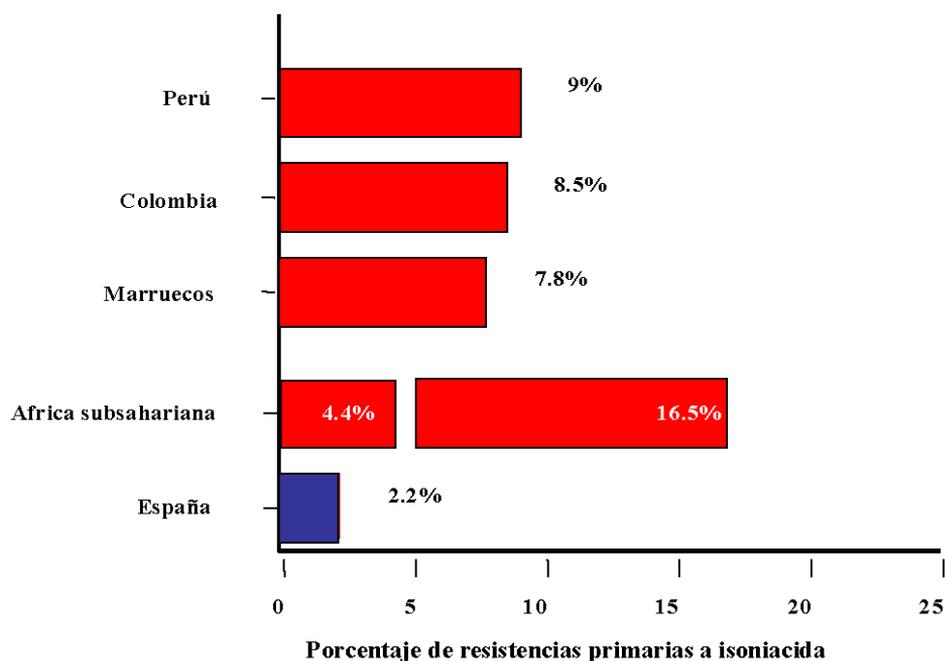
Como se ha señalado previamente, además del propio hecho de la inmigración, en este colectivo se asocian otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa. Entre los más señalados se incluye la coinfección por VIH (entre un 5-11%)<sup>97, 101, 131, 134, 135, 138</sup>, el alcoholismo<sup>131, 135</sup>, la adicción a drogas por vía parenteral<sup>101</sup> y el tratamiento inmunosupresor<sup>101</sup>.

**f) Existe una mayor presentación clínica de formas extrapulmonares.**

El porcentaje de formas extrapulmonares (incluidas las mixtas y diseminadas) de tuberculosis en la población autóctona de nuestro país está alrededor del 25%<sup>83, 85, 98, 132</sup>, lo que contrasta, con algunas excepciones<sup>134</sup> con una afectación extrapulmonar mayor del 40% en la población inmigrante<sup>100, 132, 139, 140</sup>. Aunque este hecho está bien documentado, no existe una explicación plausible.

**g) Existe una mayor prevalencia de resistencias primarias.**

Una característica importante de la tuberculosis en la población inmigrante es el mayor índice de resistencias primarias, en su mayoría a isoniacida<sup>141</sup>. En la **figura 1.20** se indican los porcentajes de resistencia a este fármaco en algunos de los países de origen de los inmigrantes<sup>142</sup>.



**Fig. 1.20.** Resistencias primarias a Isoniacida.

Este fenómeno se ha comprobado en series españolas<sup>134, 135, 138, 143</sup>, aunque en algunos casos no se han detectado diferencias significativas con las cepas estudiadas en pacientes autóctonos<sup>144</sup>. De cualquier forma, parece razonable hasta conocer la sensibilidad exacta de la cepa, el empleo inicial de cuatro tuberculostáticos<sup>89, 145</sup>.

#### **h) Existe un peor cumplimiento terapéutico en este colectivo**

Algunos colectivos de inmigrantes presentan características, que hacen que su cumplimiento terapéutico de la enfermedad tuberculosa sea deficiente<sup>109, 146, 147</sup>. Los principales motivos de la falta de cumplimiento son: (i) la barrera idiomática, (ii) las diferencias culturales, (iii) la baja percepción de enfermedad, (iv) la gran movilidad geográfica y (v) la situación de irregularidad legal, que se asocia a desconfianza ante los organismos sanitarios oficiales.

Esta situación se constata en los estudios españoles que abordan este problema<sup>97, 134, 148</sup>. Por ello, una estrategia básica en el control de la tuberculosis importada es el uso de recursos destinados al control directo del tratamiento, empleando en lo posible, las pautas más breves<sup>89</sup>.

#### **i) No existe una actitud común en la detección de infección y enfermedad tuberculosa en este colectivo.**

En los países con baja prevalencia de tuberculosis, los sistemas de detección precoz de tuberculosis son muy diferentes. En algunos casos (p. ej. España, Italia o Dinamarca) no existe ninguna política establecida<sup>127</sup>. En otros países (p. ej. Holanda, Canadá, Gran Bretaña)<sup>149-152</sup> el cribado tiene lugar en el país de destino. Finalmente, en USA o Australia el estudio previo tiene lugar en el país de origen, antes de autorizar el permiso de residencia<sup>127</sup>.

En general, la técnica más utilizada es la radiología de tórax, que permite identificar tanto lesiones sugerentes de actividad como imágenes residuales<sup>151</sup>, siendo complementada con la baciloscopia de esputo para la detección de casos activos<sup>153</sup>. Tradicionalmente los sujetos son clasificados como clase A (baciloscopia positiva), B1 (clínicamente activos no infecciosos, si la radiología indica actividad pero la baciloscopia es negativa), B2 (clínicamente inactivos, no infecciosos, cuando se observan imágenes radiológicas residuales) y normales, cuando no existen imágenes radiológicas anormales.

Desde el año 2000, el Instituto de Medicina Norteamericano recomienda la realización de una prueba tuberculínica, con el objetivo de detectar casos de tuberculosis latente<sup>151, 154</sup>. Los beneficios y desventajas de esta técnica han sido planteados en dos estudios teóricos de coste-eficacia<sup>155, 156</sup>, que difieren sobre todo en la población objetivo del estudio, ya que en el

artículo de Schwartzman<sup>156</sup> se divide a la población en alto y bajo riesgo. De todas formas es interesante señalar que ambos programas son muy costosos y de difícil implementación<sup>157</sup>.

En ausencia de programas de cribado, la mejor forma de disminuir el impacto de la tuberculosis en inmigrantes es la detección precoz de enfermos tuberculosos y los estudios de contactos de los mismos<sup>107, 123, 157</sup>.

**j) Existen actitudes variables en el manejo de la tuberculosis latente en inmigrantes.**

El manejo de la tuberculosis latente en inmigrantes es probablemente uno de los aspectos más discutidos en el manejo de esta enfermedad. Básicamente, el problema radica en una valoración ponderada de las ventajas (evitar la evolución de la infección a enfermedad) con los inconvenientes (toxicidad medicamentosa y posible selección de resistencias<sup>158</sup>).

La decisión de instaurar una quimioprofilaxis secundaria se basa en 5 aspectos interrelacionados: (i) la fiabilidad del diagnóstico<sup>151, 159, 160</sup>, (ii) la demostración de un riesgo elevado de evolución de la infección a enfermedad<sup>161</sup>, (iii) la eficacia de la pauta empleada<sup>162-164</sup>, (iv) la toxicidad de la pauta utilizada<sup>165-168</sup> y (v) el cumplimiento<sup>169-173</sup>.

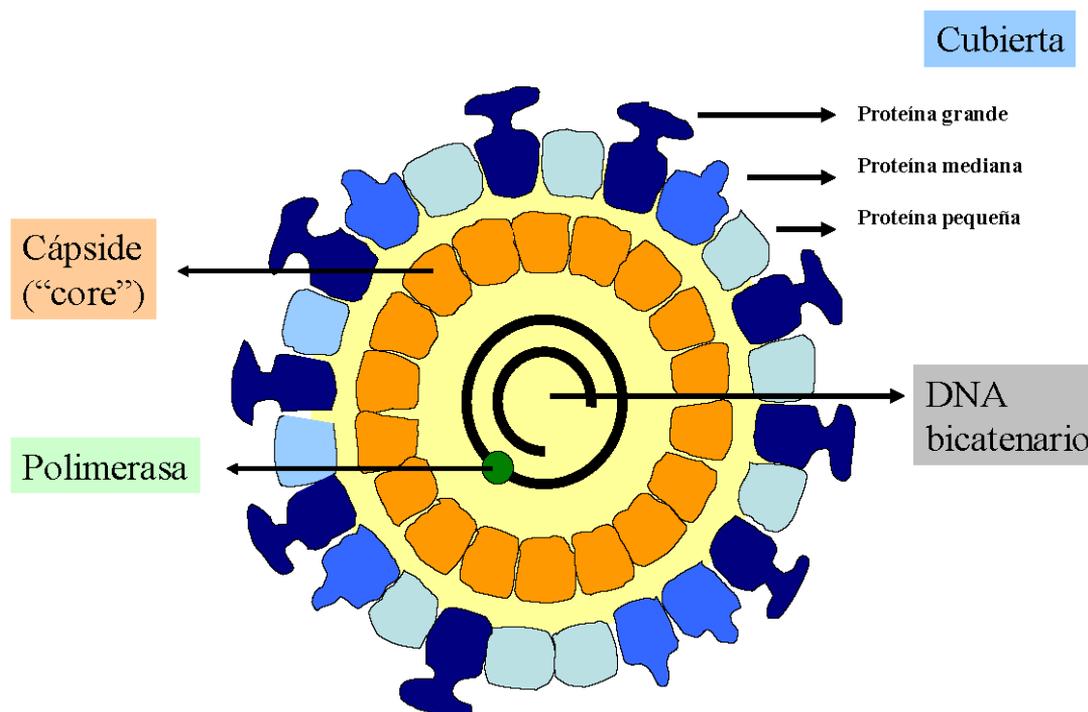
Integrando los datos previos, y de acuerdo con el Consenso para el manejo de la tuberculosis importada<sup>89</sup>, en este momento, y con los datos existentes, parece que no debe recomendarse como estrategia general el empleo de la quimioprofilaxis secundaria en el inmigrante por el simple hecho de ser inmigrante. Sin embargo, si incrementamos la eficacia del diagnóstico, contemplamos el aumento de la posibilidad real de progresión de infección a enfermedad (país de origen, edad al diagnóstico), empleamos pautas eficaces basadas en las que se considere el riesgo de resistencia a isoniacida, minimizamos la toxicidad y aseguramos el cumplimiento, esta estrategia podría ser útil en un subgrupo de inmigrantes.

## 1.3.2.2. Virus B de la hepatitis

### 1.3.2.2.1. Aspectos generales

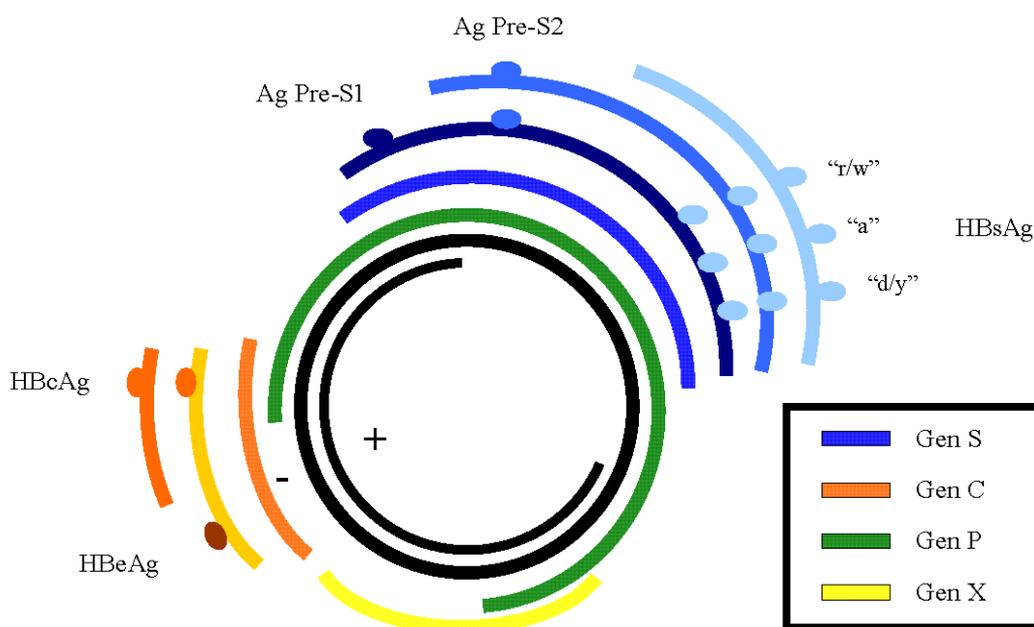
Según la OMS, más de 2.000 millones de personas han sido infectadas por el virus B de la hepatitis, de las cuales 350 millones son portadores crónicos de la enfermedad<sup>174, 175</sup>. Esta infección crónica puede llevar al desarrollo de cirrosis y carcinoma de hígado aproximadamente en el 25% de los casos, variando ampliamente según los estudios realizados<sup>176</sup>. En este apartado señalaremos de forma muy resumida los principales aspectos generales de la infección por VHB precisos para comprender las peculiaridades en la población inmigrante.

El virus B de la hepatitis (VHB) tiene forma esférica y un tamaño pequeño (42 nm.), incluyéndose dentro de la familia *Hepadnaviridae*<sup>177</sup>. Esta familia (que incluye otros virus que afectan a marmotas y a aves) se caracteriza por la presencia de DNA parcialmente bicatenario y un marcado hepatotropismo<sup>178</sup>. Desde un punto de vista estructural, está formado, por dos componentes principales: una cubierta externa proteica (o antígeno de superficie, HBsAg) y la nucleocápside (formada por las proteínas del “core” o HbcAg y el DNA bicatenario (**Figura 1.21**)).



**Fig. 1.21.** Estructura del virus B de la hepatitis

El genoma del VHB es una molécula circular de aproximadamente 3200 nucleótidos, formado por una cadena de polaridad negativa completa y una cadena de polaridad positiva de menor longitud. En el extremo 5' de la cadena completa se localiza la DNA polimerasa. La cadena de polaridad negativa contiene cuatro marcos de lectura abierta (ORF = *open reading frames*), equiparables a genes, denominados S, C, P y X. Debido a la compacta estructura del genoma, se produce un solapamiento de estos genes, por lo que las mutaciones en un determinado punto pueden afectar a más de un gen<sup>179</sup>. **La región S** (“*superficie*”), como señalábamos anteriormente, da lugar por lecturas alternativas a tres tipos de proteínas: grande (L de *large*, gp42), mediana (M de *medium*, gp36) y pequeña (S de *small*, gp27). Todas estas proteínas comparten lógicamente determinantes antigénicos (p. ej. el “a”) y difieren en otros (**Figura 1.22**). Las proteínas de tamaño mediano y grande, poseen determinantes antigénicos (Pre-S1 y Pre-S2) esenciales en la unión del VHB a sus receptores específicos y en la inducción de una respuesta inmune (humoral y celular) eficaz frente a este virus. La región S posee un promotor de transcripción propio, lo que hace posible que la célula infectada sintetice y excrete el HBsAg sin que exista replicación del genoma ni síntesis de ningún otro producto de expresión.



**Fig. 1.22.** Relación genoma-proteínas-antígenos.

**La región C** (“*precore-core*”) contiene dos señales de iniciación de transcripción, que codifican dos proteínas, el HbcAg, componente de la cápside viral, de 21.000 daltons, y un péptido de 16.000 daltons, el HbeAg. La secuencia corta situada entre los dos codones de iniciación se denomina preC o pre-core. **La región P** (“*polimerasa*”) es el ORF de mayor tamaño y codifica un polipéptido básico que tiene asociadas la actividad ADN polimerasa, transcriptasa inversa y RNAasa. Finalmente, **la región X** codifica una proteína no estructural, denominada antígeno X (HBxAg), que es un potente transactivador de transcripción, actuando también como transactivador de genes celulares, por lo que parece desempeñar un papel importante en la hepatocarcinogénesis.

Estos genes codifican la síntesis de varias proteínas esenciales para la función del VHB. Un aspecto que habitualmente da lugar a confusión es el empleo ambiguo de dos tipos de términos: proteínas y antígenos. Así, como señalábamos, el gen S da lugar, por lecturas alternativas a tres tipos de proteínas: grande (L de *large*, gp42), mediana (M de *medium*, gp36) y pequeña (S de *small*, gp27). Las proteínas de tamaño mediano y grande, poseen otros determinantes antigénicos (Pre-S1 y Pre-S2) esenciales en la unión del VHB a sus receptores específicos y en la inducción de una respuesta inmune (humoral y celular) eficaz frente a este virus.

Como ya se ha indicado, en la región C existen dos señales de iniciación de la transcripción, que corresponden a la síntesis de HbcAg y HbeAg. El destino de ambas proteínas, como señalaremos posteriormente, es diferente, permaneciendo el fragmento mayor en el hepatocito, para la formación de nuevos viriones y liberándose el fragmento pequeño al plasma, constituyendo el HbeAg. Es relativamente frecuente, la presencia de variantes del VHB con mutaciones en el codon 28 (la más frecuente G1896 → A) que lo transforman en un codon de terminación. La consecuencia práctica es que, sin alterar la síntesis de HbcAg y, por lo tanto, sin alterar la viabilidad del virus, no tiene lugar la transcripción del fragmento HbeAg. A estas variantes de VHB se les denomina mutaciones “pre-core”<sup>180</sup>. Las variantes “pre-core” se asocian con un incremento en la virulencia y son prevalentes en la cuenca mediterránea. Por otro lado, existen mutaciones del BCP (*basal core promoter*) que pueden aparecer de forma aislada o asociadas a mutaciones “pre-core”. Estas mutaciones son prevalentes en países asiáticos<sup>181</sup>.

Prácticamente desde la descripción del HBsAg (denominado también antígeno Australia), se constató mediante estudios serológicos, varios subtipos del VHB. Así, aunque todos los VHB compartían el epítipo “a” (residuos 124-147) en el HBsAg, la presencia de modificaciones de aminoácidos en la posición 122 y 160 permitieron identificar variantes

excluyentes (*d/y*) y (*w/r*), describiéndose cuatro fenotipos diferentes (*adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*). Posteriormente, se identificaron otras variedades, de tal forma que en la actualidad se han descrito múltiples variantes fenotípicas atendiendo a las variaciones antigénicas del HBsAg. El estudio molecular de estas variantes ha permitido comprobar que realmente corresponden a ocho diferentes **genotipos de VHB**, con una divergencia mayor de un 8% en la secuencia del genoma<sup>182-184</sup>. Estos genotipos, denominados con las letras A-H pueden, a su vez, ser divididos en genosubtipos<sup>177</sup>. En la **tabla 1.5** se indica la correspondencia entre los fenotipos y genotipos indicados.

Genotipo	Genosubtipo	Fenotipo HBsAg	Distribución geográfica
A	A2	<i>adw2</i>	<b>Europa</b> , Norteamérica, Australia
	A1	<i>ayw1, adw2</i>	<b>África</b>
B	B1, B2, B3	<i>adw2</i>	Sur y Sudeste asiático
	B4	<i>ayw1</i>	Sur y Sudeste asiático
	B2*	<i>adw3</i>	Sur y Sudeste asiático
C	C1, C2, C4	<i>adr</i>	Sur y Sudeste asiático
	C3	<i>adrq-</i>	Nueva Guinea, Pacífico
	C1, C2	<i>ayr</i>	Sur y Sudeste asiático
	C1, C3*	<i>adw2</i>	Sur y Sudeste asiático
	C4*	<i>ayw3</i>	Sur y Sudeste asiático. Pacífico
D	D1, D3, D4	<i>ayw2</i>	Mediterráneo, Este de Europa, Oriente Medio
	D2, D3	<i>ayw3</i>	Mundial
	No asignado*	<i>adw3</i>	<b>España</b> , Este de Europa
	D2*	<i>ayw4</i>	<b>España</b> , Este de Europa, Estados Unidos
E	-	<i>ayw4</i>	<b>Africa subsahariana</b>
F	F1, F2	<i>adw4q-</i>	América Latina, Alaska, Pacífico
	F1, F2*	<i>ayw4</i>	América Latina
G	-*	<i>adw2</i>	Europa, Norteamérica
H	-*	<i>ayw4</i>	América Central, Méjico, California

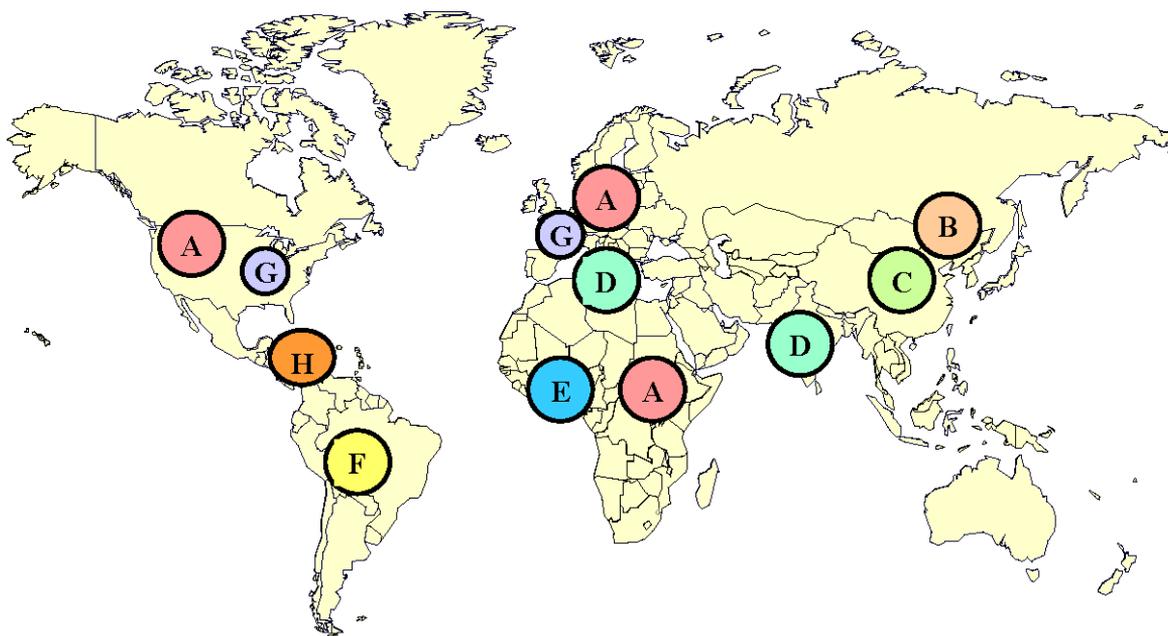
\* Baja frecuencia

**Tabla 1.5.** Genotipos y fenotipos VHB. Modificada de Echevarría Mayo<sup>185</sup>.

Específicamente, en población residente en España, dos genotipos (A y, en menor medida D) son los más frecuentes, siendo el resto menos frecuentes (tanto de forma aislada como en coinfección<sup>186-189</sup>). En estudios realizados en población española de Gran Canaria los genotipos predominantes son también el A y D, aunque la prevalencia del genotipo A es mayor que la del D<sup>190</sup>.

El estudio de la enfermedad producida por los diferentes genotipos no sólo tiene un interés académico, sino que se asocia a diferencias geográficas, manifestaciones clínicas y

evolutivas, asociación con mutaciones genéticas y respuesta al tratamiento. Así, la *distribución geográfica* de los principales genotipos se representa en la **figura 1.23** y en la **tabla 1.5**. Tiene interés recalcar, en este aspecto, que los genotipos más prevalentes en África son el A y el E <sup>191, 192</sup>, con una mayor prevalencia de este último en África del Oeste <sup>193</sup>.



**Fig. 1.23.** Distribución geográfica de los genotipos del VHB.

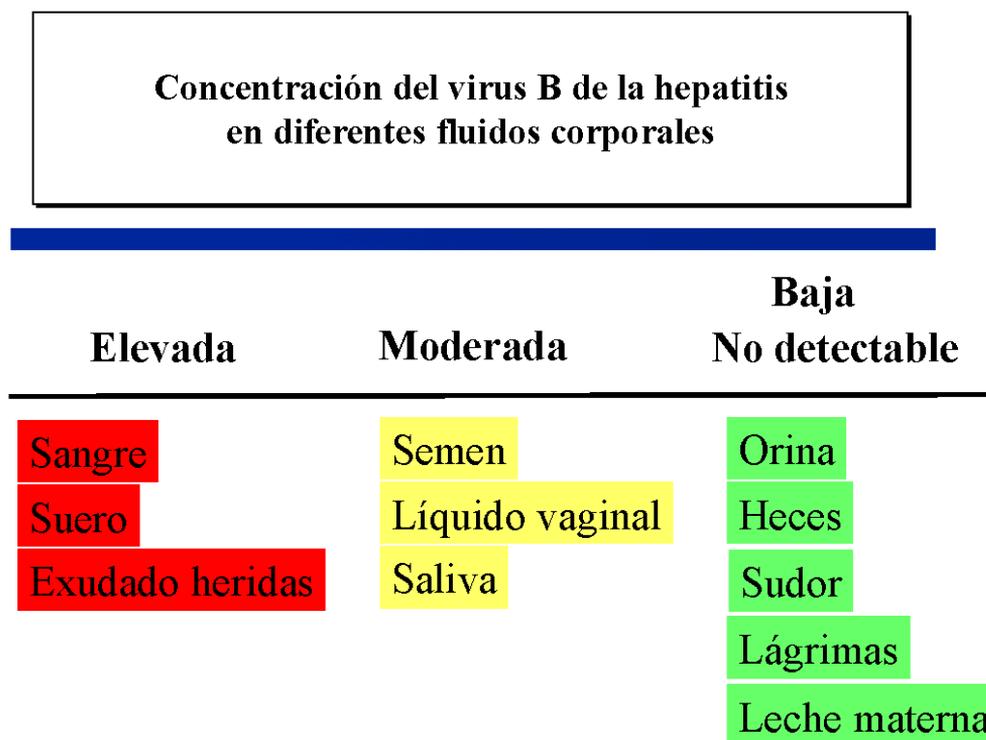
En segundo lugar, las *manifestaciones clínicas y evolutivas* presentan peculiaridades dependiendo del genotipo implicado. Así, en asiáticos, las infecciones crónicas por el genotipo B (con diferencias entre genosubtipos) <sup>194</sup> tienen un curso más benigno que las relacionadas con el genotipo C <sup>183</sup>. En otros estudios, realizados en población europea, se ha atribuido una mayor tendencia a la cronificación por el genotipo A y una mayor asociación con hepatitis fulminantes en el genotipo D <sup>195</sup>. Finalmente, en Gran Canaria, la infección por el genotipo A tiende a presentar una menor carga viral y una menor replicación que el genotipo D <sup>190</sup>.

En tercer lugar, las *mutaciones del gen C* se han asociado a genotipos específicos. Así, parece bien establecida la asociación de las mutaciones “pre-core” con el genotipo D o las de la región BCP con genotipos B o C <sup>180, 196</sup>.

Finalmente, la *respuesta al tratamiento* de la infección crónica por VHB puede verse afectada por el genotipo responsable. Así, existen datos en los que la respuesta al tratamiento

con interferón es mejor en presencia de un genotipo A (comparado con genotipo D) y en casos de hepatitis crónica relacionada con genotipo B (con respecto a genotipo C)<sup>197, 198</sup>.

Como el ser humano es el único reservorio del VHB, la **transmisión** depende del contacto de un individuo sano con determinados líquidos corporales de un sujeto infectado. En la **figura 1.24** se indica la concentración relativa de VHB en diferentes fluidos corporales. Teniendo en cuenta estos datos es fácil comprender que existen dos vías principales de transmisión del VHB: vertical y horizontal. La *transmisión vertical* (madre-hijo) tiene lugar durante el parto. La transmisión horizontal se produce principalmente por vía parenteral (el contacto con sangre y hemoderivados durante transfusiones no controladas, uso de drogas por vía parenteral compartiendo jeringuillas o en el ámbito sanitario), por vía sexual (tanto homosexual como heterosexual) y en otras circunstancias (infecciones infantiles en países en vías de desarrollo). Como indicaremos posteriormente, la evolución de la infección por el VHB depende, entre otros factores, de la edad a la que se adquiere la infección, siendo mayor la tendencia a la cronificación en los primeros años de la vida (transmisión vertical y formas infantiles horizontales).



**Fig. 1.24.** Concentración relativa del VHB en diferentes fluidos corporales.

El **ciclo vital** del VHB en el hospedador se desarrolla según un esquema patocrónico complejo<sup>199, 200</sup> (**Figura 1.25**). Inicialmente es preciso que el VHB acceda al hígado por vía

hematogena. Posteriormente tiene lugar la adhesión a los hepatocitos, mediada por la interacción entre los antígenos del virus (HbsAg, Pre-S1 y Pre-S2) y moléculas de membrana

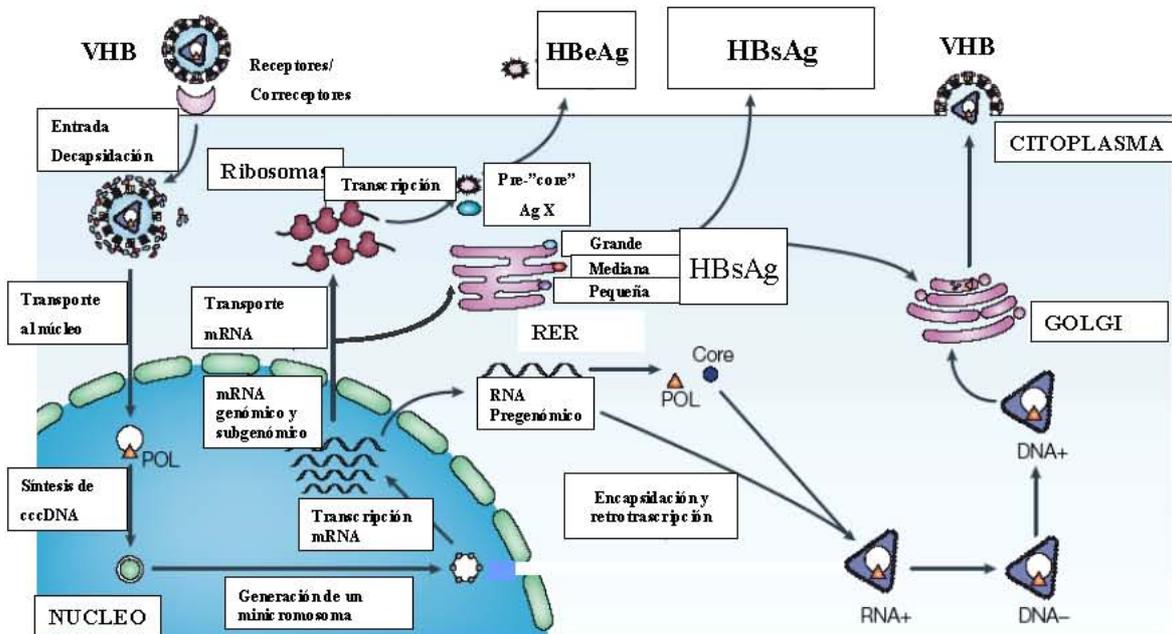
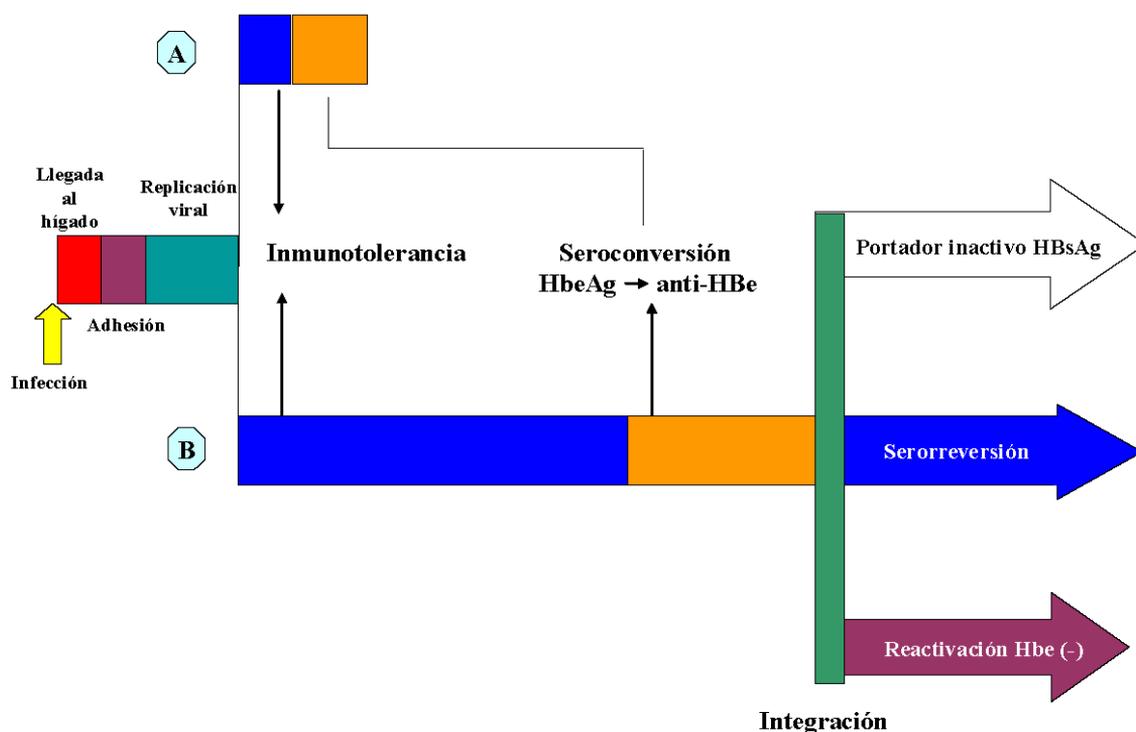


Fig. 1.25. Ciclo hepático del virus B de la hepatitis.

del hepatocito [anexina V y/o el antígeno del carcinoma de células escamosas- 1 (*squamous cell carcinoma antigen 1* SCCA1)]. Una vez en el interior del hepatocito, se libera el DNA genómico en el citoplasma y accede al núcleo, convirtiéndose en cccDNA (DNA circular covalentemente cerrado) que sirve de molde para la transcripción de 4 tipos de RNA mensajero que son exportados al citoplasma para la síntesis proteica y la formación del genoma viral. Como puede observarse en la **figura 1.25** el RNA de mayor tamaño, por un lado dirige la síntesis de polimerasa y de la proteína del core y, por otro sirve de molde para la retrotranscripción (RNA pregenómico), generando una hebra de DNA de polaridad negativa, molde a su vez para la síntesis de la cadena positiva del DNA viral. La transcripción de proteínas de la cubierta tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso, siendo exportadas directamente al plasma o transportadas al aparato de Golgi, en donde se produce el ensamblaje viral y la formación de viriones. Finalmente, otros mRNA dan lugar al antígeno “e”, que es liberado al plasma y al antígeno X. De esta forma, la replicación viral inicial da lugar a la liberación al plasma de tres tipos de componentes: viriones, esferas o filamentos con proteínas

de la cubierta (HBsAg) y HBeAg. A diferencia de otros virus, el VHB no es directamente citopatógeno, dependiendo la lesión de los hepatocitos de la respuesta inmune del hospedador (principalmente mediada por linfocitos T citotóxicos).

Tras la replicación viral, e independientemente de la evolución posterior, los sujetos infectados por VHB presentan una *fase de inmunotolerancia*. Esta fase se caracteriza por la ausencia de clínica, normalidad de las transaminasas y mínima inflamación hepática, asociada a una elevada replicación viral, que puede ponerse de manifiesto por varios datos: la elevada concentración de ADN-VHB en suero (y tejido hepático) así como la presencia de HBsAg y HBeAg en suero. La duración de esta fase es breve en el adulto inmunocompetente (2-4 semanas) mientras que en la infección neonatal puede durar décadas (**Figura 1.26**).



**Fig. 1.26.** Evolución de la infección aguda y crónica por el VHB.

Una segunda fase, denominada *fase de seroconversión* se define por la respuesta inmunológica al VHB. Esta fase es diferente en las hepatitis agudas que se resuelven y en las hepatitis que se cronifican.

En el primer caso, la destrucción hepatocitaria lleva a las manifestaciones clínicas propias de las *hepatitis agudas* (ver más adelante), con hipertransaminasemia, asociados a una disminución de la carga viral del VHB, a la desaparición del HBeAg (y aparición de anti-HBe)

así como a la desaparición de HBsAg, con aparición de anti-HBs. Aunque este patrón evolutivo se interpreta habitualmente como el de una hepatitis B “pasada y resuelta”, empleando técnicas ultrasensibles es posible detectar genoma del VHB en hepatocitos y plasma. Además, aunque infrecuentemente, sujetos con este patrón evolutivo, sometidos a inmunodepresión, han desarrollado una reactivación de la infección por VHB<sup>199</sup>.

Por otro lado, en sujetos que desarrollan una *hepatitis crónica*, la respuesta inmunológica al VHB da lugar a elevación intermitente de las transaminasas y a inflamación hepática, con niveles fluctuantes de ADN-VHB en suero, con o sin seroconversión (desaparición de HBeAg con aparición de anti-HBe). Se ha observado que la duración de esta fase, así como la frecuencia y gravedad de exacerbaciones se relaciona con el desarrollo ulterior de cirrosis y hepatocarcinoma. Los principales factores asociados a una seroconversión son: la edad avanzada, los niveles elevados de transaminasas, la presencia de exacerbaciones agudas y algunos genotipos (más frecuente en el B que en el C). La tasa de seroconversión (espontánea o inducida por tratamiento) es baja (< 5% anual)

De forma global, se considera que tras la infección aguda, entre un 5-10% de sujetos desarrollarán una hepatitis crónica<sup>199</sup>, siendo mayor en aquellos casos infectados perinatalmente (90%) o en la infancia (20%) y menor en adultos inmunocompetentes (< 1%).

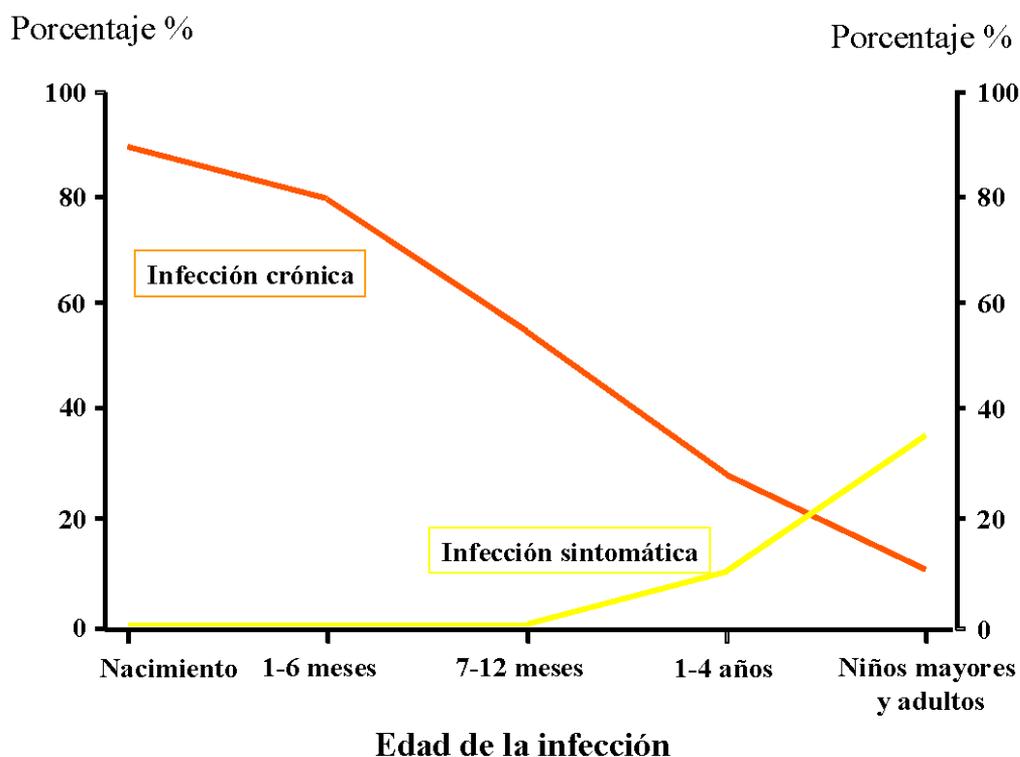
En las formas crónicas, la fase de seroconversión continúa con una *fase de integración* del genoma vírico en el genoma del hepatocito o de persistencia en forma de episomas completos (**Figura 1.26**). El estudio clínico, virológico y evolutivo de estas personas demuestra tres patrones diferentes: (i) “portadores inactivos de HBsAg”, asintomáticos, con niveles normales de transaminasas, negatividad para HBeAg y niveles bajos o indetectables de DNA de VHB. Esta situación puede persistir indefinidamente en aproximadamente el 70% de los pacientes que tienen una seroconversión (ii) serorreversión a formas HBeAg positivas (en torno al 5%) y (iii) *reactivación del VHB* con desarrollo de hepatitis B crónica HBeAg negativa, caracterizada por carga viral detectable, hipertransaminasemia y presencia de necrosis e inflamación hepática. Como esta forma sigue habitualmente un curso fluctuante, es difícil diferenciar, con determinaciones aisladas de carga viral, las hepatitis crónicas activas de los portadores inactivos.

La **evolución clínica** de la infección por VHB, como ya hemos mencionado previamente, presenta grandes diferencias dependiendo de factores del hospedador, factores virales y otros factores exógenos<sup>200</sup>.

Dentro de los *factores dependientes del hospedador*, los principales son el *género*, la edad de adquisición de la infección y el estado inmune. Así, tanto el desarrollo de hepatitis

crónica como de hepatocarcinoma son más frecuentes en varones que en mujeres con una relación 2:1 en el caso de la hepatitis crónica y 3-6:1 en el hepatocarcinoma.

La *edad de adquisición*, en relación directa con la competencia inmune, incide de forma importante en la evolución de la infección. Esto se ejemplifica claramente en la diferencia entre infección en edades precoces de la vida y en la enfermedad del adulto. Así, como puede observarse en la **figura 1.27** la infección infantil se asocia con una elevada cronicidad, mientras que en el adulto, la evolución de la infección se caracteriza por un esquema patocrónico diferente. Sin embargo, existen otros factores que modifican la evolución de la infección. De esta forma, las formas adquiridas en la infancia que se mantienen en la fase de tolerancia inmune, presentan escasa alteración hepática y su curso evolutivo es benigno. Por el contrario, si tras la infección por VHB en la infancia se desarrolla una hepatitis crónica, las complicaciones posteriores son equiparables a las del adulto.



**Fig. 1.27.** Evolución de la hepatitis B según la edad de adquisición de la infección.

El *uso de inmunosupresores* modifica, como es lógico, la evolución de la infección facilitando la reactivación y/o progresión de la enfermedad.

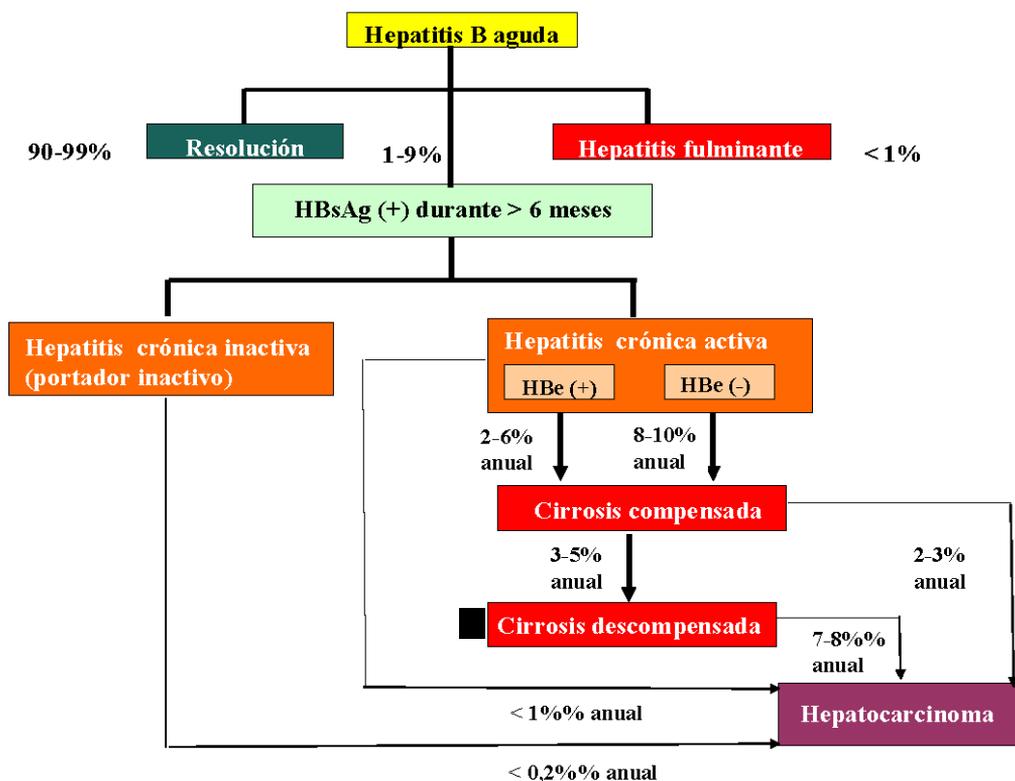
También los *factores dependientes del virus*<sup>199, 200</sup> tienen importancia en las manifestaciones clínicas y/o progresión de la enfermedad. En este sentido, se han observado diferencias evolutivas atendiendo a la *carga viral* (mayor progresión *en presencia de lesión*

*hepática*, no durante la fase de tolerancia), el *genotipo* y la presencia de mutaciones del gen C (ver previamente) o la coinfección por virus D. Específicamente, en la coinfección VHB-VHD son más frecuentes las hepatitis fulminantes, mientras que la sobreinfección por el VHD aumenta el riesgo de complicaciones.

Finalmente, otros *factores exógenos* como la coinfección por otros virus (VHA, VHC, VIH), el consumo de alcohol o la ingesta de aflatoxinas pueden modificar la evolución de la infección crónica por VHB.

El **diagnóstico** de las diferentes formas de infección por VHB se basa en varios datos complementarios: (i) las manifestaciones clínico-biológicas (ii) el estudio serológico y (iii) las técnicas de biología molecular.

La infección por el virus B de la hepatitis puede ser asintomática o presentar *manifestaciones clínico-biológicas* muy diferentes que pueden clasificarse en varios tipos: hepatitis fulminante, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma<sup>201</sup> (**Figura 1.27**). El término *hepatitis fulminante* implica una destrucción masiva de hepatocitos que lleva a una insuficiencia hepatocelular grave con desarrollo de encefalopatía hepática y coagulopatía grave. La *hepatitis aguda* se define por las manifestaciones clínicas y biológicas de una destrucción rápida de hepatocitos que condiciona citolisis (con hipertransaminasemia notable), colestasis (con coluria, acolia, prurito y elevación de bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y GGT) e insuficiencia hepatocelular (alargamiento del tiempo de protrombina asociado o no a hipoalbuminemia). El concepto de *hepatitis crónica* implica dos hechos simultáneos: (i) la presencia de inflamación hepática, demostrada histológicamente y sugerida por la hipertransaminasemia y (ii) la persistencia durante más de 6 meses de HBsAg en suero. En estos pacientes es importante evaluar y cuantificar tanto el grado de inflamación como de fibrosis hepática, lo que se realiza empleando diferentes sistemas de puntaje sobre biopsia (Knodell, Scheuer, Ishak o METAVIR)<sup>202, 203</sup> o mediante métodos indirectos (cociente AST/ALT, índice de Forns, Fibrotest® o índice de Wai)<sup>202, 203</sup>. De forma precisa, el término *cirrosis* es un concepto anatomopatológico caracterizado por la presencia *simultánea* de tres datos: (i) necrosis hepatocitaria, (ii) fibrosis hepática y (iii) nódulos de regeneración (hiperplasia de hepatocitos)<sup>204</sup>. En la **figura 1.28** se indica la evolución de la infección por VHB hacia las diferentes formas clínico-biológicas.



**Fig. 1.28.** Evolución de las diferentes formas clínico-biológicas de la infección por VHB.

Uno de los pilares básicos del diagnóstico de la infección por VHB es el *estudio serológico*, evaluando antígenos específicos y anticuerpos frente a ellos<sup>205-207</sup>. En la actualidad, el estudio serológico incluye la detección de dos antígenos (HBsAg y HbeAg) y los anticuerpos: anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBe y anti-HBs.

La interpretación de los resultados requiere, por un lado, conocer qué significa la presencia de cada marcador y, en una segunda fase, interpretar la combinación de las pruebas realizadas (“patrón de resultados”). En general, los patrones detectados son “típicos” (**Tabla 1.6**), aunque su interpretación siempre debe realizarse atendiendo a las manifestaciones clínico-biológicas. Sin embargo, no es infrecuente la presencia de patrones “atípicos” (p. ej. coexistencia de HBsAg/anti-HBs o presencia aislada de algún marcador). En relación con la infección por VHB en países en vías de desarrollo, tiene especial interés un patrón atípico: la presencia aislada de anti-HBc (también denominado patrón anti-HBc aislado)

Marcador serológico				Interpretación
HBsAg	anti-HBc (total)	anti-HBc (IgM)	anti-HBs	
+	+	+	-	Hepatitis aguda clásica
+	+	-	-	Hepatitis crónica
+	-	-	-	Incubación hepatitis aguda Administración de vacuna Error técnico Infección VHB-2
+	-	-	+	Selección de mutaciones del gen "s"
-	-	-	-	No infectado. Susceptible
-	+	±	-	anti-HBc aislado
-	+	-	+	Hepatitis pasada y "curada"
-	-	-	+	Immune si título > 10 mUI/mL

**Tabla 1.6.** Principales patrones serológicos de la infección por VHB.

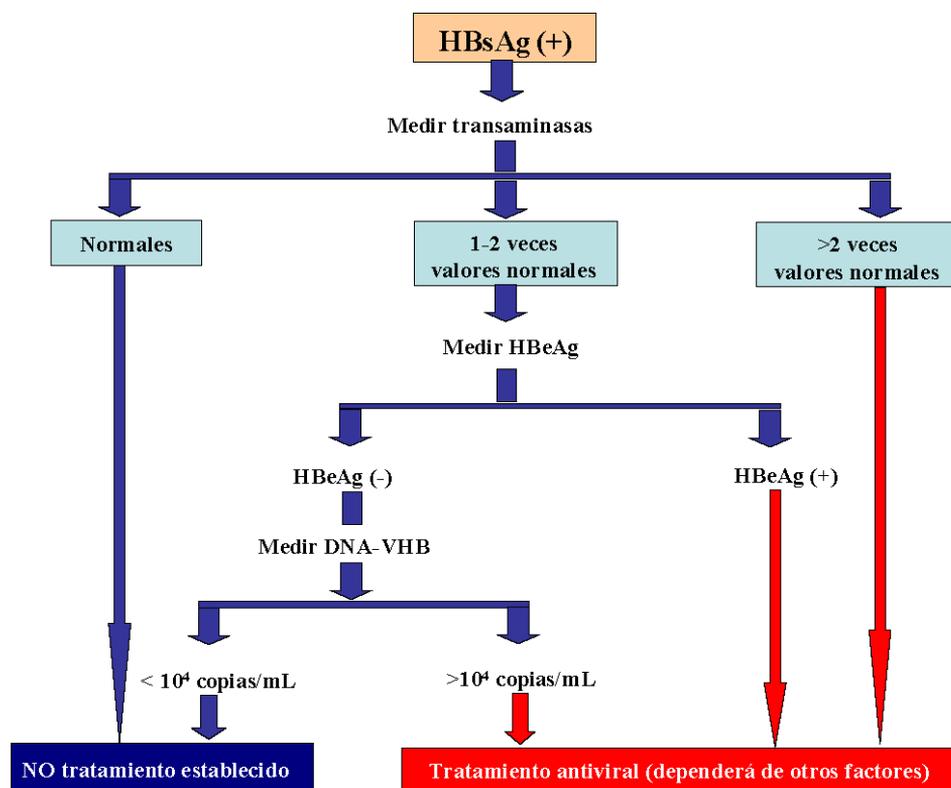
Este patrón incluye la positividad para anti-HBc (prueba que mide tanto IgG como IgM) en ausencia de HBsAg y anti-HBs. En algunos casos puede detectarse anti-HBe pero nunca HBeAg<sup>208-210</sup>. La detección de este patrón se relaciona con varias circunstancias con un significado muy diferente: (i) un problema técnico (falsos positivos), (ii) una infección aguda en "fase ventana", (iii) una coinfección por VHC o VIH, responsables de la disminución de la replicación del VHB (iv) la presencia de una infección silente con HBsAg indetectable y (v) una infección antigua y resuelta, con niveles indetectables de anti-HBs. La interpretación de este patrón deberá incluir lógicamente (i) la confirmación de los resultados, (ii) la medida de anti-HBc IgM, (iii) la evaluación de la coinfección por otros virus (VHC, VIH) (iv) la medida de la carga viral del VHB, (v) la determinación de anti-HBe, y (vi) la realización de una prueba vacunal.

En España existe un estudio de Colomina-Rodríguez et al, en el que se observa una prevalencia de anti-HBc aislado inferior al 5%. En el mismo estudio este patrón se asocia con una edad mayor de 65 años, detección de títulos de anti-HBs menor de 10 mUI/mL y la coinfección por VHC<sup>211</sup>.

Finalmente, para el diagnóstico de la infección por VHB es muy útil el empleo de *técnicas de biología molecular*<sup>180, 207</sup>. La medida de la carga viral del VHB puede realizarse por técnicas de hibridación (hibridación-captura), técnicas de amplificación de señal (*branched*-DNA) o mediante PCR (convencional o en tiempo real). El límite de detección de las técnicas de hibridación es aproximadamente de  $10^5$  copias/ml, siendo más sensibles las técnicas de amplificación como *branched*-DNA o PCR. Otras técnicas menos utilizadas en la actualidad son la detección de cccDNA-VHB y los estudios (genotípicos y fenotípicos) de resistencia a antivirales.

El **tratamiento** de la infección por VHB depende principalmente de las manifestaciones clínicas, el estadio evolutivo y la presencia de otras coinfecciones (p. ej. VIH o VHC)<sup>212-214</sup>. Evidentemente no es el propósito de este Proyecto Doctoral la evaluación de estos aspectos, aunque señalaremos algunas ideas básicas en lo que respecta al manejo de antivirales en la enfermedad crónica por VHB<sup>215-217</sup>. Los principales objetivos del tratamiento son: (i) supresión mantenida de la replicación viral, (ii) normalización de la hipertransaminasemia y (iii) mejoría de las lesiones histológicas, evitando el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Los principales fármacos útiles en el manejo de la infección crónica por virus B de la hepatitis, de forma aislada o combinada son: interferón  $\alpha$  (convencional o pegilado), análogos de nucleósidos (lamivudina o emtricitabina), análogos de nucleótidos (adefovir o tenofovir) y entecavir. La decisión de iniciar o no tratamiento se basará en varios tipos de consideraciones que se resumen en la **figura 1.29**.

La **prevención** de la infección por VHB se basa en varias medidas complementarias<sup>218</sup>: (i) implementar las precauciones universales para el manejo de fluidos corporales, (ii) promoción de prácticas de sexo seguro (iii) vacunación universal, con énfasis en los grupos de riesgo elevado, incluyendo personas que van a ser sometidas a inmunosupresión o a procedimientos médicos (p. ej. hemodiálisis) (iv) cribado de HBsAg en el tercer trimestre del embarazo y (v) uso de inmunoglobulina específica asociada a vacuna frente a la hepatitis B en recién nacidos de madres HBsAg + o tras contacto accidental percutáneo o sexual.

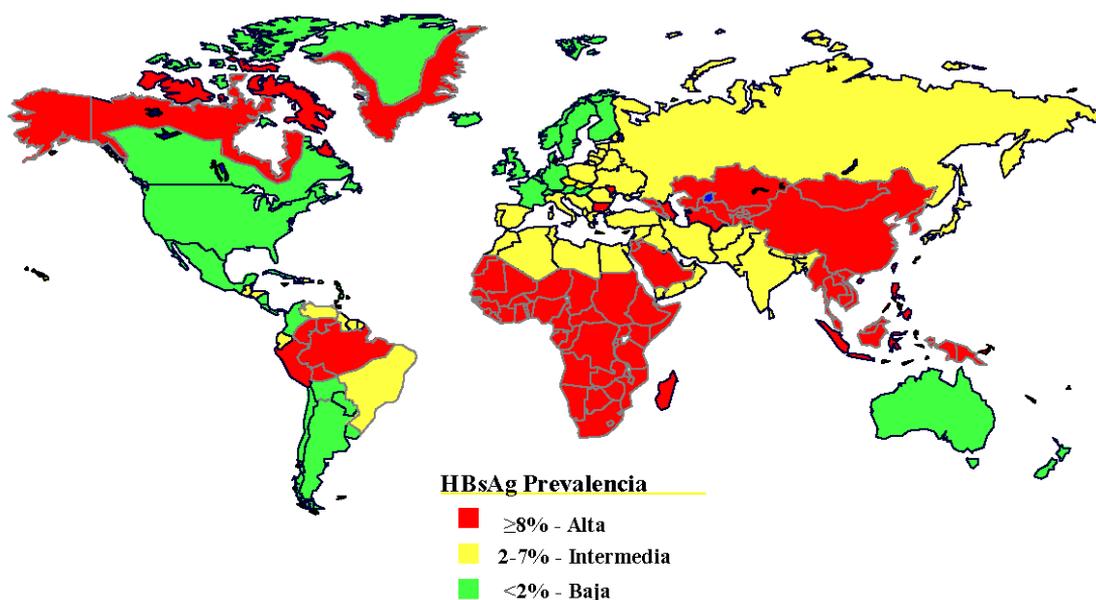


**Fig. 1.29.** Indicaciones de tratamiento antivírico en la infección por VHB.

### 1.3.2.2.2. Aspectos particulares en inmigrantes

En la población inmigrante, la infección por VHB presenta algunos aspectos diferenciales:

a) **Mayor prevalencia global de infección.** Este hecho se relaciona directamente con las cifras de prevalencia de infección en sus países de origen<sup>176</sup> (**Figura 1.30**) y ha sido observado en varios estudios de prevalencia de infección crónica por VHB realizados en España<sup>20, 110, 112, 116, 118, 119, 219-226</sup>. Los datos aportados en estos trabajos (**tabla 1.4**) presentan importantes diferencias relacionadas principalmente con el origen del inmigrante, la asociación con otros factores de riesgo o el diseño de los mismos. Así, en general los inmigrantes procedentes de África subsahariana, Asia y Este de Europa son los que presentan una prevalencia superior a la de la población autóctona<sup>227-230</sup>. Sin embargo la prevalencia en inmigrantes procedentes de América Latina es similar o inferior a la detectada en España, dato relevante si tenemos en cuenta que es el continente del que proceden el mayor número de inmigrantes residentes en España<sup>231</sup>.



**Fig. 1.30.** Prevalencia de HBsAg en el mundo.

**b) Mayor prevalencia de infección en la infancia.** Al igual que para población adulta, existen estudios nacionales y extranjeros que valoran la prevalencia de infección en niños inmigrantes<sup>116, 222, 232-234</sup>. Los porcentajes de población con algún marcador serológico de infección por VHB varían entre el 8,3% del estudio de Gjroup<sup>232</sup> y el 41% del estudio de Chiaramonte<sup>233</sup>. Así mismo, si valoramos la prevalencia de HBsAg las cifras varían entre el 2 y el 23,5% en estos dos mismos estudios.

En España existen tres trabajos sobre esta población, dos de ellos del mismo grupo. De estos dos el más reciente y con un número mayor de individuos ( $n=75$ )<sup>116</sup>, se observa una prevalencia de marcadores del VHB en inmigrantes subsaharianos menores de 14 años del 38,6% y una presencia de HBsAg en el 6,6 % de los testados. En el tercero la prevalencia global de infección era del 5,4%, con un porcentaje de portadores de HBsAg del 0,5%<sup>234</sup>, observándose las mayores tasas de infección en el subgrupo de África Subsahariana (10,3%) y Europa del Este (16%).

Referencia	n	HBsAg +	Origen	Características
Belza <sup>219</sup>	579	0.5%	Latinoamérica (95%)	Prostitutas en centro de ETS
Gutiérrez <sup>220</sup>	762	3.5%	Subsaharianos (75,3%)	Prostitutas y transexuales
García Samaniego <sup>221</sup>	435	20.6%	Subsaharianos	Derivados a unidad de digestivo.
García Vidal <sup>110</sup>	117	36.75%	África del Norte (62,5%)	Centro penitenciario
Huerga <sup>116</sup>	75	6.6%	Subsaharianos	Menores de 14 años en Centro especializado.
Lacalle Rodríguez <sup>112</sup>	63	0%	América Central (69%)	Consultorio rural
Lagares Serrano <sup>20</sup>	1232	9.7%	Subsaharianos	Consulta de Atención Primaria
López Vélez <sup>222</sup>	187	10.9%	Subsaharianos	Derivados desde unidad extrahospitalaria a centro especializado.
López Vélez <sup>119</sup>	496	9.1%	Subsaharianos	Derivados desde unidad extrahospitalaria a centro especializado.
Oliván Gonzalvo <sup>234</sup>	10	0%	Latinoamérica	Menores de 15 años en centro de acogida infantojuvenil.
	120	0%	África del Norte	
	29	0%	Subsaharianos	
	25	4%	Europa del Este	
Ramos <sup>118</sup>	232	0%	Latinoamérica	Centro de reconocimiento.
	159	2.5%	África y O. Medio	
	95	2.1%	Europa del Este	
Roca <sup>223</sup>	1321	5.4%	Subsaharianos (87%)	Centro especializado.
Rodríguez <sup>224</sup>	297	8.4%	Subsaharianos	Población que acude a consulta de screening voluntario de HIV/ETS
	3108	0.4%	Latinoamérica	
	151	4.0%	Europa del Este	
	56	3.6%	África del Norte	
	105	5.7%	Asia	
	231	0.9%	Europa Occid.	
Romea <sup>225</sup>	292	10.9%	Subsaharianos	Centro especializado en inmigración
	224	1.78%	América	
	171	2.92%	Oriente Prox-Med	
	235	4.72%	Europa del Este	
	296	7.23%	Asia sur	
Vall Mayans <sup>226</sup>	304	2.3%	Varios	Consulta de ETS

**Tabla 1.7.** Prevalencia de HBsAg en inmigrantes en España.

**c) Diferente patrón de adquisición de la infección.** En España el momento de infección por VHB, al igual que en el resto de países con prevalencia de infección iguales o inferiores al nuestro, se produce principalmente en la adolescencia y edad adulta como

consecuencia de contactos sexuales con personas infectadas o por prácticas de riesgo (UDVP, trabajadores sanitarios...) <sup>235</sup>.

Como mencionamos previamente, el África subsahariana es una de las zonas con prevalencia elevada de infección crónica por VHB. Se acepta que el mecanismo de transmisión en esta zona, al igual que en Asia, se produce fundamentalmente en el momento del parto (transmisión vertical) y sobre todo, en la primera infancia <sup>236</sup> (horizontal), siendo esta infección a edades tempranas el motivo fundamental del alto porcentaje de infecciones crónicas. En los últimos años las campañas de vacunación en algunos países de Asia están disminuyendo la infección en esta población <sup>176, 236</sup>.

Otra forma de infección postulada en estas regiones de elevada prevalencia de infección por VHB es el uso de material parenteral contaminado, que según estimaciones podría representar el 20% de los nuevos infectados en los países en desarrollo <sup>237</sup>, sobre todo en el Sudeste Asiático <sup>238</sup>.

**d) Diferente patrón clínico evolutivo.** No existen estudios que comprueben un comportamiento diferente de la infección crónica por VHB en poblaciones inmigrantes con respecto a la autóctona. Lo que sí se conoce son las diferencias en la evolución como consecuencia de la edad en la que se produce la infección <sup>218, 239</sup>. En algunos estudios se ha asociado un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma a razas (Asiática y Africana) <sup>199</sup> o etnias (dentro de un grupo de esquimales) <sup>239</sup> determinadas dentro de un conjunto de infectados por VHB.

**e) Patrones serológicos atípicos.** Se estima que el patrón serológico anti-HBc aislado puede ser más frecuente en población inmigrante originaria de países con alta prevalencia de infección por VHB <sup>208</sup> y ha sido un hallazgo destacado en estudios realizados sobre población inmigrante subsahariana en España <sup>20</sup>. El abordaje de esta situación varía según los autores, postulando entre ampliar el estudio con HBeAg y anti-HBe, el seguimiento con nuevas determinaciones <sup>240</sup>, la realización de una prueba vacunal <sup>210</sup> y lo que parece más aceptado, la determinación del ADN del VHB por la técnica más sensible disponible <sup>208, 209</sup>.

**f) Presencia de genotipos diferentes a los de la población autóctona.** Como se señaló anteriormente los genotipos del VHB tienen una distribución geográfica concreta. La inmigración está provocando la introducción en España de genotipos distintos al A y D, siendo el E el más recientemente introducido a través de la población subsahariana <sup>189, 241</sup>. Este

fenómeno ya se ha observado en países con una mayor tradición de inmigración, hecho que está permitiendo comparar los distintos genotipos del VHB y descubrir las diferencias que puedan existir entre ellos<sup>242, 243</sup>.

**g) Baja transmisión a la población autóctona.** La prevalencia de infección por el VHB en España se sitúa entre el 0,5 y 2%<sup>227-230</sup> con unos porcentajes mayores cuando los estudios se realizan en poblaciones de alto riesgo<sup>244</sup>. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de esta infección en los inmigrantes provenientes de África Subsahariana, la transmisión de la infección por VHB desde población inmigrante a población autóctona ha sido una posibilidad barajada en la literatura<sup>245</sup>, sobre todo desde grupos específicos de riesgo<sup>235</sup>, como los usuarios de drogas vía parenteral y las personas con conductas sexuales de riesgo<sup>224</sup>.

Siguiendo los patrones de infección por VHB y las posibles vías de transmisión existen estudios que observan una baja o nula probabilidad de contagio entre la población inmigrante y la población autóctona. *i) Transmisión horizontal entre adultos.* En estudios realizados en países con prevalencia de infección mucho menor a la española, y donde la infección en población inmigrante supone incluso el 80% de las infecciones crónicas de esa región, no se ha podido demostrar la transmisión de la infección, desde la población inmigrante a la población autóctona. Sin embargo, sí se ha relacionado las nuevas infecciones en población autóctona con los factores de riesgo conocidos<sup>246-248</sup>. *ii) Transmisión vertical de madres inmigrantes a hijos nacidos en países de acogida.* Cuando se compara la prevalencia de infección por VHB entre hijos de madres inmigrantes y niños autóctonos, no se observan diferencias<sup>249</sup>. *iii) Transmisión horizontal en la primera infancia a niños o adultos.* Ésta es la forma de contagio más importante en países subsaharianos, incluso a población no nativa residente en esos países<sup>250</sup>. En cambio, cuando se estudia el impacto de niños inmigrantes con elevadas tasas de infección en escuelas de Dinamarca, no se observa transmisión a los niños autóctonos<sup>232</sup>. Muy probablemente este hecho demuestre que la transmisión horizontal en el África subsahariana depende además de factores ambientales que en nuestro medio no se producen. En este punto hay que resaltar la posibilidad de transmisión de la infección a partir de niños adoptados en el ámbito familiar<sup>245</sup>, existiendo trabajos en este sentido en países de baja prevalencia de infección por VHB que adoptan niños con alta prevalencia de infección<sup>251</sup>. En España la vacunación por VHB es universal, existiendo además protocolos de vacunación específicos para niños inmigrantes<sup>29</sup>. Asumiendo el correcto cumplimiento de estos programas, y la escasa transmisibilidad comentada previamente, parece bastante improbable la transmisión

horizontal a la población infantil autóctona a través de niños inmigrantes, aunque sí se aconseja la vacunación de los adultos que no presenten inmunidad ante VHB.

Lo que sí debemos tener en cuenta es que si sumamos elevada prevalencia con factores de riesgo para la transmisión comunes en población inmigrante<sup>252</sup>, en ausencia de programas de prevención, la transmisión a la población adulta autóctona puede ser más importante<sup>253</sup>.

**h) Baja cobertura vacunal en inmigrantes.** La cobertura vacunal de la población inmigrante proveniente de países de elevada prevalencia es casi nula. De hecho, cuando en estos países se consigue introducir un programa de vacunación contra VHB las cifras de prevalencia de infección bajan dramáticamente, como se está observando en algunos países de Asia<sup>236</sup>. En el África subsahariana a pesar de que se han implementado programas, éstos no han sido totalmente eficaces.

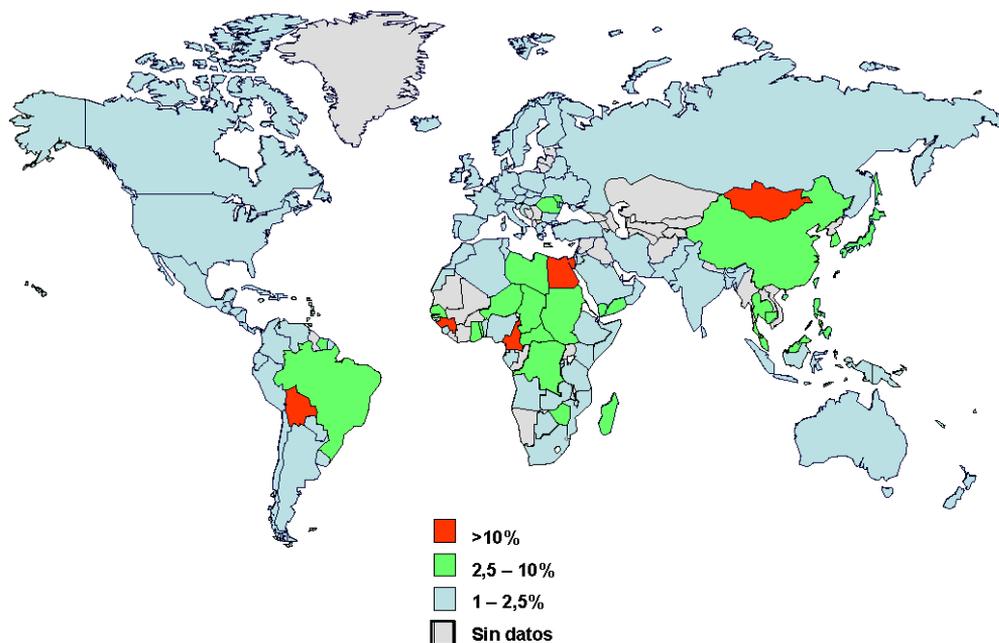
Además, hay que tener en cuenta que incluso en presencia de un calendario de vacunación correcto, algunos estudios han demostrado ausencia de marcadores vacunales de VHB en niños que previamente habían recibido supuestamente tres dosis de la vacuna contra este virus<sup>254</sup>.

### 1.3.2.3. Virus C de la hepatitis

#### 1.3.2.3.1. Aspectos generales

La infección por VHC, virus identificado en 1989, presenta importantes diferencias virológicas, evolutivas y terapéuticas con respecto al VHB.

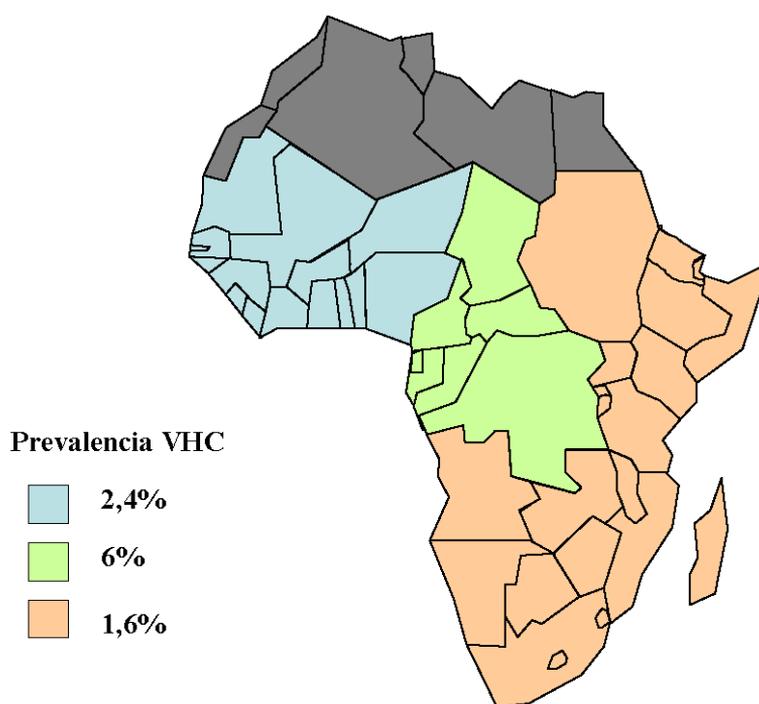
Según la OMS en el mundo existen 170 millones de personas infectadas crónicamente por VHC (aproximadamente el 3% de la población mundial), y entre 3 y 4 millones se infectan nuevamente cada año<sup>255</sup>. La prevalencia de infección por este virus varía según el área geográfica (**Figura 1.31**). Así, en el continente Africano se observan los mayores porcentajes con un 5.3% de la población infectada, en contraste con el 1,03% de media Europea<sup>255</sup>.



**Fig. 1.31.** Prevalencia de infección por VCH en el mundo. 2002

Sin embargo, dentro del África subsahariana, la distribución de la infección por el virus C de la hepatitis, presenta diferencias notables<sup>256</sup> (Figura 1.32). Asumiendo la ausencia de datos en algunos países, la mayor prevalencia de infección por VHC (6%) se encuentra en la zona central de África, destacando Camerún como el país con mayor tanto por ciento (13,8%) de población infectada. En segundo lugar, los países del Oeste de África presentan una prevalencia menor (2,4%), aunque con importantes diferencias (p. ej. en Guinea más del 10% de la población está infectada por VHC). Finalmente, en los países del sur y este de África la prevalencia de infección es similar a los países europeos con valores medios de un 1,6%, siendo mucho menor en algunos de ellos (p. ej. en Sudáfrica, menos del 0,1% de la población está infectada).

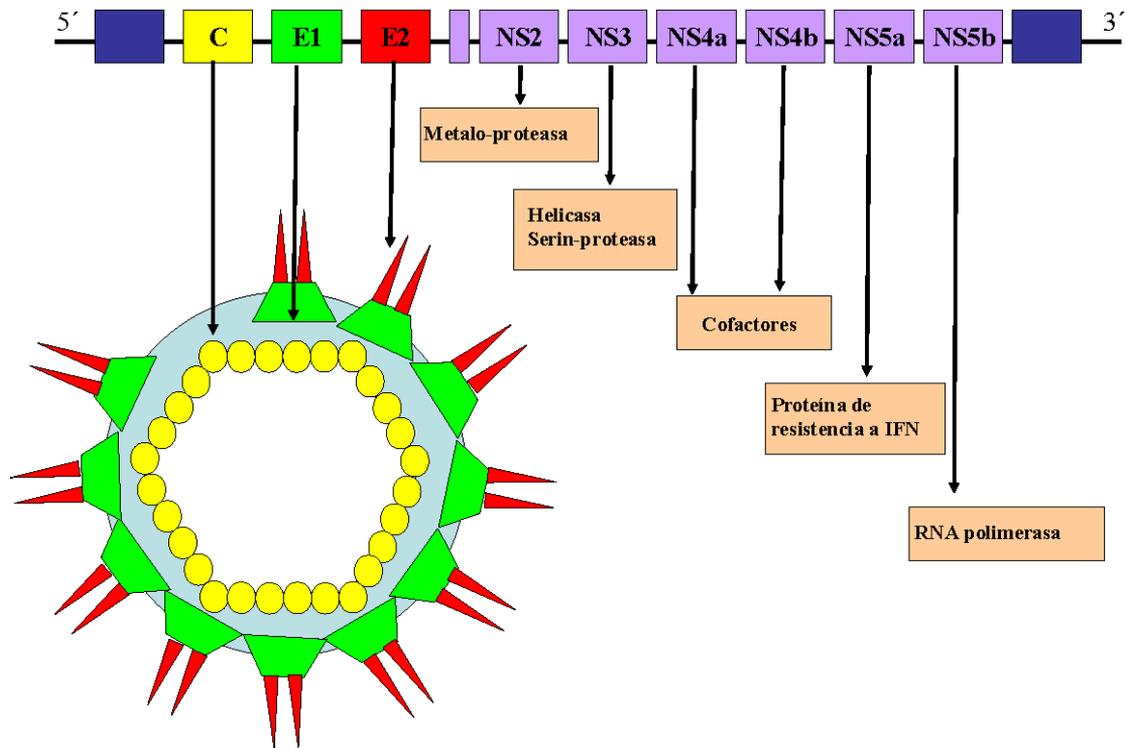
En España, los estudios de prevalencia de infección por VHC indican los siguientes datos<sup>257</sup>: *i*) la prevalencia global (presencia de anticuerpos frente al VHC) oscila entre 1 y 2,6%, *ii*) existen diferencias geográficas, siendo más frecuente en áreas urbanas y/o industriales con respecto a las rurales, *iii*) en lo que respecta a la edad existen dos picos de prevalencia: uno entre los 30 y 45 años (en relación con la ADVP) y otro en mayores de 65 años (por transfusiones o uso de jeringas no estériles) y *iv*) en todos los grupos, predomina la infección en varones.



**Fig. 1.32.** Prevalencia de infección VHC en el África subsahariana.

El *virus C de la hepatitis* es un miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*<sup>185</sup>. Los viriones tienen una forma esférica y poseen envoltura. Desde un punto de vista estructural, en el interior de los viriones se encuentra una molécula de RNA monocatenario, lineal, de polaridad positiva. Este material genético está recubierto por una cápside icosaédrica formada por subunidades idénticas de la proteína C o “core” (HCcAg). En la zona más externa se encuentra la envoltura lipoproteica que contiene dos glucoproteínas (E1 y E2); la E1 es una proteína transmembrana y la E2 forma espículas en la superficie del virus.

La organización del *genoma* del virus C de la hepatitis es común a la familia *Flaviviridae*. Posee un marco de lectura (ORF) que codifica para una poliproteína intermediaria. Está flanqueado por dos regiones no codificantes (NTR) en los extremos 3' y 5', esenciales para la replicación. Las proteínas virales son el resultado del procesamiento de la poliproteína por proteasas virales y celulares. Las secuencias correspondientes a las proteínas estructurales, cápside (C) y envuelta (E1 y E2), se sitúan en el tercio 5', en tanto que el resto, codifica proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a y NS5b), con distintas funciones, indicadas en la **figura 1.33**



**Fig. 1.33.** Estructura y genoma del VHC.

El VHC presenta un elevado hepatotropismo, aunque también puede infectar a células mononucleares sanguíneas. Según datos experimentales, la penetración en los hepatocitos se produce por la unión de la glicoproteína E2 (gp72) con una molécula de superficie del hepatocito (CD81). En el citoplasma se produce la descapsidación y el RNA se traduce en los ribosomas a una poliproteína de gran tamaño. Esta poliproteína es procesada por proteinasas liberándose inicialmente las proteínas estructurales y posteriormente las no estructurales. La proteína NS5b es una RNA polimerasa, responsable de la replicación del RNA. En el retículo endoplásmico rugoso se produce el ensamblaje de los nuevos viriones, que posteriormente son liberados fuera de la célula, previo tránsito a través del aparato de Golgi.

La RNA polimerasa del VHC es una enzima con una elevada tasa de errores, lo que condiciona la aparición de diferentes *genotipos*, genosubtipos y “cuasiespecies”, principalmente en una región hipervariable situada entre las regiones E1 y E2. En la actualidad se describen 6 genotipos diferentes, con una distribución geográfica particular, indicada en la **tabla 1.8**.

Genotipo	Genosubtipo	Distribución geográfica	
1	1a	América, Europa Norte y Centro	
	1b	Cuenca Mediterránea, Europa del Este, Asia, Oriente Medio	
	1c	Africa subsahariana	
2	2a-f	Africa subsahariana	
3*	3a-f	Mundial, con predominio en Subcontinente indio, Australia y Gran Bretaña	
4	4a-f	Africa	
	4c	Africa, Mediterráneo	
5	5a	Sudáfrica	
6	6a,b	Hong Kong, Macao, Vietnam	Asia
	7a-g	Tailandia	
	8a,b, 9a-c	Vietnam	
	11a	Indonesia	

\* Incluye genotipo 10

**Tabla 1.8.** Genotipos y genosubtipos del VHC. Modificado de Echevarría<sup>185</sup>.

En España, el genotipo más frecuentemente encontrado es el 1, especialmente el 1b, que representa aproximadamente un 70% de todos los casos, seguido del genotipo 3 (entre un 12-17% de pacientes) siendo minoritaria la presencia de genotipos 4 (2-7%) y 2 (1-3%)<sup>257</sup>. Teniendo en cuenta la edad de los pacientes y el estudio genotípico, se ha postulado que la introducción de la hepatitis C en España ha tenido lugar en tres fases. Así, en pacientes mayores, predomina el genotipo 1b. Una segunda fase correspondería con la introducción de los genotipos 1a y 3, en relación con el uso de drogas por vía parenteral. Finalmente, la introducción del genotipo 4 parece relacionada con el incremento de la inmigración de los últimos años<sup>258</sup>.

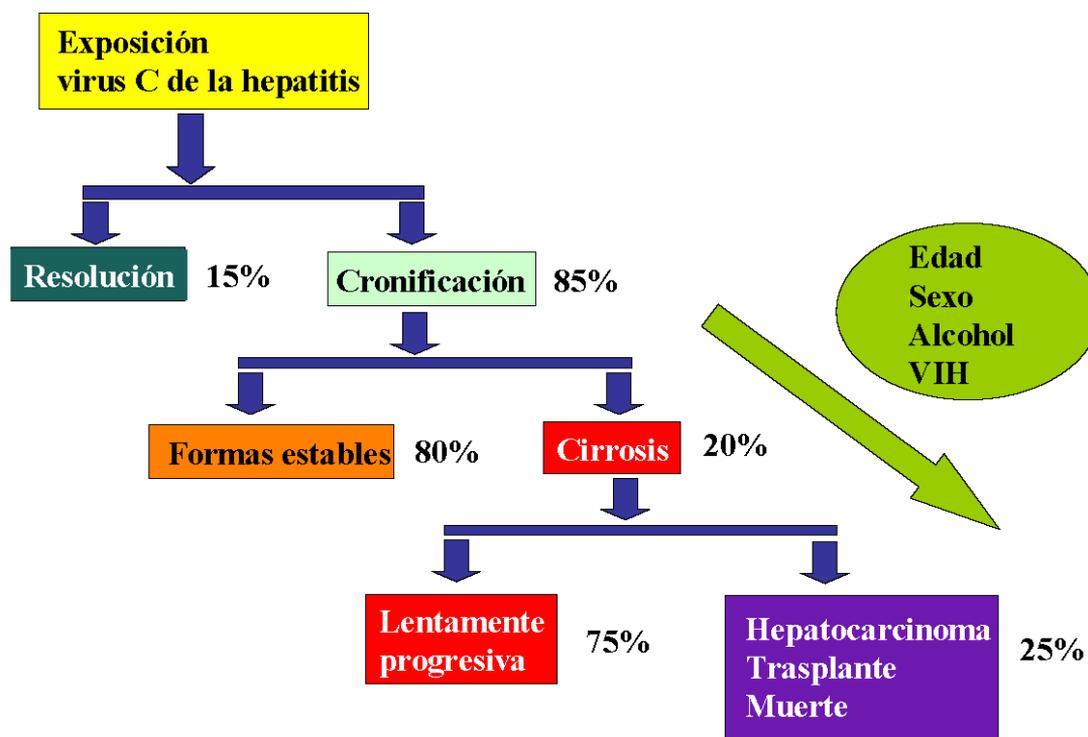
La *transmisión* del virus C de la hepatitis tiene lugar de forma prioritaria por el contacto con sangre de personas infectadas, siendo la transmisión sexual posible, aunque poco frecuente<sup>256, 259</sup>. Así, en España y otros países desarrollados, los factores implicados clásicos eran el uso de drogas por vía parenteral y el empleo de hemoderivados. El descenso del uso de drogas por vía parenteral, los programas de intercambio de jeringuillas, el cribado de donantes y la inactivación viral en la producción de hemoderivados han disminuido, en estos países, la incidencia y prevalencia de hepatitis por virus C. Por ello, la mayor parte de nuevos casos de hepatitis se relaciona con la infección nosocomial, en concreto con procedimientos invasivos

(biopsias), uso de viales multidosis o transmisión desde cirujanos infectados<sup>235</sup>. Otros factores de menor importancia epidemiológica son la realización de tatuajes y piercings así como la transmisión vertical<sup>235</sup>.

Por el contrario, en la mayoría de los países subsaharianos este patrón se expresa como un aumento progresivo de la infección por VHC según aumenta la edad de la población estudiada. El patrón de crecimiento progresivo del número de infectados (que puede llegar a ser superior al 40% en los mayores de 50 años) representa una continua exposición a los factores de riesgo<sup>256</sup>, que en estos países son fundamentalmente el uso de jeringuillas infectadas, los ritos tribales (circuncisión, escarificación...), y el uso de hemoderivados no controlados<sup>260</sup>. Hay que destacar el uso de material inyectable infectado, debido a las deficiencias del sistema sanitario en estos países y el uso desmesurado de la vía parenteral por la creencia de una mayor eficacia<sup>261</sup>. Se estima que por esta vía se infectan de 2,3 a 4,7 millones de personas en el mundo<sup>262</sup>. En algunos casos concretos ha sido el mecanismo fundamental de transmisión, como ocurrió en la campaña contra *Schistosoma mansoni* en Egipto entre 1960-1980, responsable de una epidemia nacional de VHC, con una prevalencia de infección superior al 30% en la población adulta<sup>259</sup>.

La *historia natural* de la infección por el virus C de la hepatitis es diferente a la descrita previamente para el virus B (**Figura 1.34**). Así, tras el contacto con VHC, e independientemente de la presencia de manifestaciones clínicas (*hepatitis aguda*) sólo un bajo tanto por ciento de los pacientes resuelven la infección. Las manifestaciones clínicas de la infección aguda son similares a las del resto de hepatitis por virus hepatotropos primarios, aunque menos llamativas (sólo un tercio de los pacientes presentan náuseas, ictericia o dolor en hipocondrio derecho y la elevación de transaminasas es menor), siendo la presencia de formas fulminantes excepcional<sup>263</sup>.

El resto de pacientes desarrollarán una *hepatitis crónica*, muchas veces con escasas manifestaciones derivadas de la afectación hepática. Sin embargo, es habitual la presencia de manifestaciones extrahepáticas, siendo las más frecuentes las siguientes: astenia, artralgias, parestesias, mialgias, prurito y queratoconjuntivitis seca<sup>264</sup>. Otras asociaciones características son el liquen plano, las úlceras corneales de Mooren, la fibrosis pulmonar y la tiroiditis autoinmune<sup>263</sup>. En los exámenes complementarios los datos más destacables son la elevación de transaminasas (a menudo fluctuante) y otras alteraciones analíticas como la presencia de crioglobulinas, la elevación de anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso o el descenso de tiroxina<sup>264</sup>.



**Fig. 1.34.** Historia natural de la infección por VHC.

La evolución de la hepatitis crónica depende de varios factores como la edad de adquisición, el sexo, el consumo de alcohol, la presencia de coinfección por VIH o VHB<sup>264, 265</sup>. Globalmente, se calcula que un 20% de las personas con hepatitis crónica por virus C desarrollarán *cirrosis* en un tiempo medio de 30 años y entre un 1-5% desarrollarán hepatocarcinoma.

El *hepatocarcinoma* es una de las secuelas más importantes de la infección crónica por el VHC. Su importancia epidemiológica como agente etiológico de esta enfermedad varía. Se postula que en los países de alta prevalencia de infección por el VHB, el VHC se relaciona tan sólo con el 15% de los casos de hepatocarcinoma, a diferencia de lo que ocurre en países donde el VHB está menos extendido y esta infección provoca el 50% de los casos<sup>260</sup>, como ocurre en Italia o Japón. En España, partiendo de una prevalencia del 1,3 %, cada año se diagnostican unos 575 casos de hepatocarcinoma en relación con esta infección<sup>266</sup>.

El *diagnóstico* de las diferentes formas de infección por el virus C de la hepatitis se basa en las manifestaciones clínico-biológicas y en pruebas microbiológicas de dos tipos (estudios serológicos y técnicas de biología molecular). Las *manifestaciones clínico-biológicas*, incluyendo los criterios histológicos y las técnicas indirectas para evaluar el grado

de fibrosis hepática, son similares a las expuestas previamente (Pág. 69). El *diagnóstico serológico* de la infección por virus C de la hepatitis se realiza en la actualidad mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) de tercera generación que detecta anticuerpos frente a antígenos del core, de la región NS3 y NS5. Esta técnica es muy sensible y específica, aunque puede dar falsos negativos en varios contextos: *i)* periodo ventana en la infección aguda, inmunosupresión (VIH, insuficiencia renal) o presencia de crioglobulinemia<sup>264</sup>. Por otro lado, la detección de Ac mediante ELISA no es útil en el diagnóstico de infección perinatal por el VHC, al ser transferidos desde la madre. Las técnicas de *biología molecular* son de tres tipos: la detección cualitativa de RNA viral, la medida de la carga viral y el genotipado del VHC. La detección cualitativa de RNA-VHC se realiza mediante RT-PCR, siendo la prueba más sensible de infección por VHC. Las indicaciones de esta técnica son: *i)* el diagnóstico precoz de infección en el periodo ventana (apareciendo RNA-VHC entre 1 y 2 semanas después de la infección), *ii)* la detección de infección perinatal, *iii)* el diagnóstico de infección crónica por el VHC en pacientes seronegativos (p. ej. infectados por VIH o inmunodeprimidos por otras causas), *iv)* el diagnóstico exacto de infección crónica por VHC (ya que la presencia de anticuerpos, como único dato, no posee valor diagnóstico) y *v)* la confirmación de la infección crónica en presencia de resultados serológicos indeterminados. La determinación de la carga viral del VHC (mediante RT-PCR cuantitativa o *branched DNA*) es una prueba muy útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento de la infección. Finalmente, es posible la detección de genotipos y genosubtipos del VHC mediante diversas técnicas (secuenciación, estudio de polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción o hibridación inversa en tiras de nitrocelulosa, previa RT-PCR).

En la actualidad, el **tratamiento** de la infección por VHC se basa en la combinación de dos fármacos: ribavirina e interferón pegilado<sup>267</sup>. Las dosis empleadas, la duración del tratamiento y los controles precisos (tanto de toxicidad como de respuesta) difieren atendiendo a varios aspectos: *i)* genotipo (siendo mejor la respuesta en los genotipos 2 y 3 que en el resto), *ii)* presencia de fibrosis (evaluada por biopsia hepática o por métodos indirectos), *iii)* edad y sexo y *iv)* coinfección por VIH (que se asocia a peores respuestas)<sup>268, 269</sup>. Como aproximadamente la mitad de los pacientes infectados por el VHC no responden al tratamiento, en la actualidad están desarrollándose ensayos clínicos con nuevas moléculas para incrementar el arsenal terapéutico<sup>270</sup>.

La ausencia de una vacunación eficaz frente a la infección por el VHC hace que la **prevención** de esta enfermedad se base en medidas de carácter general. Las principales actuaciones son: *i)* lucha contra la drogadicción y contra el hábito de compartir jeringuillas, *ii)*

garantizar el control sanitario de los salones de tatuaje y piercing, y *iii*) extremar las precauciones universales en los centros sanitarios.

### 1.3.2.3.2. Aspectos particulares en inmigrantes

En la población inmigrante, la infección por VHC presenta algunos aspectos diferenciales:

#### a) Prevalencia variable muy relacionada con factores de riesgo

Los resultados acerca de la prevalencia de infección por VHC en inmigrantes en España muestran datos muy heterogéneos<sup>20, 110, 116, 118, 119, 219-223, 234, 271-273</sup> (Tabla 1.9). Así, en los estudios realizados en inmigrantes latinoamericanos, la prevalencia de la infección es muy baja. Por otro lado, en inmigrantes asiáticos, especialmente en los procedentes de Pakistán, la tasa de infección es elevada. En tercer lugar, los datos obtenidos en la población subsahariana son muy dispares, con una prevalencia en adultos que oscila entre el 0% y el 15,6%. Un análisis más detallado de estos resultados nos confirma que aquellas poblaciones subsaharianas provenientes en su mayor parte de Guinea Ecuatorial (la mayor parte de los estudios) presentan las tasas de infección más elevadas (en torno al 10%) en contraposición con aquellos grupos que provienen mayoritariamente de otras regiones<sup>220</sup>. Estas diferencias se comprueban en otro estudio italiano realizado sobre población inmigrante, donde se obtiene una prevalencia muy baja en el grupo de subsaharianos (0%), siendo originarios en su mayoría (82%) de África Occidental (Senegal y Ghana)<sup>233</sup>.

Estas diferencias probablemente derivan de los mecanismos de transmisión del VHC, asociados estrechamente a unos factores de riesgo concretos. Por ello, su epidemiología se verá influenciada en mayor medida que para otras enfermedades, por la adquisición de estos hábitos de riesgo<sup>256, 260</sup>.

**b) Preponderancia de determinados genotipos.** No existen estudios específicos de los genotipos presentes en la población inmigrante residente en España. Sin embargo, en estudios realizados previamente en países con un historia más larga en la recepción de inmigrantes, se ha objetivado la introducción de distintos genotipos a los presentes en la población autóctona, relacionados con el fenómeno de la inmigración<sup>274-276</sup>. También en España, en un estudio publicado por Echevarría et al, se observa este mismo hecho con la introducción del genotipo 4<sup>258</sup>.

Referencia	n	VHC +	Origen	Características
Belza <sup>219</sup>	535	0.9%	Latinoamérica (95%)	Prostitutas en centro de ETS
Gutiérrez <sup>220</sup>	574	0%	Subsaharianos	Prostitutas y transexuales
	188	3,1%	Otros	
García Samaniego <sup>221</sup>	435	17%	Subsaharianos	Derivados a unidad de digestivo.
García Vidal <sup>110</sup>	93	11,8%	África del Norte (62,5%)	Centro penitenciario
Huerga <sup>116</sup>	59	1,7%	Subsaharianos	Menores de 14 años en Centro especializado.
Lagares Serrano <sup>20</sup>	620	15,6%	Subsaharianos	Consulta de Atención Primaria
López Vélez <sup>222</sup>	187	8,6%	Subsaharianos	Mayores de 15 años derivados a centro especializado.
López Vélez <sup>119</sup>	446	10,5%	Subsaharianos	Derivados desde unidad extrahospitalaria a centro especializado.
	90	0%	Latinoamérica	
	13	15,8%	Asia	
	7	0%	Europa del Este	
Morente <sup>271</sup>	408	20%	África	Estudio sobre sueros de población inmigrantes Africana
Olivan Gonzalvo <sup>234</sup>	10	0%	Latinoamérica	Menores de 15 años en centro de acogida infantojuvenil.
	120	0,8%	África del Norte	
	29	0%	Subsaharianos	
	25	0%	Europa del Este	
Ramos <sup>118</sup>	232	0,4%	Latinoamérica	Centro de reconocimiento.
	159	1,9%	África y O. Medio	
	95	1%	Europa del Este	
Roca <sup>223</sup>	1321	0,6%	Subsaharianos (87%)	Centro especializado.
Romero <sup>273</sup>	153	4,5%	África subsahariana	Sueros recibidos en un laboratorio de microbiología.
Ros <sup>272</sup>	549	11,2%	Pakistanies	Consulta de Atención Primaria

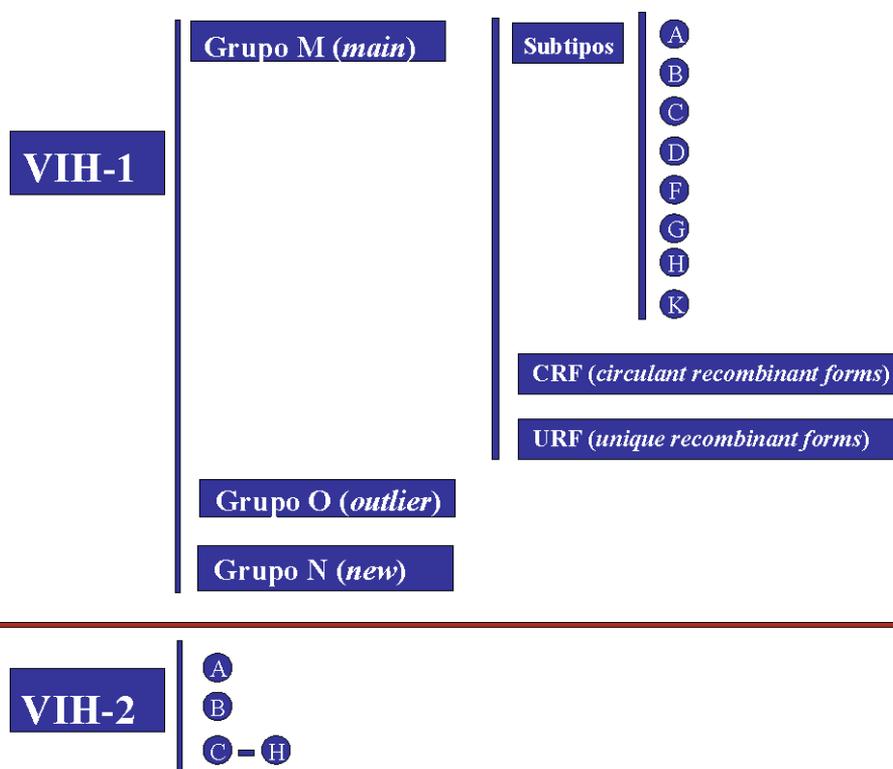
**Tabla 1.9.** Prevalencia de VHC en inmigrantes en España.

### 1.3.2.4. Virus de la inmunodeficiencia humana

#### 1.3.2.4.1. Aspectos generales

La infección por *los virus de la inmunodeficiencia humana* es un fenómeno descrito hace muy pocos años, siendo los primeros casos clínicos reconocidos en 1981 en San Francisco y Nueva York<sup>277</sup>. Dos años después, Luc Montagnier describe la asociación entre un retrovirus (actualmente denominado VIH-1) y la presencia de SIDA (síndrome de

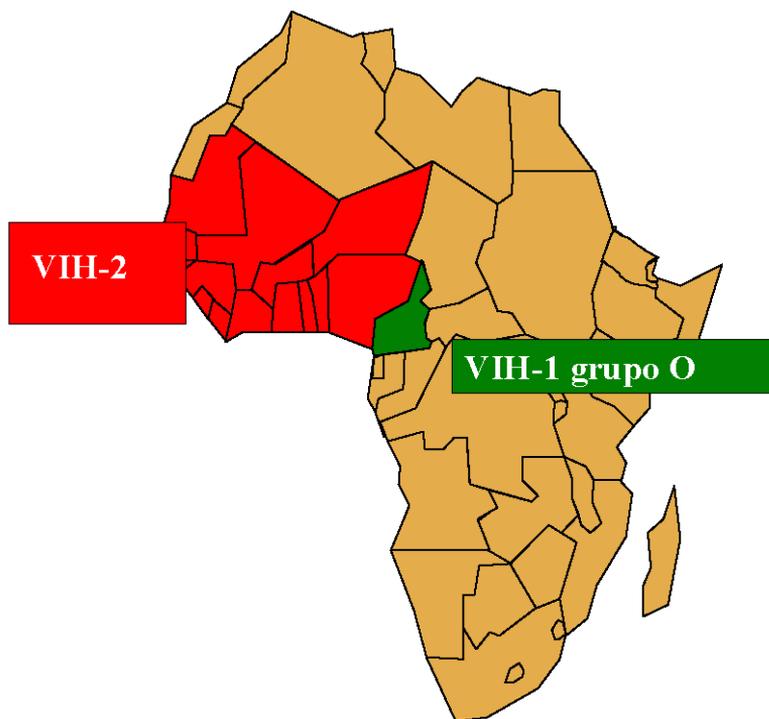
inmunodeficiencia adquirida)<sup>277</sup>. En 1984, los trabajos del grupo francés mencionado, junto a los del grupo norteamericano de Robert Gallo aportan evidencias virológicas y epidemiológicas de que el VIH-1 es responsable del SIDA. En 1986, F. Clavel describe otro retrovirus (VIH-2) como agente causal de SIDA en personas del oeste de África con una homología de aminoácidos del 40-60%<sup>277</sup>. Desde 1990, el estudio filogénico de las secuencias obtenidas de pacientes infectados por VIH-1 de diferentes zonas del mundo, permitió observar que correspondían a diferentes grupos y subtipos, derivados de la alta tasa de errores de la transcriptasa inversa<sup>278, 279</sup>. En la actualidad, el VIH-1 puede ser dividido en 3 grupos diferentes: M (*major*), O (*outlier*), and N (*non-M, non-O*). Dentro del grupo M, se describen 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y 16 formas recombinantes circulantes [*circulating recombinant forms* (CRFs)], además de formas recombinantes aisladas (**Figura 1.35**)<sup>280</sup>. Las CRFs se definen como recombinaciones entre subtipos en las que al menos tres variedades no ligadas epidemiológicamente son monofiléticas y presentan una estructura idéntica.



**Fig. 1.35.** Tipos, grupos, subtipos y CRFs del VIH.

El estudio de *tipos*, *subtipos* y *CRFs* de los VIH presenta gran interés clínico por varios aspectos complementarios: *i) patogénicos*, habiendo sido documentada una menor capacidad replicativa del VIH-2 y VIH-1 grupo O con respecto a VIH-1 grupo M<sup>281</sup>, *ii) epidemiológicos*. Así, la infección por VIH-2 y VIH-1 [grupos O y N (escasos casos)] sólo han sido descritos en

personas procedentes o potencialmente infectadas de pacientes oriundos de África del Oeste (Figura 1.36).



**Fig. 1.36.** Distribución del VIH-2 y del grupo O del VIH-1.

Los otros subtipos del grupo M también presentan una distribución geográfica diversa (Figura 1.37). En este sentido, el subtipo A y especialmente el subtipo C (responsable de más del 50% de las infecciones mundiales), son los que presentan una distribución más generalizada. El subtipo B es predominante en los países industrializados (Europa, U.S.A, Australia); el subtipo D es especialmente frecuente en África del Este; el subtipo F tiene un perfil característico: algunas regiones de Sudamérica y Rumanía y finalmente, el subtipo G predomina en África del Oeste. Evidentemente, las CRFs presentes en los diferentes países derivan de los subtipos presentes (p. ej. CRF 02\_AG en África del Oeste). *iii) diagnósticos.* En este sentido, históricamente se han ido descubriendo deficiencias en los métodos diagnósticos utilizados<sup>282, 283</sup>, existiendo aún limitaciones notables en técnicas empleadas en nuestro país para la medida de la carga viral de VIH-2 o en subtipos diferentes del B<sup>284, 285</sup> y *iv) terapéuticos.* Así, los pacientes infectados por VIH-2 son resistentes a dos grupos de fármacos (los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos [ITINAN] y los inhibidores de la fusión), pudiendo ser tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos [ITIAN] y por inhibidores de la proteasa<sup>286-288</sup>. En lo que respecta al

tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por VIH diferentes del subtipo B, los datos actuales sugieren que: a) la presencia de subtipos no-B no afecta a la eficacia del primer esquema terapéutico<sup>289-291</sup>. b) Los estudios genotípicos indican la existencia de diferencias notables en la proteasa en subtipos no-B, que aunque aparecen en secuencias secundarias y no comprometen el tratamiento inicial, podrían condicionar respuestas subóptimas en magnitud y duración<sup>287, 292-295</sup>. Finalmente, en algunos estudios recientes, algunas CRFs, específicamente aquellas presentes en África del Oeste (CRF\_02\_AG) presentan una susceptibilidad a IPs muy diferente, siendo el fármaco más activo del grupo amprenavir y los menos eficaces lopinavir o ritonavir<sup>296</sup>. Por todos estos datos, parece razonable la afirmación de Julg y Goebel<sup>297</sup> cuando concluyen en un excelente trabajo, “...aunque no existe una necesidad para una exageración histórica del impacto de los subtipos de virus no-B, es necesario seguir estudiando este aspecto”.



**Fig. 1.37.** Distribución de subtipos del VIH grupo M.

La infección por VIH-1 presenta una *epidemiología* muy variable en relación con la distribución geográfica y evolución histórica. La forma de transmisión de la infección por VIH, bien conocida desde el inicio de la pandemia, incluye varias categorías con diferente importancia atendiendo a los países: transmisión sexual (homo o heterosexual), uso de drogas por vía parenteral, contacto con sangre o hemoderivados y transmisión materno-infantil. En lo

que respecta a los *datos mundiales*, el último informe de ONUSIDA<sup>298</sup> indica que aproximadamente 40 millones de personas estaban infectadas por el VIH a finales del 2005 y que aproximadamente se producen 4 millones de infecciones anuales. La distribución geográfica de la infección presenta notables diferencias entre regiones (**Figura 1.38**) siendo máxima en África subsahariana y Asia, presentando algunos países hasta un 30% de su población total infectada. No obstante, las diferencias entre distintos países e incluso regiones de cada país son notables<sup>298, 299</sup>.



**Fig. 1.38.** Número de personas que vivían con VIH/SIDA a finales del 2003.

Un dato negativo que se debe destacar en el informe mencionado es que, excepto en Europa (Occidental y Central) y América del Norte, el número de nuevos casos continúa en aumento. En *España*, los últimos datos publicados (Diciembre del 2005)<sup>300</sup> demuestran una curva ascendente del número de casos de SIDA hasta 1994 (> 7000 casos anuales) con cifras actuales menores de 2000 casos anuales (**Figura 1.39**). La tasa media de nuevos casos de SIDA en el 2005 en España es de 25,9 por millón, existiendo importantes diferencias según comunidades autónomas. Las formas de transmisión en España, analizadas de forma global desde 1981 hasta finales del 2005, incluyen, en orden descendente, el uso de drogas por vía parenteral (63%), la transmisión heterosexual (15,6%), las relaciones homo/bisexuales (13,8%)

y en menor medida la transmisión por sangre o hemoderivados (1,6%) y la transmisión materno-infantil (1,3%). También en este aspecto se observan diferencias notables entre las diferentes Comunidades Autónomas.

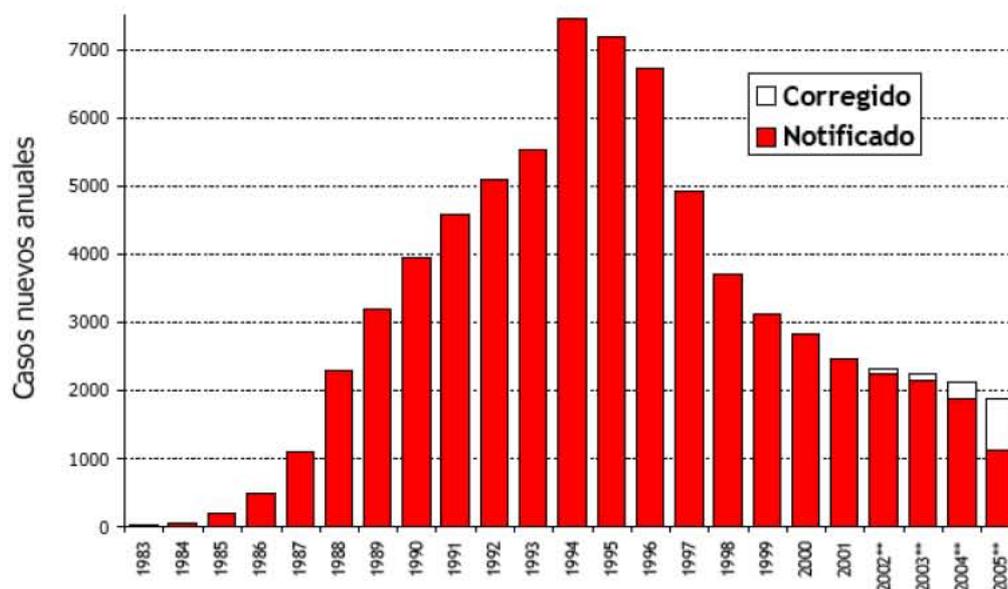


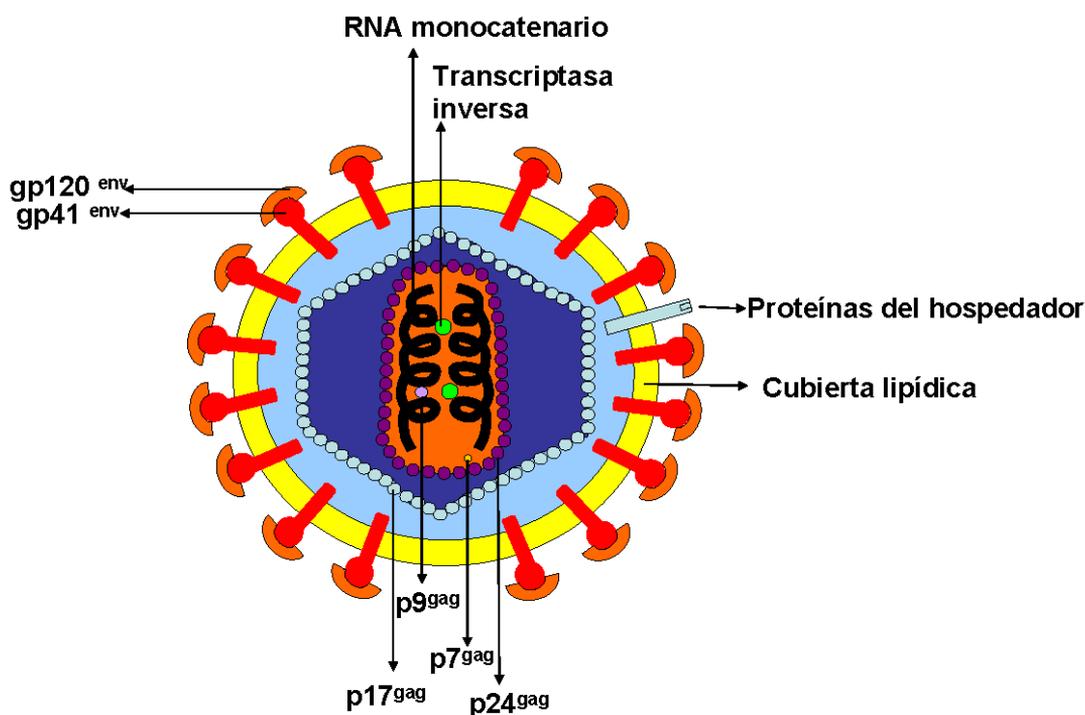
Fig. 1.39. Casos de SIDA notificados en España.

Desde un punto de vista temporal, el descenso global corresponde a una menor transmisión por el uso de drogas por vía parenteral, hemoderivados y transmisión materno-infantil. Sin embargo, la transmisión sexual no ha disminuido en los últimos años (en homo/bisexuales) o ha aumentado (en heterosexuales). En los casos declarados de SIDA en España, predominan claramente los varones (aproximadamente en relación 4:1) siendo la edad más frecuente del diagnóstico las décadas de los 20 a los 40 años (aunque con una distribución gaussiana en el resto de casos). En la *Comunidad Canaria*, el número de casos declarados desde el inicio de la pandemia ha sido de 1889 (aunque las cifras están infraestimadas, al no ser incluidas personas de origen extranjero, que suponen un número importante de casos de SIDA). El mayor número de casos se ha detectado en la provincia de Las Palmas (1082) con respecto a Tenerife (807). Como en toda España, la relación varón/mujer es de aproximadamente 5:1. En lo que respecta a la categoría de transmisión, predominan el UDVP (676), la transmisión homo/bisexual (604) y heterosexual (401), siendo mucho menor la

transmisión por transfusiones (13), hemoderivados (26) y vía materno-fetal (21).

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) se incluyen desde un punto de vista de su *taxonomía* en la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*. En los siguientes apartados nos centraremos de forma prácticamente exclusiva en el VIH-1.

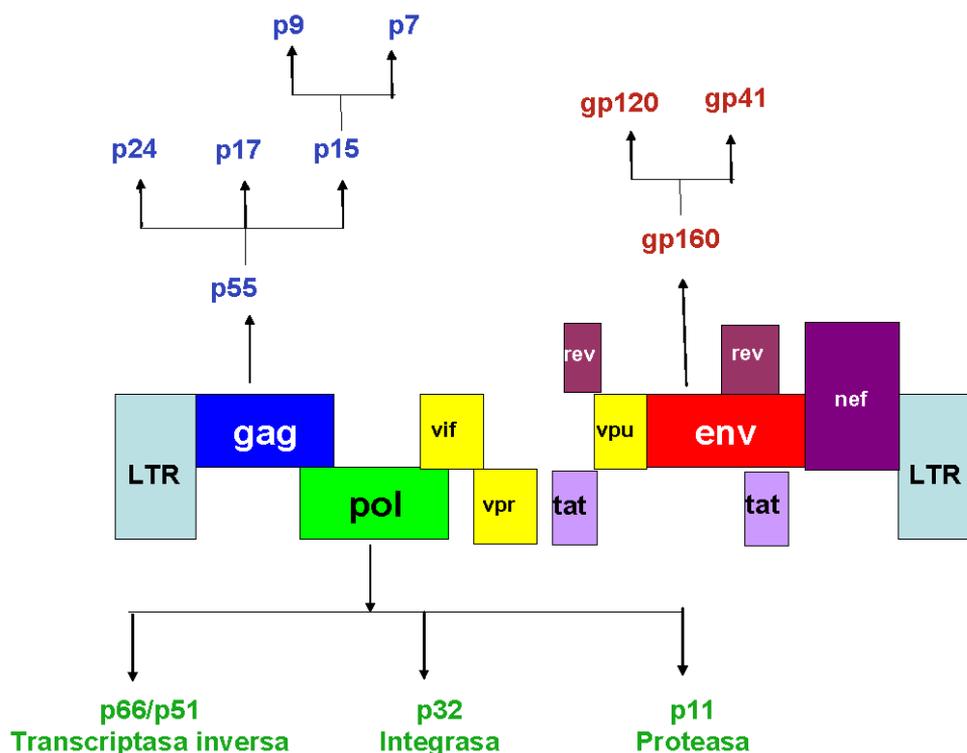
La *estructura* del VIH-1 se representa en la **figura 1.40**. Los viriones poseen una forma esférica de 80-100 nm en el que se distinguen tres capas: la zona central, que contiene dos hebras de RNA monocatenario y las enzimas víricas (principalmente transcriptasa inversa, integrasa y proteasa), una cápside icosaédrica, formada por proteínas (p24 y p17) y una cubierta lipídica, derivada de la membrana celular en la que se insertan glucoproteínas del virus (gp41 transmembrana y gp120), así como moléculas del hospedador ( $\beta 2$  microglobulina y antígenos de histocompatibilidad). Además, en el interior de los viriones existen enzimas celulares como la ciclofilina o el factor APOBEC3G, de gran interés patogénico y terapéutico.



**Fig. 1.40.** Estructura del VIH-1.

El *genoma* del VIH-1 posee, como el resto de retrovirus, tres genes principales: *env*, *gag* y *pol* (**Figura 1.41**). El gen *env* codifica las proteínas de la envuelta, dando lugar a un precursor (gp160) que es sometido a glicosilación y posteriormente fragmentado, generando gp120 y gp41. El gen *gag* da lugar a una proteína precursora (p55) que es fragmentada secuencialmente generando las proteínas p24 (proteína de la cápside), p17 (proteína miristilada

de matriz), p9 y p7. El gen *pol* codifica tres enzimas esenciales en la biología del VIH: la transcriptasa inversa (una proteína heterodimérica p51/p66), la integrasa (responsable de la integración de cDNA en el genoma de la célula hospedadora) y la proteasa, responsable del procesamiento de las proteínas precursoras. Además, existen otros seis genes responsables de la síntesis de proteínas reguladoras (*tat*, *rev* y *nef*) y de proteínas accesorias (*vif*, *vpr*, *vpu*).



**Fig. 1.41.** Genoma y proteínas principales del HIV.

El *ciclo vital* del VIH requiere de la interacción de todos estos componentes y probablemente es uno de los mejor conocidos dentro de los agentes infecciosos<sup>301, 302</sup>. Los elementos clave en este ciclo se resumen en la **figura 1.42**. La *adhesión* es mediada por la interacción entre las moléculas de la envoltura del virus (gp120 y gp41) con dos tipos de proteínas de las células inmunes (CD4 y correceptores). El primer paso consiste en la unión de la gp120 con la molécula CD4 (presente en linfocitos T y células del sistema mononuclear fagocítico) que da lugar a un cambio conformacional en la molécula gp120, que expone el asa V3, capaz de interactuar con los correceptores. Los principales correceptores son moléculas de siete dominios transmembrana, cuya función fisiológica es actuar como receptores de quimiocinas. Las dos moléculas principales son CCR5 (receptor de RANTES, MIP-1 $\alpha$  y MIP 1- $\beta$ ) y CXCR-4 (receptor de SDF1). La infección aguda se produce habitualmente por cepas de VIH macrofagotrópicas (capaces de unirse a CCR5) mientras que en fases avanzadas de la

infección aparecen variantes linfotropas (capaces de unirse a CXCR4), formadoras de sincitios.

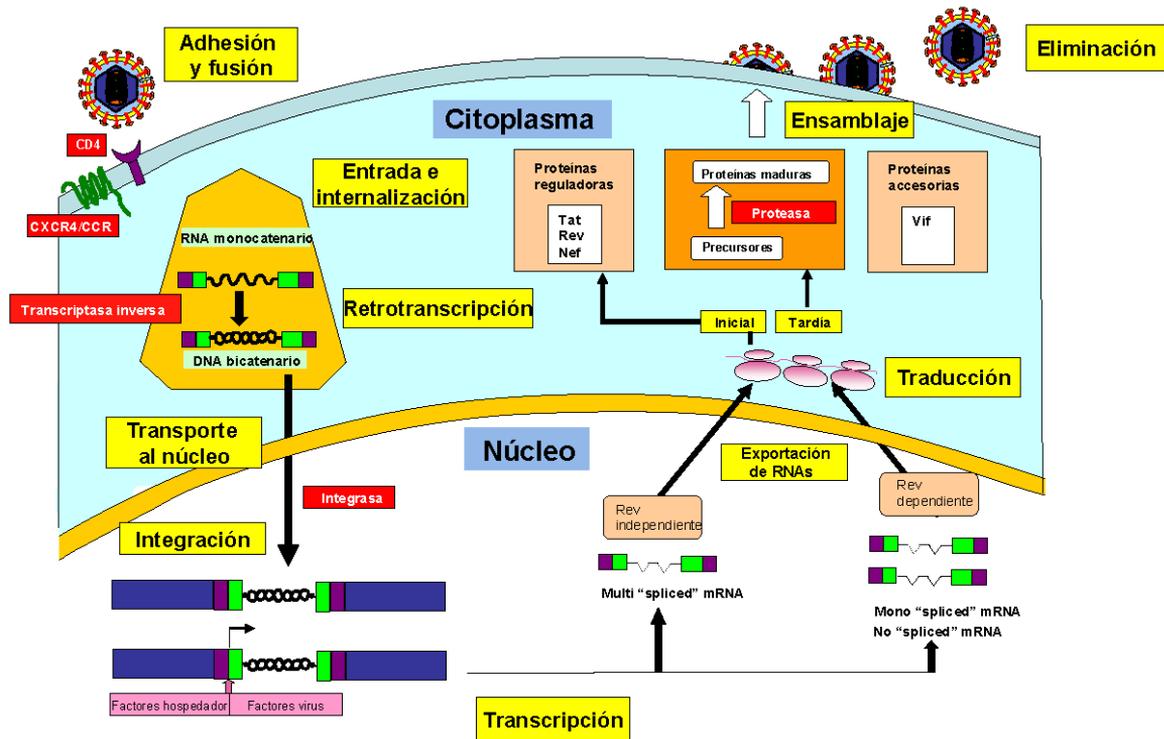


Fig. 1.42. Ciclo vital del VIH.

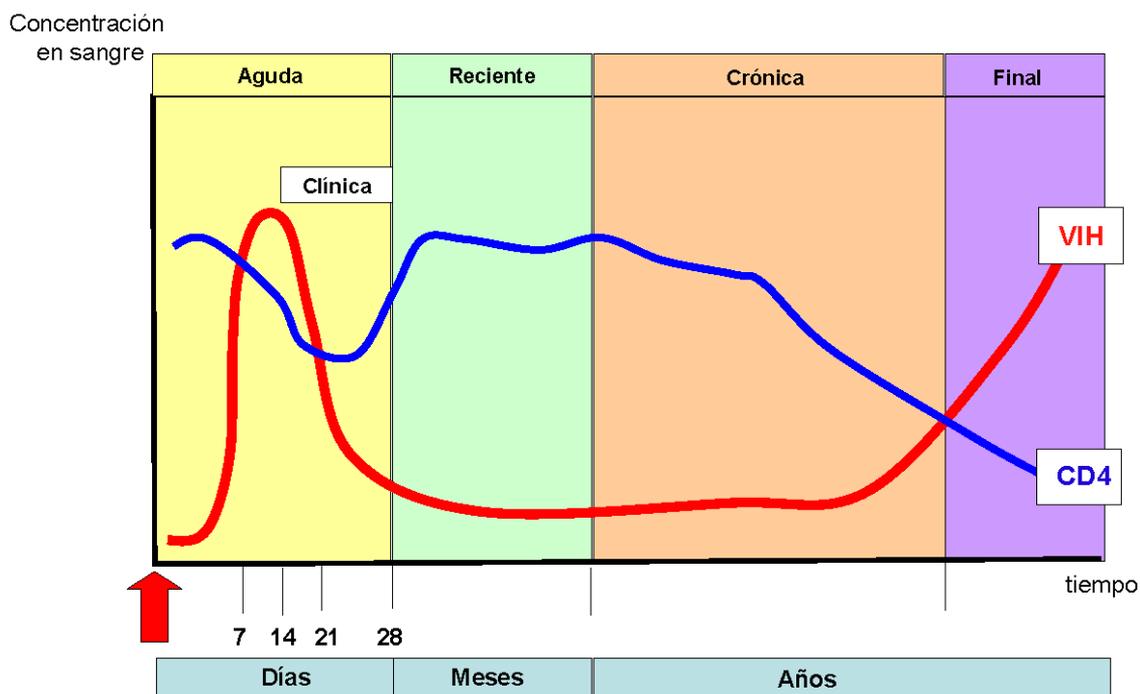
La unión de la gp120 a estos correceptores da lugar a un nuevo cambio conformacional que expone el dominio N terminal de la molécula gp41, responsable de la *fusión* de las membranas. En el citoplasma se produce la *descapsidación* liberándose el contenido de la nucleocápside. El RNA viral sirve de molde a la transcriptasa inversa para la *síntesis de DNA bicatenario*. Este dsDNA, en unión con proteínas del hospedador y del propio virus (*vpr*) es transportado al núcleo donde tiene lugar la *integración* en el genoma de la célula hospedadora mediante la acción de la integrasa viral. Tras la integración, el DNA proviral del VIH puede permanecer en estado latente o replicarse, siendo necesario para este último proceso la intervención de factores de la célula hospedadora (principalmente NF- $\kappa$ B). La replicación viral, una vez iniciada es estimulada por la proteína *tat*, siendo el RNA viral procesado y transportado al citoplasma gracias a la proteína *rev*. En el citoplasma tiene lugar la *síntesis proteica* y el *procesamiento* de las proteínas que culminará con la formación de los componentes maduros de los viriones. En esta fase es esencial la participación de proteínas celulares y víricas (*vif*, *vpu* y proteasa viral).

La *patogenia y fisiopatología* de la infección por los virus de la inmunodeficiencia humana ha sido estudiada en profundidad. No es un objetivo de este Proyecto Doctoral la descripción de estos aspectos (revisados en las referencias<sup>303-305</sup>). Sin embargo, es preciso señalar algunos datos de interés:

La *transmisión* de la infección por VIH tiene lugar por tres vías fundamentales: el contacto con sangre o hemoderivados contaminados (forma habitual de contagio en los usuarios de drogas por vía parenteral), la vía sexual (tanto en contactos homosexuales como heterosexuales no protegidos) y la transmisión materno-infantil (prenatal, intraparto o postnatal).

La *historia natural* tras el contacto con sangre o productos biológicos contaminados por VIH es muy variable. Así, existe un subgrupo de personas expuestas repetidamente que no desarrollan la infección (ENI, expuestos no infectados). En este subgrupo, que es muy heterogéneo, se han identificado varios factores que explicarían la ausencia de infección: (i) genéticos [p. ej. haplotipos de HLA específicos (HLA B35), deleciones o mutaciones del correceptor CCR5], (ii) factores inmunológicos [respuesta activa celular (CD8) y humoral (IgA) al VIH o elevadas concentraciones de RANTES que compiten con los correceptores] y (iii) factores virológicos por infección con cepas menos agresivas. Excepto estos sujetos, la infección por el VIH cursa en varias fases: fase aguda (0-1 mes), fase reciente (1-6 meses), fase crónica (6 meses- años), fase final (con aparición de SIDA) (**Figura 1.43**). La fase aguda se caracteriza desde un punto de vista biológico por dos hechos: la proliferación del VIH y la disminución del número de linfocitos CD4<sup>306</sup>. En lo que respecta al virus, y en la forma más habitual de infección (por vía sexual), éste se adhiere a moléculas (principalmente DC-SIGN y CCR5) presentes en las células dendríticas de la mucosa, que transportan el virus hasta los órganos linfoides secundarios, sistema nervioso, aparato digestivo y gónadas en un periodo muy breve (24-72 h). En este intervalo de tiempo se produce también la infección de las células portadoras de CD4 y una replicación exponencial, generando diariamente entre  $10^9$  y  $10^{10}$  partículas que infectan a otras células. Por otro lado, se produce un descenso marcado de la cantidad de linfocitos CD4 por dos mecanismos diferentes: directos (citopáticos) e indirectos (tanto por destrucción por linfocitos citotóxicos como por apoptosis inducida por proteínas víricas). Desde un punto de vista clínico, aproximadamente un 50% de los pacientes infectados refiere en torno a la segunda semana manifestaciones clínicas, cuya frecuencia y gravedad es variable, siendo los síntomas más frecuentes fiebre, exantema (principalmente en cara y tronco), úlceras orales y diarrea, aunque pueden aparecer otras manifestaciones más graves como meningitis, mielitis, etc. La duración media de los síntomas es de dos semanas

aproximadamente. La fase reciente comprende desde el primer al sexto mes de la infección y se caracteriza por el establecimiento de un “equilibrio” entre el virus y el hospedador con el desarrollo de un “*steady-state*” de la carga viral y de los niveles de linfocitos CD4.



**Fig. 1.43.** Fases clínicas de la infección por VIH.

La fase crónica presenta tres patrones diferentes: el más habitual (progresores típicos; 80-90%), se caracteriza por una depleción progresiva de CD4 que lleva a la aparición de SIDA en una mediana de 10 años. Sin embargo, existen otros dos patrones: progresores lentos (5-10%), en los que sin recibir tratamiento antirretroviral permanecen asintomáticos y sin inmunosupresión ( $> 500 \text{ CD4}/\mu\text{L}$ ) y progresores rápidos, que evolucionan espontáneamente a SIDA entre 1 y 5 años después de la infección. Los factores responsables de esta evolución variable son de dos tipos: inmunológicos (p. ej. los progresores lentos presentan con mayor frecuencia mutaciones de los correceptores o HLA B27 o B57, mientras que los progresores rápidos se asocian a HLA B35, Cw4) y virológicos (fenotipos inductores o no de sincitios, delección del gen *nef*...). La fase final se caracteriza por un nuevo incremento de la carga viral y una depleción profunda de linfocitos CD4, que lleva a la aparición de infecciones oportunistas.

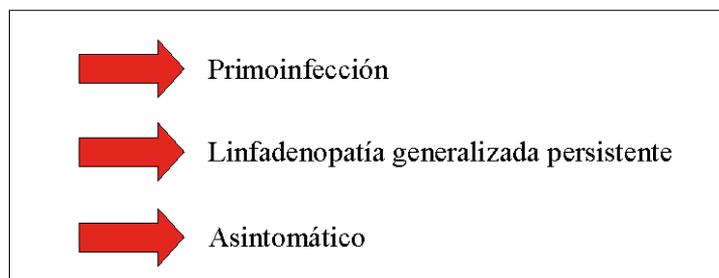
Durante la historia natural de la infección por VIH, las *manifestaciones clínicas* son muy variables, apareciendo principalmente durante la infección aguda (ya mencionadas

previamente) y en la fase crónica, principalmente en la fase final<sup>307, 308</sup>. Expresado de otra forma, durante un largo periodo de tiempo el paciente permanece asintomático y sólo estudios complementarios (ver más adelante) permiten su diagnóstico. En lo que respecta a las manifestaciones clínicas señalaremos varios aspectos: *(i)* se deben tanto al propio VIH como a la modificación de la respuesta inmune del hospedador (facilitando la aparición de infecciones oportunistas). En este sentido, la presencia o ausencia de determinadas manifestaciones permite realizar un “estadiaje” de la infección en tres grupos: A, B y C (**Tabla 1.10, 1.11, 1.12 y 1.13**), así como definir SIDA, cuando un paciente infectado por el VIH presente alguna de las infecciones características del grupo C.

	Categorías clínicas			
		A	B	C
Linfocitos CD4 / $\mu$ L	1 > 500	A1	B1	C1
	2 200-499	A2	B2	C2
	3 < 199	A3	B3	C3

**Tabla 1.10.** Estadiaje de la infección por VIH.

### Categoría clínica A



**Tabla 1.11.** Características clínicas que definen la categoría A.

Categoría clínica B (> 10)	
1	Candidosis oral
	Candidosis vulvovaginal (persistente/frecuente o con mala respuesta)
2	Leucoplasia oral vellosa
3	Herpes zoster ( 2 episodios o 1 episodio que afecte a más de un dermatoma)
4	Fiebre sin foco aparente o diarrea de > 1 mes de evolución
5	Enfermedad inflamatoria pélvica (especialmente en formas complicadas)
6	Púrpura trombótica trombocitopénica
7	Displasia cervical (moderada/grave) o Carcinoma “in situ”
8	Neuropatía periférica
9	Listeriosis
10	Angiomatosis bacilar
11	Otras complicaciones menores

Tabla 1.12. Características clínicas que definen la categoría B.

Categoría clínica C (26 entidades)	
<b>Infecciones</b>	<b>Neoplasias</b>
<p><b>Bacterias clásicas</b></p> <p>1 Neumonía recurrente</p> <p>2 Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella no typhi</i></p> <p><b>Micobacterias</b></p> <p>3 Tuberculosis pulmonar</p> <p>4 Tuberculosis extrapulmonar o diseminada</p> <p>5 Infección por <i>M. avium-intracelulare</i> o <i>M. kansasii</i> extrapulmonar o diseminada</p> <p>6 Infección por otras micobacterias extrapulmonar o diseminada</p> <p><b>Hongos</b></p> <p>7/8 Candidosis esofágica/traqueal/bronquial/pulmonar</p> <p>9 Coccidioidomicosis extrapulmonar o linfática</p> <p>10 Histoplasmosis extrapulmonar o linfática</p> <p>11 Neumonía por <i>P. jiroveci</i></p> <p>12 Criptococosis extrapulmonar</p> <p><b>Protozoos</b></p> <p>13 Criptosporidiosis con diarrea &gt; 1 mes</p> <p>14 Isosporidiasis crónica</p> <p>15 Toxoplasmosis cerebral</p> <p><b>Virus</b></p> <p>16/17 Citomegalovirus no hepática/ganglionar</p> <p>18 Encefalopatía por VIH</p> <p>19 Herpes simple con lesión prolongada o extracutánea</p>	<p>20 Sarcoma de Kaposi (HHV-8)</p> <p>21 Linfoma de Burkitt</p> <p>22 Linfoma inmunoblástico</p> <p>23 Linfoma cerebral primario</p> <p>24 Carcinoma invasivo de cervix (HPV)</p> <p style="text-align: center;"><b>Otras</b></p> <p>25 Leucoencefalopatía multifocal progresiva</p> <p>26 Wasting syndrome</p>

Tabla 1.13. Características clínicas que definen la categoría C.

(ii) cada vez es más evidente el beneficio del diagnóstico precoz de la infección por VIH por varias razones: preventivas y terapéuticas. Por ello, es útil señalar aquellas circunstancias en las que se debe solicitar estudios complementarios para su detección (Tabla 1.14). (iii) Además de las manifestaciones debidas a la infección y sus consecuencias, el empleo de TARGA ha modificado el perfil evolutivo de la infección, con la aparición de complicaciones derivadas de la toxicidad<sup>309</sup> así como de la reconstitución inmune<sup>310</sup>.

En la actualidad, el esquema *diagnóstico* y el *seguimiento* de un paciente infectado por VIH están bien establecidos. El primer aspecto esencial es la confirmación de la infección y el estadiaje del paciente<sup>311</sup>. Para el *diagnóstico de la infección*, y dependiendo de la fase se requieren varias técnicas: serológicas y medición de la carga vírica. Los dos tipos principales de técnicas serológicas son el ELISA y las pruebas de confirmación (Western blot). Además existen técnicas rápidas (sangre, suero, saliva, orina, secreciones vaginales) útiles en determinados contextos. Históricamente, las técnicas de ELISA se han desarrollado en cuatro “generaciones”: las de primera generación utilizaban antígenos procedentes de un lisado viral y eran menos sensibles y específicas; las de segunda generación empleaban proteínas recombinantes o sintéticas; las de tercera generación (ELISA tipo sándwich y ELISA de captura) son muy específicas y sensibles (ya que detectan todos los tipos de anticuerpos, no sólo IgG). Finalmente, se han desarrollado ELISA de cuarta generación que permiten la detección simultánea de antígenos y anticuerpos, capaces de detectar una semana antes los casos positivos si las comparamos con las de tercera generación.

Por prácticas de riesgo

1. Múltiples compañeros sexuales
2. Uso de sexo comercial
3. Historia de ETSS
4. Historia de UDVP
5. Transfusión o hemoderivados antes de 1985

Por datos clínicos

1. TBC activa
2. Herpes zoster en sujeto sano < 50 años
3. Psoriasis grave o Dermatitis seborreica
4. Infección por VHB /VHC /HPV
5. Muguet no relacionado con antibióticos
6. Pérdida de peso inexplicable
7. Adenopatías difusas
8. Citopenia no explicada
9. Virosis prolongada
10. Infección oportunista en sujeto sano

**Tabla 1.14.** Motivos para solicitar el despistaje de la infección por VIH.

Las dos pruebas principales de confirmación son el Western blot y el inmunoanálisis de tipo lineal (LIA). Ambas son muy específicas, aunque el LIA es menos sensible en dos contextos: la infección aguda y la infección pediátrica. En el caso del Western blot, los criterios de interpretación son: negativo, si no aparece ninguna banda, positivo si aparece reactividad frente a gp120/160 más una o ambas de las siguientes (gp41 y p24) e indeterminado si aparece otro perfil de bandas. Para el diagnóstico de la infección por VIH se requiere un EIA repetidamente positivo más una prueba de confirmación positiva. En ambas pruebas pueden aparecer falsos negativos (periodo ventana, agammaglobulinemia, subtipos O y N) y falsos positivos (autoanticuerpos, estudios de vacunación, etc).

En casos concretos, es preciso recurrir para el diagnóstico a otras técnicas, como la detección de DNA proviral (PCR cualitativa), medida de la carga viral (RNA-VIH, ver más adelante), medida de la antigenemia (p24) o técnicas especiales (ELISA “detuned” para distinguir entre infección reciente o tardía).

El *estadiaje* de la infección se basa en la historia clínica y en la medida de los niveles de CD4 circulantes<sup>311</sup>. La determinación de los niveles de CD4 se realiza habitualmente por citometría de flujo, siendo los valores normales de 500 a 1400 / $\mu$ L. Los niveles de CD4 dependen de múltiples factores, por lo que si existe inconsistencia con la evolución clínica siempre deben repetirse. Entre los factores que influyen en los niveles de CD4 se incluyen variaciones estacionales y cambios diurnos, no influyendo el sexo, la edad (en adultos), el estrés o el embarazo. Por otro lado, las infecciones agudas, la cirugía y el uso de corticoides disminuyen los valores de CD4 circulantes, mientras que la coinfección por HTLV-I y la esplenectomía los aumentan.

Una vez realizado el diagnóstico positivo y el estadiaje, se precisa una *evaluación clínica completa*, para detectar coinfecciones, infecciones oportunistas y otros factores que puedan modificar el esquema terapéutico<sup>312</sup>. En esta visita, también se insistirá en la adopción de medidas preventivas y en la quimioprofilaxis de infecciones oportunistas de acuerdo con los niveles de CD4.

El *seguimiento* tendrá una periodicidad de 3 o 4 meses siendo menor el intervalo al iniciar o modificar el tratamiento antirretroviral. En cada una de las visitas se evaluará la situación clínica, el cumplimiento en el caso de estar recibiendo tratamiento antirretroviral, los efectos secundarios del mismo, los niveles de CD4 y la carga viral. La medida de la carga viral puede realizarse por varias técnicas (PCR, *branched*-DNA, NASBA) que presentan algunas diferencias técnicas y de interpretación. Los resultados se expresan en copias/mL. La medida de la carga viral debe realizarse inicialmente y posteriormente cada 3 o 4 meses en el paciente

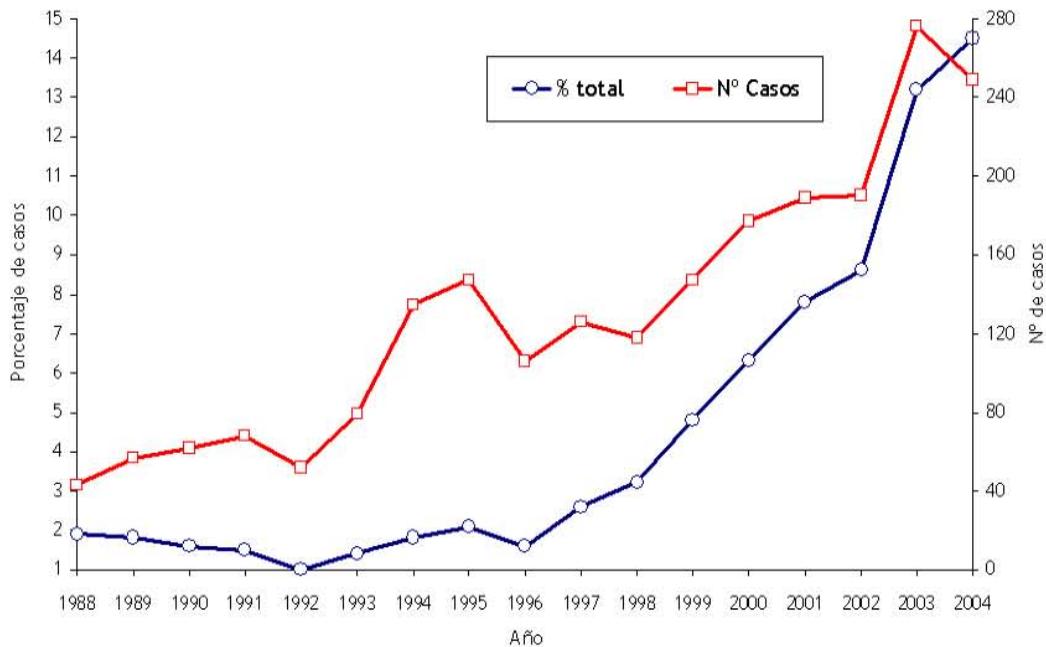
sin tratamiento. Tras iniciar (o modificar) el tratamiento antirretroviral, una respuesta eficaz consiste en un descenso de 1 logaritmo en la primera semana, 2 logaritmos en la semana 4, valores menores de 500 copias/mL entre las semanas 8 y 16 y cargas virales indetectables entre las semanas 24 a 48. La persistencia de cargas virales superiores debe hacer sospechar un fallo de cumplimiento asociado o no a la selección de resistencias. En este caso, y probablemente antes de iniciar el tratamiento (debido a la transmisión de virus portadores de resistencias), es posible evaluar la presencia de resistencias por diversos métodos (genotípicos, fenotípicos o usando el “fenotipo” virtual<sup>313</sup>).

El *tratamiento* de la infección por el VIH ha cambiado radicalmente en muy pocos años, modificándose de forma rápida indicaciones y actitudes. Así, sólo algunos de los principios que constituían la base del tratamiento hace pocos años<sup>314</sup> han sido sustituidos por otros y, probablemente los vigentes, deberán modificarse en los próximos años. Teniendo en cuenta los conocimientos actuales, técnicas diagnósticas y fármacos disponibles, estamos de acuerdo con la opinión ponderada de Hoffman y Mulcahy en la que el tratamiento del VIH tiene como objetivo “*To prolong the patient's life, while maintaining the best possible quality of health and life.*”<sup>311</sup>.

Como en todas las infecciones, la *prevención* de la infección por el VIH es el método esencial en la limitación de la enfermedad. Las posibilidades de actuación en este sentido son múltiples y están perfectamente reflejadas en documentos de consenso o referencias obligatorias: (i) transmisión sexual<sup>315, 316</sup>; (ii) transmisión por uso de drogas por vía parenteral; (iii) transmisión perinatal<sup>317, 318</sup> y (iv) transmisión ocupacional<sup>319</sup>

#### 1.3.2.4.2. Aspectos particulares en inmigrantes

a) **Aumento del número de casos de SIDA en inmigrantes.** En los últimos años estamos asistiendo a un aumento del número de casos de SIDA diagnosticados en población inmigrante. Este hecho, unido al descenso del diagnóstico en población autóctona, está haciendo que cada año el porcentaje de casos de SIDA diagnosticados en España que corresponden a población inmigrante sea mayor<sup>320, 321</sup> (Figura 1.44).



**Fig. 1.44.** Porcentaje y número de casos diagnosticados de SIDA que pertenecen a población inmigrante.

### b) Elevada prevalencia de infección según su país de origen

En general, se asume que la prevalencia de infección por VIH se relaciona directamente con la presente en el país de origen, lo que se ha documentado en estudios realizados en España, tanto en población inmigrante general<sup>20, 118, 119, 223, 234</sup> como en grupos de riesgo especiales<sup>220, 322</sup> (Tabla 1.15). Sin embargo, en otros trabajos<sup>110, 219, 226</sup>, no se observa esta relación directa, probablemente por la presencia de otros factores de riesgo añadidos (p ej UDVP). De cualquier forma, la mayor prevalencia de infección por VIH se presenta en la población subsahariana, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo<sup>321, 322</sup>.

El estudio comparativo de las series publicadas permite afirmar que el tanto por ciento de casos de VIH que corresponde a personas inmigrantes varía ampliamente. Los principales factores que influyen son: (i) la edad de los sujetos estudiados, siendo el porcentaje mayor a menor edad, (ii) el periodo de tiempo del estudio, siendo el tanto por ciento de casos mayor en trabajos más recientes y (iii) el lugar del estudio, asociándose los mayores porcentajes con las regiones o ciudades de España que presentan mayor número de inmigrantes<sup>323-328</sup> (Figura 1.45).

Referencia	n	VIH +	Origen	Características
Belza <sup>219</sup>	57	0,1%	Latinoamérica (95%)	Prostitutas en centro de ETS
Belza <sup>329</sup>	1834	0,8%	Latinoamérica (94%) y África Subsahariana (6%)	Prostitutas
Castilla <sup>322</sup>	2054	1,7%	Latinoamérica	Consultas voluntarias de HIV
	119	8,4%	Subsaharianos	
	256	2,7%	Europa del Este	
	125	2,4%	África del Norte	
García Vidal <sup>110</sup>	120	4,1%	África del Norte (62,5%)	Centro penitenciario
Gutiérrez <sup>220</sup>	571	4,5%	Subsaharianos	Prostitutas y transexuales
	128	10%	Latinoamérica	
	49	0%	Europa del Este	
Lagares Serrano <sup>20</sup>	1212	3,3 %	Subsaharianos	Consulta de Atención Primaria
	422	6,2%	Subsaharianos	Derivados desde unidad extrahospitalaria a centro especializado.
López Vélez <sup>119</sup>	78	0%	Latinoamérica	
	11	9,1%	Asia	
	6	0%	Europa del Este	
Oliván Gonzalvo <sup>234</sup>	10	0%	Latinoamérica	Menores de 15 años en centro de acogida infantojuvenil.
	120	0%	África del Norte	
	29	0%	Subsaharianos	
Ramos <sup>118</sup>	25	0%	Europa del Este	Centro de reconocimiento.
	232	0%	Latinoamérica	
Roca <sup>223</sup>	159	0,6%	África y O. Medio	Centro especializado.
	95	0%	Europa del Este	
Vall Mayans <sup>226</sup>	1321	5,8%	Subsaharianos (87%)	Consulta de ETS
	341	1,8%	Varios	Consulta de ETS

**Tabla 1.15.** Prevalencia de infección por VIH en inmigrantes en España.

### c) Diferente patrón de transmisión

Dependiendo del origen geográfico de la población inmigrante, las categorías de transmisión de la infección del VIH son diferentes de las presentes en la población española (**figura 1.46**)<sup>321, 325, 326</sup>. Así, en los inmigrantes latinoamericanos el mecanismo de transmisión más frecuente parece ser la transmisión sexual (homo y heterosexual), mientras que en las

personas procedentes del Norte de África y Europa del Este, aproximadamente la mitad de casos corresponden a UDVP y la otra mitad a transmisión heterosexual. En inmigrantes de origen europeo y norteamericano, la principal categoría de transmisión es la homosexual/bisexual, mientras que la gran mayoría de las infecciones en pacientes subsaharianos se producen por relaciones heterosexuales.

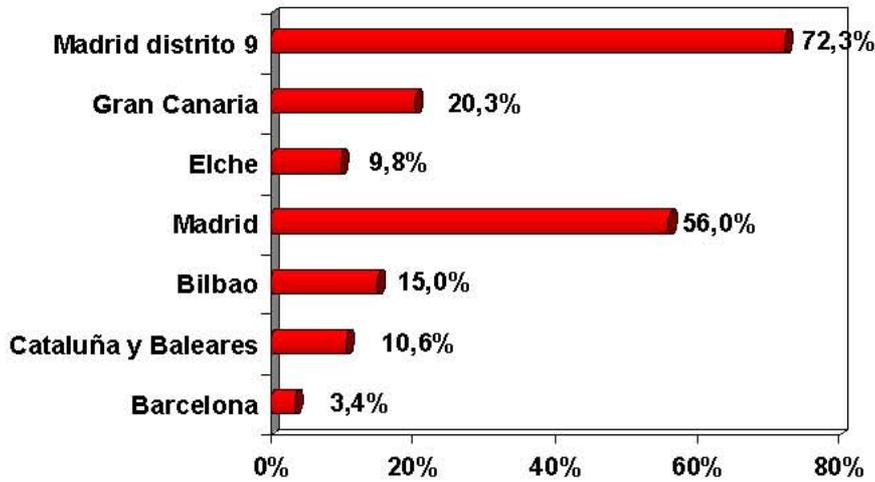


Fig. 1.45. Tanto por ciento de infección VIH correspondiente a población inmigrante según el lugar del estudio.

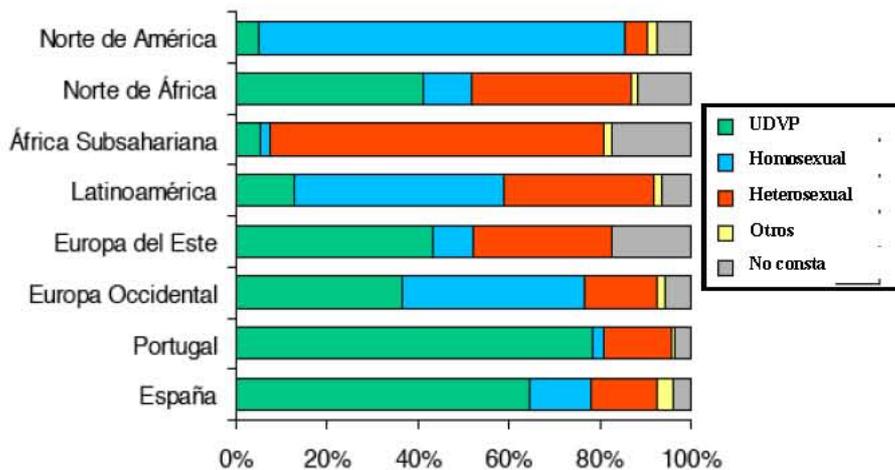


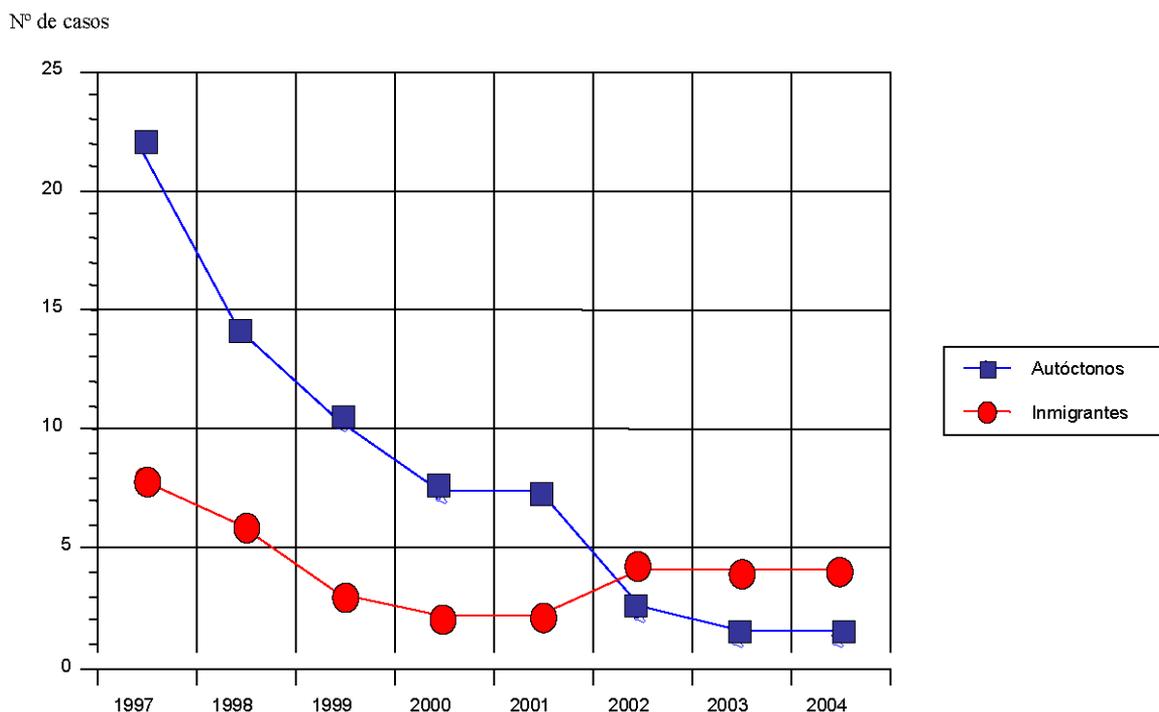
Fig. 1.46. Mecanismos de trasmisión del VIH según región de origen.

En lo que respecta a la transmisión vertical, mientras que en España se ha reducido notablemente el número de casos de infección neonatal en los últimos años, las cifras se mantienen similares en población inmigrante, lo que traduce probablemente una menor asistencia prenatal en este colectivo<sup>327</sup> (**Fig 1.47**).

#### d) Diferentes genotipos

En España se han publicado diferentes trabajos que valoran la prevalencia de los diferentes tipos y subtipos del VIH en la población inmigrante<sup>280, 330-333</sup>. En éstos se aprecia que, aproximadamente dos tercios de los inmigrantes subsaharianos presentan subtipos no-B, predominando los subtipos G y A, aislados, o en formas recombinantes circulantes. Por otro lado, el estudio de subtipos en la población autóctona<sup>334</sup> ha permitido comprobar un aumento de subtipos no-B en la misma, lo que sugiere su transmisión desde población inmigrante.

Además, existe un registro de los casos de VIH-2 detectados en España desde 1990, que, hasta diciembre del 2004 incluye 124 casos<sup>335-337</sup>. La mayoría de éstos se han detectado en Madrid y Barcelona (60,6%), correspondiendo la mayor parte a sujetos de origen africano (73,5%)<sup>337</sup>.



**Fig. 1.47.** Casos de infección perinatal en pacientes inmigrantes y autóctonos.

### e) Evolución clínica

Desde un punto de vista teórico, parecía lógico asumir que debido a las características de la inmigración irregular (dificultad de acceso a los sistemas sanitarios, circunstancias culturales, condiciones higiénico-dietéticas), la evolución de la infección por VIH en este colectivo sería peor que en la población autóctona. De hecho, en algunos estudios europeos se demostraba un número menor de CD4 en el momento del diagnóstico<sup>338, 339</sup> e incluso una mayor progresión a SIDA en población inmigrante, relacionada con los aspectos mencionados<sup>338</sup>. Por todo ello, se ha afirmado que en esta población se producía un diagnóstico más tardío de la infección VIH, muchas veces como SIDA establecido<sup>340</sup>.

Sin embargo, en estudios realizados en nuestro país no se confirma este hecho<sup>325-327</sup>, observando una similitud en el diagnóstico de la enfermedad, evolución y cumplimiento terapéutico con respecto a la población autóctona<sup>324, 326, 341</sup>.

### d) Interacciones con enfermedades endémicas en sus países de origen

La infección por VIH produce una disminución de la inmunidad celular, lo que facilita el desarrollo de enfermedades en las que juega un papel destacado este mecanismo de defensa (p. ej. tuberculosis, leishmaniosis visceral o infección por *Pneumocystis jiroveci*). Por esta misma razón, la frecuencia, gravedad y/o manifestaciones clínicas de enfermedades exóticas presentes en inmigrantes infectados por VIH, puede verse influenciada en mayor o menor medida<sup>342, 343</sup>. Aunque no es el objetivo de este Proyecto Doctoral una revisión en profundidad de este aspecto señalaremos algunos datos representativos.

En la valoración del inmigrante que proviene de zonas endémicas para estas enfermedades, es posible observar manifestaciones clínicas, infrecuentes en el paciente autóctono infectado por VIH. Éstas pueden ser secundarias a la infección por: (i) virus como el HHV tipo 8, de elevada prevalencia en África<sup>344</sup>, (ii) bacterias como por ejemplo *Burkholderia pseudomallei*<sup>345</sup>, frecuente en el Sudeste Asiático, (iii) hongos como *Penicillium marneffei*<sup>346</sup> endémico también en el Sudeste Asiático u otras micosis endémicas, distribuidas principalmente en Latinoamérica y África (en el caso de la histoplasmosis)<sup>346</sup> y (iv) parásitos, como en la enfermedad de Chagas (ver más adelante), que en el paciente coinfectado por VIH presenta manifestaciones atípicas que es preciso reconocer<sup>347</sup>.

### 1.3.2.5. *Treponema pallidum*

#### 1.3.2.5.1. Aspectos generales

La sífilis es una de las enfermedades clásicas de transmisión sexual, ocasionada por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*. Su prevalencia en el mundo varía según la zona geográfica de una manera similar al resto de enfermedades comentadas previamente. Se estima que existen 12 millones de infecciones por *Treponema pallidum* en el mundo, de las cuales un tercio (4 millones) se localizan en el África Subsahariana<sup>348</sup>. En España la tasa de infección es del 1,86 por 10<sup>5</sup> habitantes durante el año 2002, con 15 casos declarados de sífilis congénita. Estas cifras son superiores a las de años anteriores<sup>349</sup>, a expensas sobre todo de las comunidades de Ceuta, Melilla y Canarias<sup>350</sup>.

El *agente causal* presenta varias características estructurales de interés en la patogenia y evolución de la infección<sup>351</sup>. Así, *T. pallidum* tiene un genoma simple en el que no existen genes que codifican factores de virulencia clásicos. Además, este microorganismo es extremadamente sensible a condiciones ambientales siendo imposible su cultivo prolongado “in vitro”. Sin embargo, *T. pallidum* es un organismo fácilmente transmisible y con una elevada capacidad de supervivencia en el hospedador. Los principales factores implicados en esta virulencia son la escasa presencia de proteínas de la membrana externa y la variación antigénica de las proteínas expuestas (TprK), que contribuyen a la evasión inmune.

La principal *forma de transmisión* de la sífilis es por contacto sexual y en segundo lugar la transmisión materno-infantil<sup>352</sup>.

En general, la infección se produce por la inoculación de la bacteria en la piel o mucosas del receptor a través de pequeñas abrasiones. Posteriormente se desarrolla la enfermedad en varias fases bien establecidas, siendo la vasculitis el elemento clave de la patogenia<sup>352</sup>.

La *patocronia* de la infección habitualmente incluye tres fases: primaria, secundaria y terciaria, con fases intermedias (sífilis latente) y subdivisiones (terciaria/cuaternaria)<sup>352</sup>. La *sífilis primaria* se caracteriza por la lesión cutáneo/mucosa secundaria a la inoculación, así como por la respuesta ganglionar regional a la misma. La manifestación clásica de la sífilis primaria es el chancro de inoculación. Esta lesión aparece de 9 a 90 días desde el contagio y sus manifestaciones típicas son la lesión única indolora, de fondo limpio y consistencia dura, asociada a adenopatía regional de consistencia gomosa, sin signos inflamatorios locales.

La *sífilis secundaria* traduce dos hechos: la diseminación de los microorganismos a todos los órganos y sistemas, y la respuesta inmunológica a los mismos. Por ello, las

manifestaciones clínicas de este periodo son muy variables. Las más frecuentes son las lesiones cutáneas (exantema que afecta a palmas y plantas), la linfadenopatía generalizada y las lesiones mucosas oro-genitales. Otras manifestaciones menos frecuentes son la alopecia, lesiones oculares (uveítis anterior, retinitis), afectación de pares craneales, laringitis, gastritis, hepatitis, glomerulonefritis y periostitis.

La *sífilis terciaria* se define por: (i) la presencia de lesiones de tejidos u órganos sin compromiso vital (piel y vísceras), constituyendo la forma “benigna” o “gomosa” de la sífilis, (ii) por la afectación de órganos clave (sistema cardiovascular y/o nervioso), que constituye la forma “maligna” de la sífilis o “sífilis cuaternaria”. La afección “maligna” de la sífilis cardiovascular tiene una localización característica: el arco aórtico, siendo sus manifestaciones clásicas la angina, los aneurismas y la insuficiencia aórtica. La afectación maligna del sistema nervioso central tiene tres manifestaciones características: la afectación meningovascular (en forma de accidentes cerebrovasculares), la afectación parenquimatosa (parálisis general progresiva) y la tabes dorsal.

El *diagnóstico* de sífilis se basa en la historia clínica, en la detección del microorganismo [por visualización directa (microscopía de campo oscuro, inmunofluorescencia directa o detección en biopsia) o detección de material genético (PCR)] o en la respuesta del hospedador al mismo (técnicas serológicas)<sup>353, 354</sup>. Estas últimas técnicas son las más utilizadas, clasificándose en dos grupos: no treponémicas (VDRL y RPR) y treponémicas (FTA-abs o TPHA).

El *tratamiento* de la sífilis está perfectamente establecido en las personas inmunocompetentes, especialmente fuera del embarazo<sup>352</sup>. Sin embargo, el manejo en el paciente coinfectado por el VIH es diferente, tanto en la transmisión, como en las manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento<sup>355</sup>.

La *prevención* de la sífilis es idéntica a la de las otras enfermedades de transmisión sexual/perinatal señaladas previamente (hepatitis por virus B y VIH).

### 1.3.2.5.2. Aspectos particulares en inmigrantes

Existen muy pocos datos acerca de la infección por *Treponema* sp. en inmigrantes en España<sup>20, 110, 118, 119, 220, 226, 234</sup> (**Tabla 1.16**). En todos los casos, los estudios se basan en los datos serológicos y, además, el contexto en el que se realizan es muy variable. En general la prevalencia es superior a la población autóctona, aunque en algunos casos, se observan cifras inferiores a las de la población autóctona con la que se compara<sup>110</sup>.

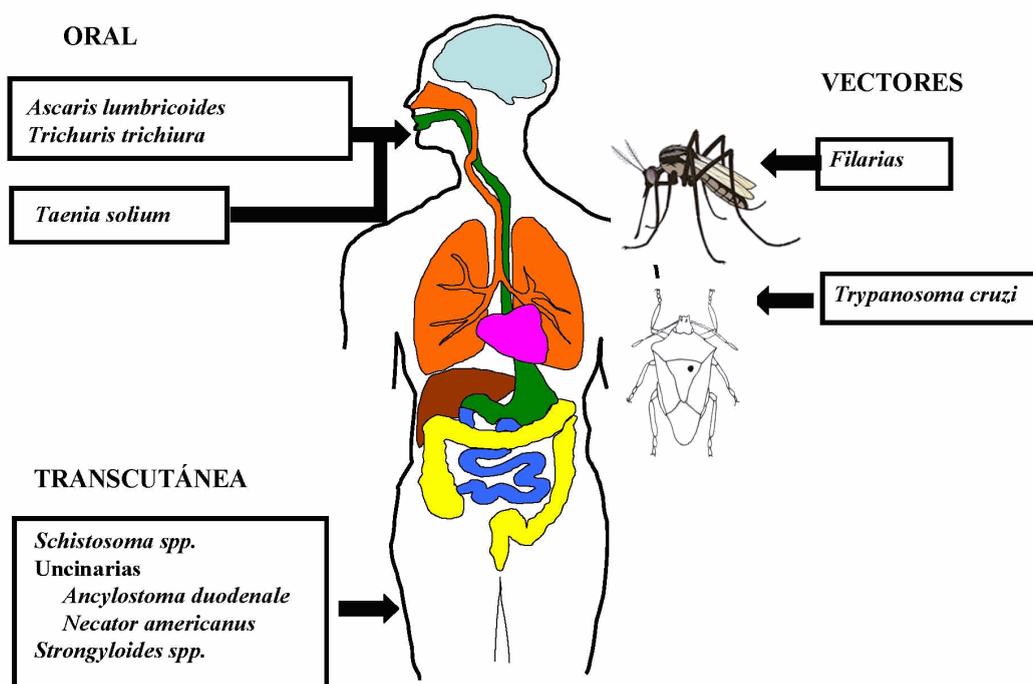
Referencia	n	Sífilis +	Origen	Características
García Vidal <sup>110</sup>	104	2,8%	África del Norte (62,5%)	Centro penitenciario
Gutiérrez <sup>220</sup>	571	0%	Subsaharianos	Prostitutas y transexuales
	128	16,4%	Latinoamérica	
	49	4%	Europa del Este	
Lagares Serrano <sup>20</sup>	1002	5,9 %	Subsaharianos	Consulta de Atención Primaria
López Vélez <sup>119</sup>	988	3,3%	Subsaharianos (76,6%)	Derivados desde unidad extrahospitalaria a centro especializado.
Olivan Gonzalvo <sup>234</sup>	10	0%	Latinoamérica	Menores de 15 años en centro de acogida infantojuvenil.
	120	0%	África del Norte	
	29	3,4%	Subsaharianos	
	25	0%	Europa del Este	
Ramos <sup>118</sup>	232	0,9%	Latinoamérica	Centro de reconocimiento.
	159	0,6%	África y O. Medio	
	95	0%	Europa del Este	
Vall Mayans <sup>226</sup>	341	3,2%	Varios	Consulta de ETS

**Tabla 1.16.** Prevalencia de infección por *Treponema pallidum* en inmigrantes en España.

### 1.3.3. Enfermedades infecciosas difícilmente transmisibles

#### 1.3.3.1. Aspectos generales

El análisis de la literatura española acerca de las enfermedades difícilmente transmisibles en inmigrantes (indicado en el siguiente apartado) permite simplificar esta revisión. Así, en el inmigrante subsahariano, las principales entidades que deben considerarse son las *geohelmintosis*, las *filariosis* y las *esquistosomosis*. Por otro lado, en el inmigrante procedente de América Latina, exceptuando algunas geohelmintosis, los principales problemas están relacionados con la *enfermedad de Chagas* y la *neurocisticercosis* (Figura 1.48). El resto de enfermedades difícilmente transmisibles es anecdótico. Específicamente señalaremos que la malaria es una enfermedad infrecuente (y atípica) en el inmigrante recién llegado (no así en el inmigrante que regresa a su país, técnicamente un viajero) y que las virosis tropicales, teniendo en cuenta las rutas migratorias de los inmigrantes, regulares o irregulares que acceden a España, son una posibilidad remota.



**Fig 1.48.** Vías de infección de las principales parasitosis importadas en España.

### 1.3.3.1.1. Geohelminthosis

Las geohelminthosis son enfermedades producidas por nematodos digeneicos que requieren, con excepciones, condiciones específicas del suelo para completar su ciclo biológico. Los **agentes causales** son: *Ascaris lumbricoides*, uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), *Trichuris trichiura* y *Strongyloides* sp.<sup>356, 357</sup>

*Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* penetran en el organismo por el consumo de formas infectivas del parásito presentes en agua o alimentos. Por otro lado, ambos tipos de uncinarias y *Strongyloides stercoralis* penetran en el organismo por vía transcutánea.

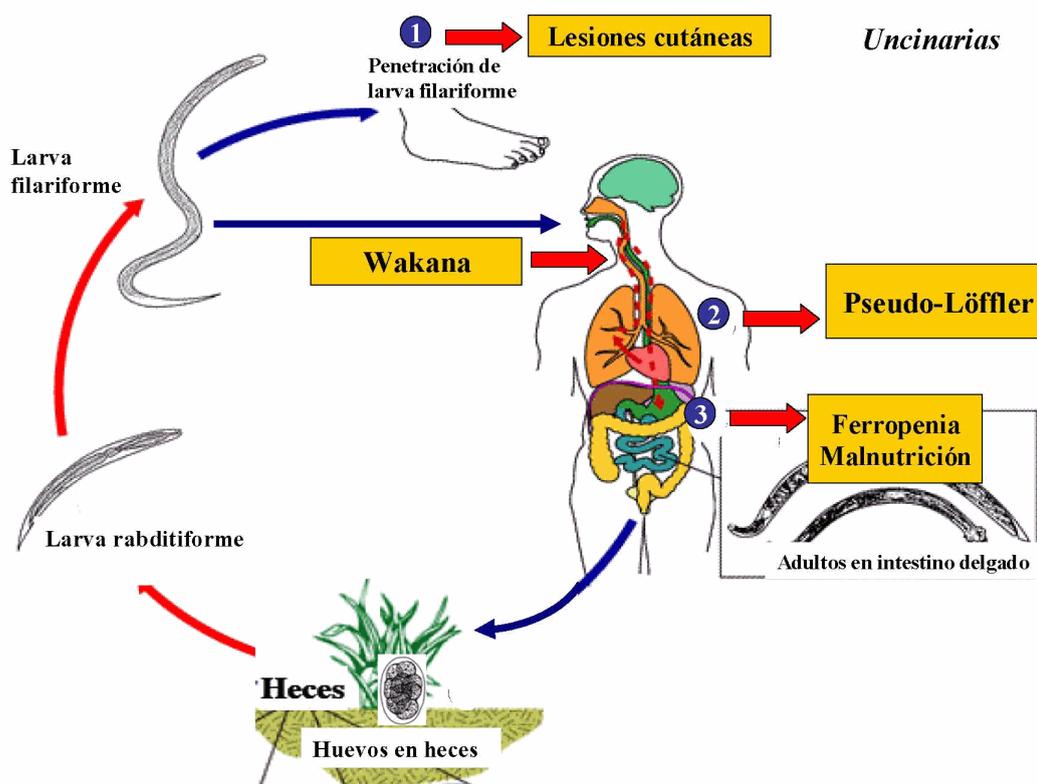
La infección por *Ascaris* sp.<sup>358</sup> y *Trichuris trichiura*<sup>359</sup> tiene lugar por la ingesta de alimentos contaminados con huevos embrionados de ambos nematodos. En la infección por *Ascaris lumbricoides*, en el intestino delgado, se liberan larvas (L<sub>2</sub>) que penetran en la pared intestinal y, por vía venosa alcanzan el hígado (en el que no ocasionan lesiones), continuando su recorrido hasta las cavidades cardíacas derechas y desde ellas hasta el lecho capilar pulmonar. Posteriormente atraviesan la barrera alvéolo-capilar y siguen un recorrido ascendente por bronquiolos, bronquios y tráquea hasta llegar a la faringe, siendo deglutidos y llegando de nuevo a intestino delgado, donde maduran hasta la forma adulta del parásito.

La infección por *Trichuris trichiura* es más simple ya que los parásitos adultos, localizados en el intestino grueso, liberan huevos que cierran el ciclo biológico.

La infección por uncinarias<sup>360</sup> y por *Strongyloides stercoralis*<sup>356, 361</sup> habitualmente sigue una vía diferente, penetrando las larvas filariformes (L<sub>3</sub>) a través de la piel, por contacto de los pies descalzos con la tierra. Las larvas acceden por vía venosa hasta las ramas de la arteria pulmonar, completando el proceso de forma similar a los otros helmintos intestinales. Una diferencia importante entre *Strongyloides stercoralis* y el resto de helmintos es su capacidad de reinfección desde el intestino.

Desde un *punto de vista epidemiológico*, las *geohelminosis* son las parasitosis más frecuentes en el mundo, calculándose que aproximadamente 4.500 millones de personas están afectadas<sup>362</sup>. La infección por *Ascaris lumbricoides* es cosmopolita, pero con una prevalencia más elevada en los países en vías de desarrollo del área tropical y subtropical<sup>363</sup>. De cualquier forma, la prevalencia de esta infección es muy variable, dependiendo de la edad (predominio en niños) y de las diferentes regiones del país. Los casos declarados en España al Sistema de Información Microbiológica han sido escasos hasta el año 1999 (10-20 casos anuales) incrementándose notablemente desde esa fecha, probablemente por la influencia de la inmigración. No existen datos concluyentes sobre la presencia actual de casos autóctonos en España siendo, de cualquier forma, excepcionales<sup>364, 365</sup>. Las *uncinariosis* (ocasionadas por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) son las helmintosis cuya prevalencia mundial es mayor<sup>360</sup>. Su distribución es cosmopolita, aunque predominan en Asia (especialmente en China) y en África subsahariana. *Necator americanus* tiene una distribución más cosmopolita, mientras que *Ancylostoma duodenale* está restringido a áreas más concretas. La infección por uncinarias presenta, a diferencia de la ascariosis, un predominio en la edad adulta. En nuestro país prácticamente sólo se ha descrito como enfermedad importada (ver más adelante). La infección producida por nematodos del género *Strongyloides* es prevalente en extensas áreas de clima tropical de Asia, África y América, disminuyendo a medida que las zonas geográficas se alejan del trópico. Las dos principales especies que parasitan a humanos son *S. stercoralis* y *S. fulleborni*. Se estima que entre ochenta y cien millones de personas que habitan zonas templadas del planeta se encuentran infectadas por *S. stercoralis*<sup>366</sup>, limitándose la infección por *S. fulleborni* a zonas de África y Papúa-Nueva Guinea<sup>367</sup>. En España, es común tanto la descripción de estrongiloidosis autóctonas (particularmente en la Comunidad Valenciana)<sup>361, 368-374</sup> como de formas importadas (ver más adelante).

Desde un punto de vista *clínico*, las uncinariosis cursan de forma clásica con cinco tipos de manifestaciones que corresponden a diferentes fases del ciclo vital del parásito: lesiones cutáneas (mucho menos frecuentes que en la infección por otros tipos de *Ancylostoma*), pseudosíndrome de Löffler (por el tránsito transpulmonar), el síndrome de Wakana (por la emigración a través del tracto respiratorio superior), anemia ferropénica y malnutrición (por afectación de la región duodenal)<sup>360</sup> (**Figura 1.49**). La infección clásica por *Ascaris lumbricoides* puede manifestarse de tres formas: un síndrome de Löffler (por el paso transpulmonar), la expulsión de gusanos adultos (por boca o ano) y diversos síndromes obstructivos (intestinal, vía biliar y páncreas). Finalmente, las manifestaciones clásicas de la infección por *Trichuris trichiura* son la colitis hemorrágica y el prolapso rectal.



**Fig 1.49.** Ciclo biológico de las uncinarias.

En la infección por *S. stercoralis* en el sujeto inmunocompetente, la triada característica consiste en lesiones cutáneas (p. ej. larva cutánea *currens*, urticaria), molestias abdominales inespecíficas y eosinofilia. Sin embargo, en el paciente inmunodeprimido (particularmente sometido a tratamiento esteroideo o coinfectado por HTLV-1) el cuadro clínico es el de una sepsis bacteriana con manifestaciones cutáneas, respiratorias y digestivas<sup>375-377</sup>.

El **diagnóstico** general de geohelmintosis se basa en el estudio coproparasitario<sup>360</sup>. Es preciso señalar varios aspectos de esta técnica: *i)* debe realizarse en tres muestras diferentes, ya que se incrementa de forma significativa el rendimiento diagnóstico, *ii)* deben emplearse técnicas complementarias (habitualmente la técnica de Ritchie y la técnica de Kato-Katz), *iii)* para el diagnóstico de estrogiloidosis es preciso el empleo de técnicas específicas (p. ej. técnica de Baermann o cultivo en placa de agar sangre o Mueller-Hinton)<sup>356</sup>.

El **tratamiento** de elección de las geohelmintosis es simple siendo los fármacos de elección los siguientes: albendazol en las uncinariosis e infecciones por *Ascaris lumbricoides*, mebendazol en la infección por *Trichuris trichiura* e ivermectina en las estrogiloidosis.

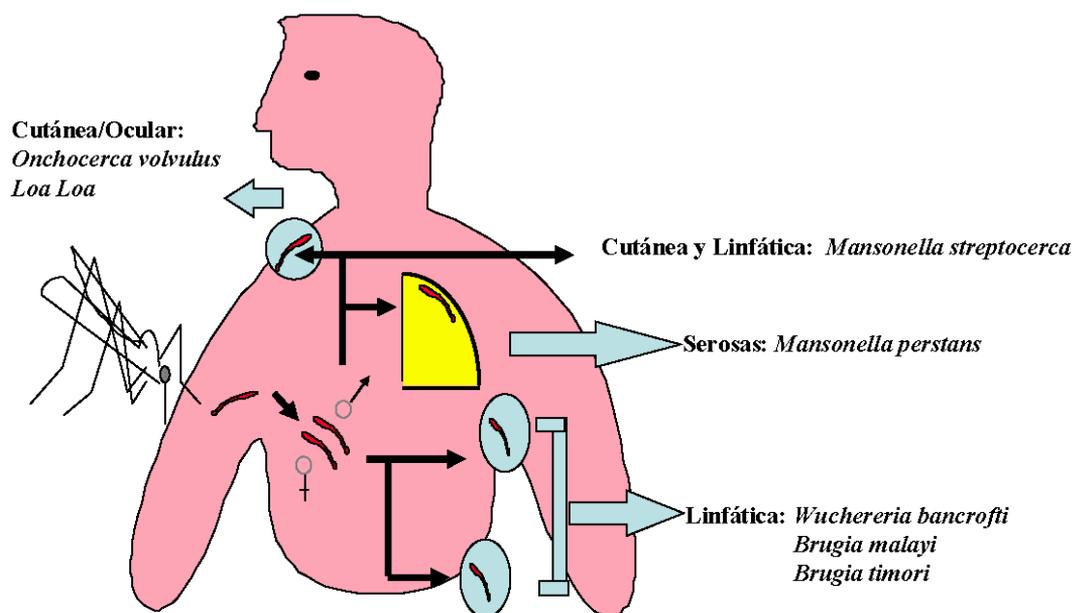
### 1.3.3.1.2. Filariosis

Las filariosis constituyen la forma más frecuente de nematodosis sanguínea y/o cutánea. Desde un punto de vista práctico, las filariosis se clasifican en tres tipos: linfáticas (producidas por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia* sp.), cutáneo-oculares (ocasionadas por *Onchocerca volvulus* o *Loa-loa*) y las mansonelosis (de escasa expresividad clínica, relacionadas con la infección por *Mansonella perstans*, *Mansonella streptocerca* y *Mansonella ozzardi*)<sup>378-380</sup>. El *ciclo biológico* de todas ellas es común y se inicia por la inoculación de formas larvianas (L3) por el artrópodo vector. Cada tipo de filariosis requiere de vectores diferentes. Así, la infección por *Wuchereria bancrofti* en áreas urbanas está mediada por *Culex* sp. mientras que en áreas rurales los vectores son diferentes especies de *Anopheles* y *Aedes*. Las dos especies de *Brugia* son transmitidas por *Mansonia* sp. y *Anopheles*, mientras que *Simulium* sp. y *Crysops* sp. son los vectores de *Onchocerca volvulus* y *Loa loa* respectivamente. Finalmente las diferentes especies de *Mansonella* son transmitidas por *Culicoides* sp. Una vez inoculadas las larvas estadio 3, éstas se desarrollan hasta adultos en un plazo de meses. Los adultos producen microfilarias que son vertidas a la sangre o localizadas en órganos concretos (piel, ojo), ocasionando o no lesiones. El ciclo se cierra cuando el artrópodo vector ingiere sangre del hospedador con microfilarias (L1).

Las *filariosis linfáticas* están producidas por tres especies que presentan una **distribución geográfica** diferente. Se ha descrito la infección por *W. bancrofti* en aproximadamente 80 países, correspondiendo aproximadamente un tercio de los casos a África, otro tercio a la India y el resto al Sur de Asia, el Pacífico y zonas de Centro y Sudamérica. Específicamente los países con mayor prevalencia son: India, Nigeria, Bangladesh, Indonesia, República Democrática del Congo, Filipinas y Madagascar. La

infección por *Brugia* sp. se limita al Sur y Sudeste Asiático, en concreto a China, India, Indonesia, Malasia, Timor, Sri Lanka, Tailandia y Vietnam. Globalmente, la filariosis linfática afecta aproximadamente a 120 millones de personas<sup>362</sup>. La infección por *Loa Loa* se limita a los países de África del Oeste desde el golfo de Guinea a la región de los Grandes Lagos. En África, la oncocercosis es una enfermedad que afecta a las riberas de los ríos, afluentes del río Volta y del río Níger, así como las regiones montañosas de la República Democrática del Congo, Etiopía y Este de África. En América existe un foco importante en Guatemala y Méjico, con casos aislados en Colombia, Ecuador, norte de Brasil y sur de Venezuela. La distribución de las mansonelosis es más concreta, solapándose en África las zonas en las que es endémica la oncocercosis con la infección por *M. streptocerca* y *M. perstans*, mientras que *M. ozzardi* solamente se ha descrito en Centro y Sudamérica. Tiene interés señalar que ninguna de las filariosis mencionadas es endémica en España.

Las filariosis presentan *características clínicas* específicas dependiendo de la especie responsable (**Figura 1.50**). Así, cursan con manifestaciones derivadas de la afectación de vasos y ganglios linfáticos las infecciones producidas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*. Las manifestaciones clásicas son las “fiebres filáricas” (caracterizadas por fiebre elevada, linfangitis retrógrada y edema local), las consecuencias de la obstrucción linfática crónica (con elefantiasis) y la microfilaremia asintomática<sup>378</sup>. Otra manifestación de las filariosis linfática es la *eosinofilia pulmonar tropical*, un síndrome bien definido<sup>381, 382</sup>, cuya patogenia es una reacción de hipersensibilidad a antígenos de filarias linfáticas (*Wuchereria* sp. y *Brugia* sp.). Clínicamente aparece principalmente en varones, con una edad media entre 20 y 30 años, existiendo diferencias raciales importantes (predomina en hindúes). Habitualmente el cuadro clínico es el característico de un asma grave, con mala respuesta al tratamiento convencional. En la radiología simple de tórax, un 20% de los pacientes no muestran alteraciones, siendo el dato habitual en el resto la presencia de infiltrados retículo-nodulares, con un predominio en campos medios e inferiores.



**Fig. 1.50.** Ciclo biológico de las filarias.

Por otro lado, dos tipos de filarias (*Loa loa* y *Onchocerca volvulus*) afectan a la piel y a las estructuras oculares. En el caso de la loaosis el daño hístico se debe al gusano adulto y sus manifestaciones más características son el edema de Calabar y el paso subconjuntival del gusano. Por el contrario las manifestaciones de la oncocercosis son debidas a las microfilarias (y más específicamente a la respuesta inflamatoria a las mismas) y consisten en prurito (asociado a varios tipos de lesiones cutáneas) y lesiones de todas las estructuras oculares<sup>380</sup>.

Las manifestaciones clínicas de *M. streptocerca* son muy similares a las de la oncocercosis, mientras que las otras mansonelosis presentan una clínica inespecífica.

El **diagnóstico** de las filariosis que cursan con microfilaremia se basa en el estudio del frotis sanguíneo y en el test de Knott, que además de demostrar la presencia de microfilarias, permite el diagnóstico etiológico atendiendo a las características morfológicas (p. ej. longitud, grosor, presencia de vaina, posición de los núcleos, etc...) <sup>383</sup>. En el caso de las oncocercosis, la prueba básica es la obtención de “pellizcos cutáneos” e identificación de microfilarias en ellas <sup>380</sup>. Otra técnica que puede utilizarse en ausencia de resultados positivos es la prueba de Mazzotti, que consiste en la administración de una dosis de dietilcarbamacina, que al destruir a las microfilarias, desencadena una respuesta de hipersensibilidad cutánea.

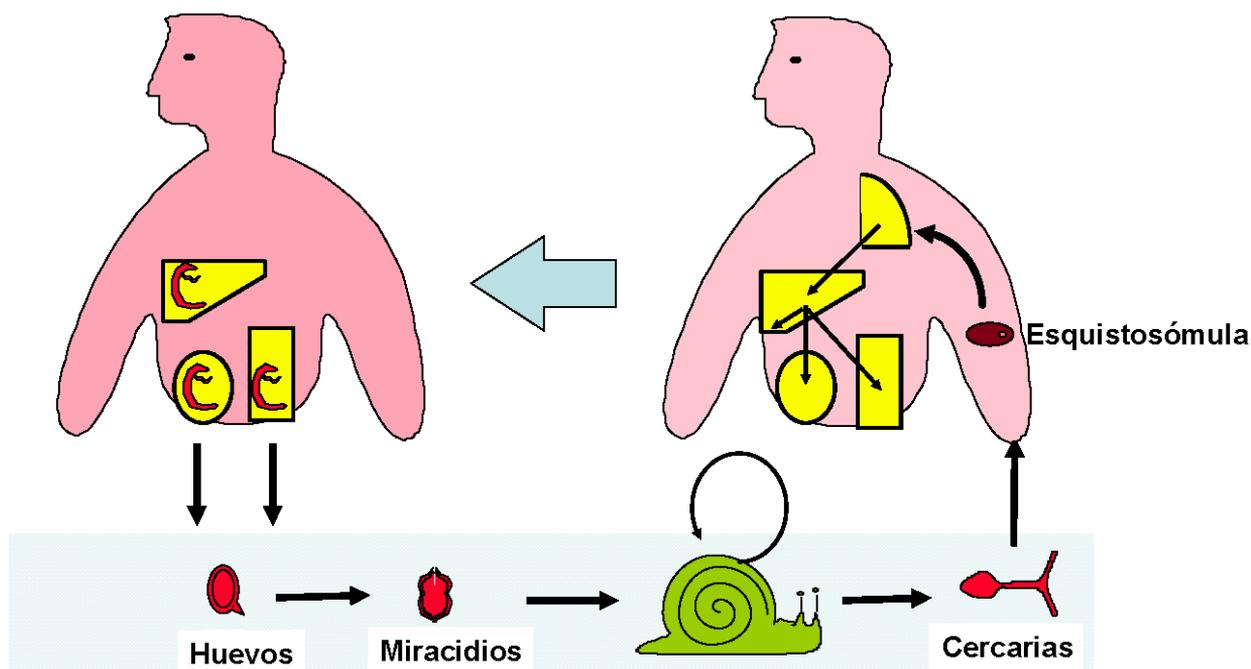
Además, en los últimos años se han desarrollado técnicas serológicas, unas comercializadas y otras no, que ayudan en el diagnóstico de estas entidades, particularmente en ausencia de detección de microfilarias<sup>384, 385</sup>.

El *tratamiento* de elección de todas las filariosis incluye el uso de ivermectina, con diversas pautas y dosis, con excepción de la infección por *Mansonella perstans*, que requiere el uso de mebendazol o albendazol durante periodos prolongados.

### 1.3.3.1.3. Esquistosomosis

Las esquistosomosis están producidas por varias especies de *Schistosoma*, siendo las más importantes por su frecuencia las ocasionadas por *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*<sup>386</sup>.

Las diferentes especies de *esquistosomas* siguen un ciclo indirecto, que requiere, como hospedadores intermediarios específicos, diversas especies de caracoles de agua dulce (*Biomphalaria* sp, *Bulinus* sp., *Onchomelania* sp.) (**Figura 1.51**). En estos hospedadores tienen lugar varias fases del ciclo biológico, liberándose cercarias al medio acuoso<sup>386</sup>.



**Fig. 1.51.** Ciclo biológico de los esquistosomas.

Las cercarias son capaces de atravesar la piel intacta, transformándose en esquistosómulas al perder la cola. Las esquistosómulas penetran en el sistema venoso y alcanzan la circulación pulmonar, atravesándola y accediendo a cavidades cardíacas izquierdas desde donde migran a los vasos mesentéricos (p. ej. *S. mansoni*) o vesicales (p. ej. *S. haematobium*). En el interior de los vasos, tiene lugar la diferenciación sexual, manteniéndose las parejas (macho y hembra) acopladas. Tras la fecundación se liberan los huevos, que se dirigen tanto en dirección anterógrada como retrógrada, ocasionando las lesiones características de la enfermedad (granulomas).

La *esquistosomosis humana* es endémica en 76 países, donde constituye uno de los mayores problemas de salud pública en países tropicales y subtropicales. Se estima que existen unos 200 millones de personas afectadas y que causa de 300.000 a 500.000 muertes cada año<sup>387</sup>. La infección producida por las diferentes especies de esquistosomas afecta en mayor grado y con más prevalencia a individuos jóvenes. A medida que avanza la edad, disminuye la carga parasitaria individual y aumenta la resistencia a la reinfección<sup>387</sup>. La distribución de la infección por las diferentes especies es cambiante, dependiendo de las estrategias de control y de la aparición de nuevos focos<sup>388</sup>. De forma general, la infección por *S. mansoni* tiene lugar en muchos países de África, Sudamérica (Brasil, Surinam y Venezuela), varias islas del Caribe (incluyendo Puerto Rico, Santa Lucía, Guadalupe, Martinica, República Dominicana, Antigua y Montserrat) y en algunas zonas de Oriente Medio. Las áreas de infección por *S. haematobium* incluyen una gran parte de África continental e insular (Madagascar e Islas Mauricio), Arabia Saudí y la provincia del Khuzestan en Irán. La distribución de la infección por *S. japonicum* es más limitada y comprende varias zonas de China (regiones próximas al río Yangtze, las zonas de lagos de la zona central y áreas montañosas de Sichuan y Yunnan), Filipinas e Indonesia (zona central de Sulawesi). Las otras dos formas de infección por esquistosoma son de distribución muy limitada: *S. intercalatum* en la zona central de África (principalmente Gabón, Camerún y Zaire, con focos más aislados en Nigeria, República Central Africana, Chad y Burkina Faso) y *S. mekongi* en Laos y Camboya. En España no existe esquistosomosis como enfermedad autóctona debido, entre otros factores, a la ausencia de hospedadores intermediarios adecuados<sup>389</sup>. Sin embargo, es una entidad relativamente frecuente en viajeros a zonas endémicas<sup>390, 391</sup>

Las **manifestaciones clínicas** de las esquistosomosis pueden clasificarse en dos fases: fase aguda y fase crónica<sup>386</sup>. Las dos principales manifestaciones clínicas agudas son la dermatitis por cercarias (debidas a la reacción inflamatoria a la penetración cutánea) y el síndrome de Katayama (fiebre, urticaria, tos, eosinofilia), consecuencia de la respuesta

sistémica a productos parasitarios. Las manifestaciones crónicas más frecuentes son la afectación hepatoesplénica en forma de hipertensión portal presinusoidal (en la infección por *S. mansoni*) y la afectación del tracto genitourinario (en la infección por *S. haematobium*). También en fase crónica pueden aparecer manifestaciones neurológicas (medulares o encefálicas, dependiendo de las especies), hipertensión pulmonar<sup>392</sup> y neoplasias del tracto urinario.

El *diagnóstico* clásico de esquistosomosis se basa en la detección de huevos con características morfológicas típicas en heces u orina. En los últimos años se han desarrollado técnicas serológicas y de biología molecular que pueden ser de ayuda en ausencia de la detección de huevos<sup>393</sup>.

La base del *tratamiento* de las esquistosomosis es el empleo de praziquantel, aunque las dosis más eficaces no están bien establecidas, debiendo confirmarse la curación parasitológica. En la esquistosomosis aguda (fiebre de Katayama) el praziquantel es menos eficaz, siendo preciso el empleo de derivados del quingaoshu y corticoides<sup>394</sup>.

#### 1.3.3.1.4. Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas o tripanosomosis americana está producida por *Trypanosoma cruzi*, un hemoparásito de la familia *Trypanosomatidae* que afecta, en su forma endémica a personas de Centro y Sudamérica<sup>395, 396</sup>. Se trata de una zoonosis, siendo las principales *formas de infección* la transmisión vectorial por triatómidos (chinchas de diferentes especies), la transfusión sanguínea y la transmisión vertical<sup>397</sup>. Otras vías menos frecuentes son la lactancia materna, la manipulación en el laboratorio y el trasplante de órganos<sup>396, 397</sup>. El *ciclo vital* del protozoo en el hospedador comienza con la inoculación de tripomastigotes que posteriormente se transforman en amastigotes intracelulares.

Desde un *punto de vista epidemiológico global*, la enfermedad de Chagas afecta en áreas endémicas a un elevado número de personas (entre 12 y 16 millones) siendo responsable de entre 20 y 30.000 muertes por año, principalmente por miocardiopatía chagásica<sup>398</sup>. Además, en áreas endémicas un elevado número de donantes presentan una serología positiva frente a *T. cruzi*, siendo los países más afectados Bolivia (8,2%), Argentina (4,4%) y Paraguay (4,4%). También en áreas endémicas, la prevalencia de infección materna y congénita alcanza valores alarmantes en algunas poblaciones (sobre todo bolivianos de las provincias de Cochabamba y Santa Cruz)<sup>398</sup>. Los esfuerzos en el control de la enfermedad de Chagas (eliminación de vectores, cribado en bancos de sangre) en algunos países de Latinoamérica ha llevado a una disminución de casos muy notable. Sin embargo, los datos actuales de la

patogenia de la infección, que indican la persistencia del protozoo muchos años después de la primoinfección, continúan planteando problemas en tres contextos diferentes: (i) la posibilidad de transmisión por transfusiones de sangre o hemoderivados, (ii) la posibilidad de transmisión por trasplantes y (iii) la “reactivación” en el paciente inmunodeprimido.

Las *manifestaciones clínicas* de la enfermedad de Chagas se clasifican habitualmente en tres fases en el paciente inmunocompetente (aguda, indeterminada y crónica<sup>395, 396</sup>). La *fase aguda* tiene lugar aproximadamente una semana después de la inoculación, aunque sólo un 3% de las personas afectas desarrollan manifestaciones características, como fiebre, adenopatías regionales (sobre todo cervicales) y edema conjuntival unilateral (signo de Romana). En esta fase es posible la aparición de miocarditis y de alteraciones neurológicas agudas. Independientemente de la presencia de datos clínicos en la fase aguda, la *fase intermedia* (70% de los casos) se caracteriza exclusivamente por una serología positiva. Finalmente, algunos pacientes desarrollan años después manifestaciones clínicas crónicas, principalmente cardiovasculares y/o digestivas. Las *manifestaciones cardiovasculares* (20% de los casos) son las más frecuentes y su forma de expresión clínica incluye una o varias de las siguientes: arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva o tromboembolismo. En el ECG existen múltiples datos que traducen las alteraciones del sistema de excito-conducción como extrasistolia, taquicardia multifocal ventricular, fibrilación auricular o bloqueos de rama. Las *manifestaciones digestivas* (10% de los casos) se deben a la aparición de megaesófago y/o megacolon, por destrucción de los plexos intramurales del tubo digestivo. La forma de expresión de ambas complicaciones es lógica: disfagia, regurgitación y aspiración de contenido alimentario en el megaesófago, estreñimiento e impactación fecal en el megacolon.

En el paciente inmunodeprimido, las manifestaciones de la fase aguda son más frecuentes y, en fase crónica aparecen manifestaciones atípicas como la presencia de masas cerebrales (similares a las de la toxoplasmosis) o miocarditis aguda<sup>399</sup>.

El *diagnóstico* de enfermedad de Chagas en fase aguda se basa en la presencia de tripomastigotes con datos morfológicos característicos en sangre periférica y/o la presencia de IgM frente a *T. cruzi*. En fase crónica, indeterminada o sintomática, el diagnóstico se basa en la serología, siendo aceptada en la actualidad la necesidad de al menos dos pruebas serológicas positivas diferentes<sup>398</sup>. En casos positivos, la detección del genoma mediante PCR en sangre o tejido ayudará en las decisiones terapéuticas.

En la práctica, el único fármaco disponible para el *tratamiento* de la enfermedad de Chagas es el benznidazol. A diferencia de otros antiparasitarios señalados previamente, este fármaco presenta frecuentes efectos secundarios por lo que su empleo se debe limitar a

situaciones concretas<sup>398</sup>. Evidentemente, es preciso el manejo sintomático de las complicaciones cardiovasculares y digestivas siguiendo las pautas establecidas.

### 1.3.3.1.5. Neurocisticercosis

La neurocisticercosis es la forma más frecuente de cisticercosis, entidad patológica ocasionada por las formas larvarias de *Taenia solium*<sup>400-403</sup>. Este cestodo da lugar a dos entidades diferentes: la teniosis y la cisticercosis. La teniosis se produce cuando los humanos ingieren carne de cerdo poco cocinada e infectada por el parásito, mientras que la cisticercosis se adquiere de dos formas principales: por heteroinfección, cuando los humanos ingieren accidentalmente huevos o proglótidos, o por autoinfección (exógena o endógena)<sup>401, 403</sup>.

**Epidemiológicamente**, la infección por *T. solium* es endémica en países en vías de desarrollo, principalmente en países de América Central y del Sur, así como en poblaciones no musulmanas de África subsahariana y Asia<sup>401</sup> (**Figura 1.52**). En América, los principales países en los que existe endemia son Méjico, Guatemala, Ecuador, Perú y Bolivia. En África, aunque no existen muchos datos fiables, en algunos países como Togo, hasta el 38% de las personas con convulsiones tienen datos de neurocisticercosis. Finalmente, en la India, China, Corea e Indonesia, utilizando diversos criterios, se han documentado muchos casos de esta entidad<sup>403</sup>.

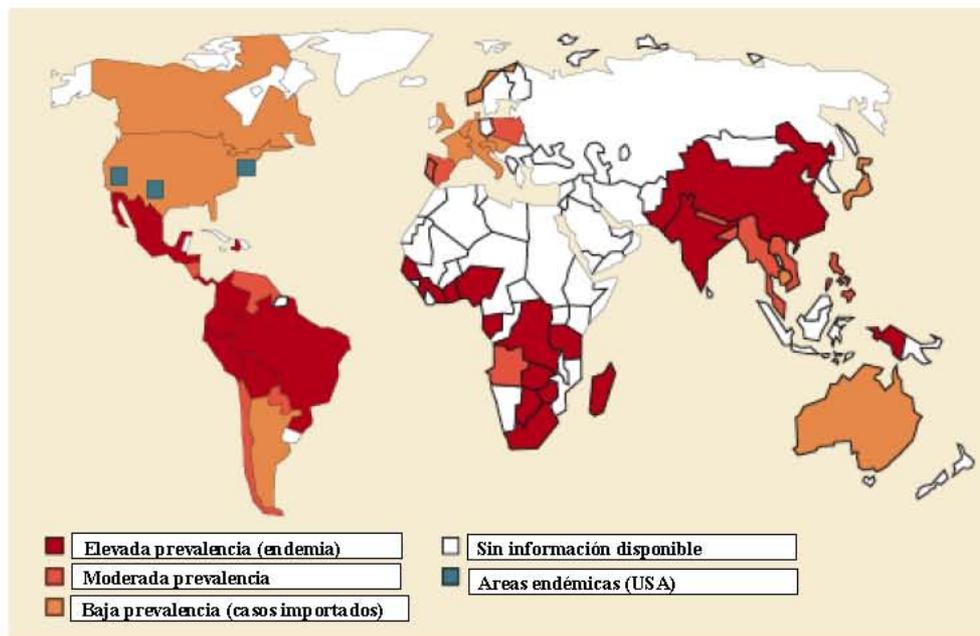


Fig. 1.52. Distribución mundial de la infección por *Taenia solium*.

Desde un *punto de vista clínico*, los quistes afectan a tres estructuras principales; sistema nervioso central, estructuras oculares y tejidos subcutáneos. Sin lugar a dudas la forma clínica más importante es la neurocisticercosis<sup>400-403</sup>, adoptando dos formas principales: parenquimatosa y extraparenquimatosa. A su vez, las formas parenquimatosas pueden corresponder a quistes vesiculares, quistes degenerados o calcificaciones. Dentro de las formas extraparenquimatosas pueden distinguirse los quistes intraventriculares, la aracnoiditis, la afectación subaracnoidea (bien como quiste gigante o forma racemosa) y la ependidimitis. De cualquier forma, las manifestaciones más habituales son las convulsiones y el desarrollo de hidrocefalia.

El *diagnóstico* de neurocisticercosis se basa principalmente en los datos de neuroimagen (con imágenes muy características en algunos casos), en la serología (EIA y *Western blot*) y más rara vez en el estudio histológico<sup>400-403</sup>.

El *tratamiento* incluye tres tipos de medidas: (i) tratamiento sintomático/ sindrómico (p. ej. cirugía, derivación ventricular, aspiración del quiste, tratamiento antiedematoso, anticomociales); (ii) tratamiento antiinflamatorio (corticoides) y (iii) antiparasitarios (albendazol en formas parenquimatosas y extraparenquimatosas; praziquantel sólo en las formas parenquimatosas)<sup>402</sup>.

### 1.3.3.2. Aspectos particulares en inmigrantes

Aunque es evidente que el aumento de la inmigración se ha asociado a un aumento de las parasitosis importadas, los datos aportados en la literatura española son escasos, realizados con diferente metodología y muchas veces difícilmente comparables.

El análisis global de los mismos nos permite realizar algunas afirmaciones:

- a) Las *entidades más frecuentes* en el inmigrante subsahariano son, en orden alfabético, ya que no existen estudios comparables, las esquistosomosis, filariosis y geohelmintosis. En el inmigrante latinoamericano, con la excepción de algunas geohelmintosis, las parasitosis importadas que revisten importancia clínica son la enfermedad de Chagas y la neurocisticercosis<sup>404</sup>.
- b) Existe una importante tendencia a la *comunicación de casos aislados* o pequeñas series (< 5 casos), principalmente en filariosis<sup>405-409</sup>, estrongiloidosis<sup>410, 411</sup> y cisticercosis<sup>412, 413</sup>.
- c) Existen pocas *series de casos* publicadas en las que se analice globalmente un número de casos notable de pacientes con parasitosis, y además, su diseño es muy

poco comparable: estudios centrados en consultas de enfermedades importadas<sup>116, 119, 414, 415</sup>, estudios de cribado<sup>20, 112, 368, 416, 417</sup>, y estudios basados en la detección del parásito<sup>418-421</sup>.

- d) En un número importante de casos, las parasitosis se detectan mediante cribado en *inmigrantes asintomáticos*, paucisintomáticos o en los que se observan algunas alteraciones en los exámenes complementarios (especialmente eosinofilia y/o microhematuria).

## 2. Objetivos del Proyecto Doctoral

De la introducción previa, podemos extraer varias **ideas importantes**:

1. En los últimos años, se ha producido en España un aumento exponencial del número de inmigrantes, principalmente de aquellos en situación irregular.
2. Desde un punto de vista sanitario, es incorrecto considerar al colectivo de personas inmigrantes como un grupo homogéneo.
3. En África Subsahariana, la prevalencia de infecciones potencialmente transmisibles a la población autóctona (tuberculosis, hepatitis por virus hepatotropos primarios, infección por VIH ó sífilis) es claramente superior a la presente en España.
4. En la Comunidad Canaria, a diferencia de otras regiones españolas y por razones geográficas, un número importante de inmigrantes procede de regiones subsaharianas.
5. Existen pocos datos acerca de los valores “normales” en las pruebas de laboratorio en población subsahariana sana, necesarios para la valoración de los pacientes procedentes de esta región.

Por ello, los dos **objetivos principales** de este proyecto doctoral fueron:

1. Determinar los valores “normales” en las pruebas analíticas básicas en inmigrantes subsaharianos recién llegados a España y compararlos con los de la población autóctona con similares características.
2. Evaluar la presencia y características específicas de las infecciones en un colectivo de inmigrantes subsaharianos recién llegados a España.

## 3. Sujetos, Material y Métodos

Este Proyecto Doctoral está constituido por dos estudios complementarios, que se corresponden con cada uno de los objetivos antes mencionados. Por ello, se precisarán en cada apartado los aspectos pertinentes.

### 3.1. Diseño del estudio

Atendiendo a los objetivos de este Proyecto Doctoral, se realizaron dos estudios, con diseños diferentes:

- El primero, un estudio de casos y controles, comparando las magnitudes analíticas más frecuentes entre población sana subsahariana y un grupo control equiparable en edad y sexo, de población autóctona.
- El segundo, un estudio descriptivo de las enfermedades infecciosas transmisibles más prevalentes en la población subsahariana inmigrante irregular en Gran Canaria.

### 3.2. Población de estudio

#### 3.2.1. Población diana

Como población diana se eligió en ambos estudios a inmigrantes subsaharianos irregulares presentes en Gran Canaria entre el 1 de Enero de 2000 y el 30 de Abril de 2003.

#### 3.2.2. Fuente de sujetos

Como fuente de sujetos se estableció en ambos estudios a los inmigrantes subsaharianos irregulares que ingresaban en el Centro de Acogida de Inmigrantes UDJAMA (Cruz Roja) situado en el Polígono Industrial de Miller Bajo en Las Palmas de Gran Canaria.

Este centro acoge a inmigrantes fundamentalmente de origen subsahariano que se encuentran sin recursos en la Isla de Gran Canaria. La mayor parte de los inmigrantes eran derivados directamente desde el Centro de Internamiento de Inmigrantes de Fuerteventura o tras su liberación del Centro de Internamiento de Inmigrantes de Barranco Seco en Las Palmas de Gran Canaria. Ambos centros están gestionados por el Ministerio del Interior, y se ingresa en ellos tras ser apresados por las fuerzas de seguridad del estado al intentar entrar en España

ilegalmente. La permanencia en los mismos es, según marca la ley, de 40 días. En este tiempo pueden ser repatriados (si existe un convenio con el país de origen), o liberados, con una orden pendiente de expulsión tras cumplir estos 40 días. En el caso de ser liberados pendientes de expulsión, quedan sin alojamiento y sin medios, siendo acogidos (entre otros) en el centro UDJAMA de Cruz Roja.

### 3.2.3. Criterios de selección

#### 3.2.3.1. Objetivo 1

Para el objetivo 1 (“**Determinar los valores “normales” en las pruebas analíticas básicas en inmigrantes subsaharianos recién llegados a España y compararlos con los de la población autóctona con similares características**”) se consideraron *criterios de inclusión* en el grupo de estudio los siguientes: (i) origen subsahariano (países del continente Africano ubicados al sur del desierto del Sáhara y que no forman parte de la región conocida como Noráfrica), (ii) edad superior a 17 años y (iii) residencia en el Centro de Acogida Udjama. Se emplearon como *criterios de exclusión* del grupo de estudio los siguientes: (i) antecedentes personales de enfermedad, (ii) presencia de alteraciones en la exploración física, (iii) detección de eosinofilia absoluta ( $> 450/\mu\text{L}$ ) o relativa ( $> 5\%$ ), (iv) presencia de infección vírica (VHB, VHC, VIH) o parasitosis intestinal y (v) negativa a realizar el estudio. Estos criterios de exclusión, se establecieron con el objetivo de seleccionar de forma aceptable a población sana.

En el caso del grupo control, los *criterios de inclusión* fueron: (i) origen autóctono, (ii) edad superior a 17 años. Se emplearon como *criterios de exclusión* en el grupo control los mismos que en el grupo de estudio, con la excepción de la ausencia de parasitosis intestinal, excepcional en población autóctona con este rango de edad<sup>365, 422, 423</sup>.

#### 3.2.3.2. Objetivo 2

Para el objetivo 2 (“**Evaluar la presencia y características específicas de las infecciones en un colectivo de inmigrantes subsaharianos recién llegados a España.**”) los *criterios de inclusión* fueron: (i) origen subsahariano, (ii) edad mayor de 14 años (iii) residencia en el Centro de Acogida Udjama. Los *criterios de exclusión* fueron: (i) la estancia superior a seis meses en España y (ii) la negativa a participar en el estudio. Específicamente se incluyó como criterio de exclusión la estancia superior a 6 meses con el objetivo de evitar

sesgos relacionados con las condiciones de precariedad en las que reside gran parte de este colectivo, y que ya se comentó ampliamente en la introducción de este Proyecto.

### 3.2.4. Elección de la muestra

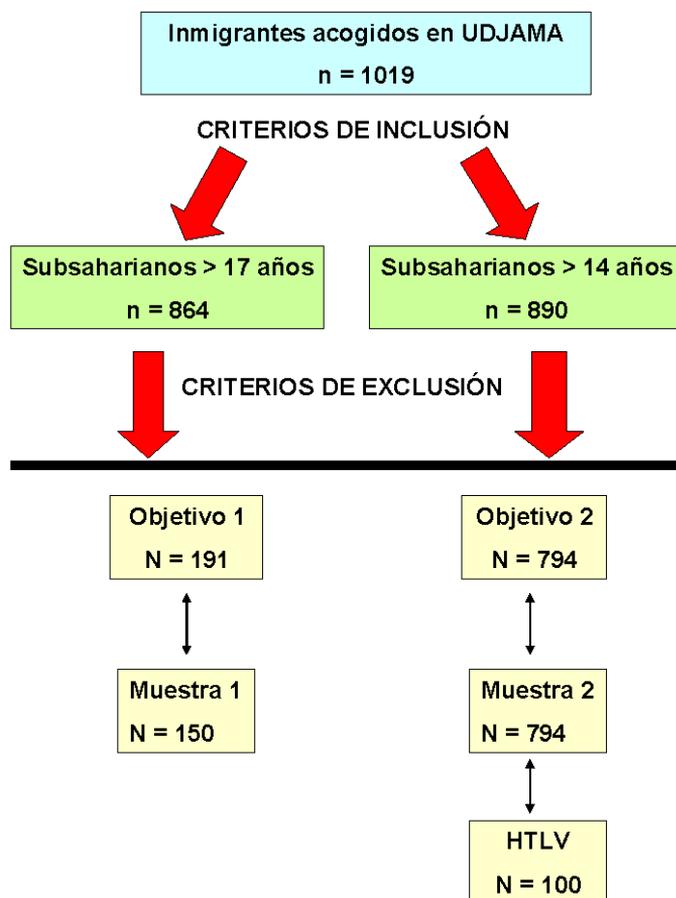
Se establecieron diferentes técnicas de selección de sujetos, dependiendo de los objetivos concretos (**Figura 3.1**)

#### 3.2.4.1. Objetivo 1

Para la consecución del objetivo 1 (**“Determinación de los valores “normales” en las pruebas analíticas básicas en inmigrantes subsaharianos recién llegados a España y comparación con los de la población autóctona con similares características”**), la elección de la muestra se realizó de la siguiente forma: *(i)* inicialmente se seleccionaron 100 donantes de sangre sanos de la población general de Gran Canaria, mediante muestreo estratificado y sistemático consecutivo, *(ii)* de estos 100 donantes, 15 cumplían los criterios de exclusión mencionados, por lo que la muestra de estudio quedó formada por 85 sujetos, *(iii)* en tercer lugar, se seleccionaron al azar sujetos del grupo de estudio con edad y sexo comparables a los del grupo control. Finalmente, el grupo de estudio estuvo formado por 150 personas subsaharianas sanas y 81 donantes de sangre autóctonos (al ser preciso prescindir de cuatro sujetos no comparables).

#### 3.2.4.2. Objetivo 2

Para la consecución del objetivo 2 (**“Evaluar la presencia y características específicas de las infecciones en un colectivo de inmigrantes subsaharianos recién llegados a España”**), se utilizó toda la población que cumplía los criterios de selección. Por motivos económicos la determinación de HTLV I-II, se redujo a una muestra de 100 sueros que fueron seleccionados mediante un muestreo estratificado según origen y sexo, sobre la muestra total.



**Fig. 3.1.** Selección de la muestra para los objetivos 1 y 2.

## 3.3. Recogida de datos y medios

### 3.3.1. Lugar de recogida de datos

El protocolo de recogida de datos y extracción de muestras se realizó en el Centro de Acogida de Inmigrantes que Cruz Roja Española tiene en el Polígono Industrial de Miller Bajo en las Palmas de Gran Canaria.

Este centro consta de tres habitaciones comunales donde duermen entre 30-40 personas, dos habitaciones con capacidad para 10 personas, reservadas para las mujeres y niños así como cuatro habitaciones individuales, utilizadas en ocasiones en casos de aislamiento preventivo (en concreto en escabiosis). Además cuenta con varias zonas comunes para aseo, ocio, clases (de español, orientación, diversas habilidades profesionales...) y un comedor común. Posee también dos almacenes, una zona administrativa, un control de entrada y una enfermería. Entre su personal habitual cuenta con un vigilante jurado, un coordinador,

un administrativo, un trabajador social, dos educadores y un médico en horario de mañana, cinco días a la semana. Durante las tardes, noches y festivos el centro cuenta siempre con dos educadores y un guardia jurado.

### 3.3.2. Protocolo de recogida de datos

#### 3.3.2.1. Datos clínicos

Se realizó un protocolo de recogida de datos expresado en la **figura 3.2** que incluía:

a) **Datos de filiación**, que incluían los siguientes: nombre y apellidos, edad, sexo, estado civil, profesión, lugar de residencia y teléfono. La profesión fue admitida como la referida por el sujeto y agrupada posteriormente en 11 categorías: agricultura-ganadería, profesión manual (p. ej. carpintero, peluquero, mecánico...), estudiante, construcción, comercio, servicios (p. ej. camarero, dependiente...), titulado superior (refería estudios universitarios como económicas, ingeniería...), futbolista (se agrupó en una variable aparte dado el gran número de individuos que referían esta profesión), ama de casa, otros (p. ej. jefe de tribu...) y sin profesión.

b) **Datos epidemiológicos**, que incluían el país de origen, el tipo de residencia previa (rural o urbana), la raza, la religión y la fecha de llegada a España. En el caso de la procedencia rural o urbana, cuando se trataba de poblaciones poco conocidas, se siguió el criterio del entrevistado para definir su población de origen como una ciudad o una zona rural y si esto no era factible, se tomó la opción de indeterminado.

c) **Antecedentes personales**. Además de los referidos de forma espontánea, se especificaron las enfermedades más prevalentes en la población general (diabetes, hipertensión, cardiopatía, broncopatía, hepatitis, enfermedades de transmisión sexual, problemas neurológicos y psiquiátricos). Se consideró también la existencia de traumatismos previos, alergias farmacológicas y antecedentes quirúrgicos.

Para la selección del grupo de estudio en el objetivo 1 se utilizaron los mismos criterios de selección habituales para la donación de sangre, excepto la infección pasada por *Plasmodium sp*, que se aceptó en el grupo de casos. Los episodios se agruparon posteriormente en tres grupos: “No”: sin antecedentes; “Antecedente médico”: enfermedad crónica o sintomatología no definida sugestiva de enfermedad y “Antecedente quirúrgico/traumático”: historia de traumatismos o intervenciones quirúrgicas previas. Los episodios de enfermedades autolimitadas, como por ejemplo los procesos infecciosos banales, se clasificaron como sin antecedentes.

**Protocolo de recogida de datos en Inmigrante**

Fecha

**F**

**i** Apellidos, Nombre (en MAYUSCULAS) Edad (AÑOS) Sexo (V/M) Estado civil

**l**

**i** Profesión Lugar de residencia Teléfono

**a**

**c** País de origen Residencia rural/urbana Raza Religión Fecha llegada

**ión**

**n** Diabetes Hipertensión Cardiopatía Broncopatía Hepatitis Dislipemia ETS Convulsiones A. psiquiáticos

**P**

**a** Otras enfermedades/traumatismos Tatuajes

**i**

**s** Alergias Cirugía Fármacos (incluidos contraceptivos)

**o**

**n** Tabaco Alcohol Drogas Prácticas de riesgo sexual

**a**

**e**

**s**

**A** Diarrea

**n** Fiebre

**n** Ictericia

**e** L cutáneas

**s** Otras

**E**

**f** Peso  Kg Talla  cm T.A.  mm FC  lpm

**i** A. cardiaca

**s** A. pulmonar

**i** E. abdominal

**c** Adenopatias

**a** Otros

**Protocolo analítico**

Hemograma: Hb (g/dL)  Hto (%)  VCM(fl)  ADE  Plaquetas (x 103/μL)  ADP

Leucocitos (x 103/μL)  PMN (%)  Ly (%)  Mo (%)  Eo (%)

VSG  Hemostasia I Quick  Ratio TTPa

Bioquímica Glucosa (mg/dL)  Urea(mg/dL)  Creatinina(mg/dL)  A. úrico(mg/dL)

Prot totales (g/dL)  Na (U/L)  K (U/L)  Cl (U/L)  Ca (mg/dL)

Fosforo (mg/dL)  Mg (mg/dL)  Bil total (mg/dL)  CPK (U/L)

LDH (U/L)  GOT (U/L)  GPT (U/L)  F alcal (U/L)  GGT (U/L)

IgG (mg/dL)  IgA (mg/dL)  IgM(mg/dL)

Sistemático y sedimento de orina  Rx de tórax

Mantoux  mm Serología: VIH  RPR  Hepatitis B: HBsAg

Coproparasitario  Screening paludismo  Screening filariosis

**V**

**a**

**c**

**i**

**n**

**s**

Fig. 3.2. Protocolo de recogida de datos.

d) **Hábitos patológicos.** Se evaluó de forma dirigida los siguientes hábitos: consumo de tabaco, alcohol, otras drogas y prácticas sexuales de riesgo.

e) **Anamnesis.** Además de los datos referidos de forma espontánea, se interrogó de forma dirigida acerca de la presencia de fiebre, diarrea, ictericia, prurito y lesiones cutáneas.

f) **Exploración física.** Se determinaron las magnitudes habituales: presión arterial, temperatura y pulso, además de la talla y peso. Además se realizó una exploración física completa.

Si durante la realización del protocolo, se objetivaban síntomas específicos como fiebre, diarrea, ictericia, prurito, o lesiones cutáneas, o el médico evaluador lo consideraba pertinente, el inmigrante era remitido a la consulta especializada de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

### 3.3.2.2. Datos analíticos

Se programó un estudio analítico en todos los casos, que incluía un hemograma, hemostasia, bioquímica en sangre y orina, serología y toma de muestras para estudio coproparasitario.

Las extracciones de sangre se realizaron mediante venopunción en el mismo Centro de Acogida, remitiéndose en el mismo día las muestras a la unidad de recepción de muestras del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria donde posteriormente eran distribuidas.

La muestra de orina se recogía el mismo día que se programaba la analítica, y era remitida junto a las muestras de suero. La recogida de las muestras de orina se añadió al protocolo de estudio un año después de su inicio y se valoraba exclusivamente la presencia o no de hematuria.

Las muestras de heces se recogían independientemente, manteniéndose refrigeradas en el centro UDJAMA a 4°C hasta completar tres muestras, que posteriormente eran remitidas.

Las determinaciones del *hemograma, hemostasia, bioquímica y urianálisis* que se valoraron fueron: hemoglobina, hematocrito, VCM (volumen corpuscular medio), ADE (amplitud de distribución eritrocitaria), número total de leucocitos, número total de eosinófilos, tanto por ciento de eosinófilos, número total de plaquetas, índice de Quick, cociente TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada), VSG (velocidad de sedimentación globular), glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, natremia, potasemia, cloremia, magnesemia, fosforemia, calcemia, bilirrubinemia total, actividad CK (Creatin Quinasa), actividad AST/GOT (aspartato amino transferasa/glutámico oxalacético transferasa), actividad ALT/GPT (alanino amino transferasa/glutámico pirúvico transaminasa), actividad fosfatasa

alcalina, actividad GGT (gamma glutamil transpeptidasa), IgG (inmunoglobulina G), IgM (inmunoglobulina M), IgA (inmunoglobulina A), sistemático y sedimento de orina. Las unidades de medida se indican en la **figura 3.2**.

Para definir hipertransaminasemia se utilizaron dos intervalos de referencia: (i) el considerado por el laboratorio de referencia en población autóctona y (ii) el obtenido en el objetivo 1 en población inmigrante subsahariana sana (ver más adelante).

Se consideró eosinofilia absoluta como la presencia de más de 450 eosinófilos por mililitro y eosinofilia relativa a la presencia de un tanto por ciento de eosinófilos en sangre superior al 5% con un número total inferior a 450 por mililitro.

Dentro de la **serología** se incluyeron determinaciones para valorar infección por VIH, VHB, VHC, y lúes. En el caso de presentar positividad para el HBsAg se realizó la detección de anticuerpos frente al VHD. Las determinaciones de infección por HTLV I/II (*Human T-cell lymphotropic virus*), carga viral y genotipo del VHB se realizaron con posterioridad, en muestras de sueros almacenadas a -70°C.

Para el estudio de la infección por VHB se determinó inicialmente HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. En presencia de una serología compatible con un patrón de anti-HBc aislado (HBsAg negativo, anti-HBc positivo y anti-HBs negativo) se realizó de forma aleatoria una determinación de IgM anti-HBc o anti-HBe. Posteriormente en aquellas muestras con este patrón y anti-HBe o anti-HBc IgM negativas se realizó también de forma aleatoria la determinación de DNA viral del VHB.

En presencia de reactividad aislada del HbsAg o en su caso, de coexistencia con anti-HBs, se confirmó dicha reactividad mediante un ensayo de neutralización (**Tabla 3.1**).

En presencia de HBsAg positivo, la infección crónica por VHB se clasificó atendiendo a los tres tipos de criterios aceptados<sup>201</sup>:

- Enfermedad hepática por VHB activa o inactiva, dependiendo de la presencia o no de hipertransaminasemia, en ausencia de otra explicación para la misma.
- Hepatitis crónica leve, moderada o grave, denominando leve a aquella con un nivel de hipertransaminasemia entre uno y dos veces el límite superior, hepatitis grave aquella con hipertransaminasemia cinco veces mayor al límite superior en cualquiera de las dos transaminasas y moderada al resto (entre dos y cinco veces superior a los límites normales)
- Hepatitis crónica HBeAg positivo o negativo.

En todos los casos en los que fue técnicamente posible se midió la carga viral del VHB.

Se definió carga viral elevada del VHB aquella superior a  $10^5$  copias por mL.

En los casos en los que fue posible se realizó un estudio del genotipo del VHB y VHC.

Finalmente en el estudio de la infección por VIH se determinó el número de CD4 mediante citometría de flujo y la carga viral en aquellos que fue posible.

El estudio *coproparasitario* fue considerado positivo si se observaba alguna especie considerada patógena, o se detectaba antígenos específicos de las mismas. Específicamente no se señalaron en este Proyecto Doctoral las amebas diferentes de *E. histolytica* ya que se consideraron especies no patógenas.

Los resultados de estas pruebas se remitían nuevamente al Centro de Acogida de Miller Bajo, siendo valoradas por el médico contratado por Cruz Roja para el centro.

En el caso de que se objetivara alguna alteración en los resultados analíticos a criterio del médico evaluador, o específicamente presentara eosinofilia, el inmigrante era remitido a la consulta especializada de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del Hospital Insular de Gran Canaria, donde en caso necesario, se completaba el estudio.

### 3.3.2.3. Otras pruebas complementarias

A todos los inmigrantes incluidos en el estudio se les programó la realización de un test de *Mantoux* (ver más adelante). La mayor parte de ellos se realizó durante la consulta médica o en dos cribados de infección tuberculosa que se realizaron durante el periodo de estudio. Se admitieron como positivos induraciones mayores o iguales a 10 mm. En una primera etapa de seis meses se recogieron estos datos como Positivo o Negativo según presentaban un diámetro mayor o menor de estos 10 mm. Posteriormente se recogió la información con la medida exacta.

Además se programó la realización de una *radiografía de tórax* en proyección postero-anterior a todos los inmigrantes incluidos en el estudio, salvo a las embarazadas, que se excluyeron de la realización de la misma por su estado de gravedad. Esta técnica se realizó en la unidad de Radiodiagnóstico del centro de Atención Primaria de Miller Bajo, previa aceptación y citación según la demanda existente. La radiografía fue valorada por el médico de Cruz Roja como normal o alterada, siendo revisados los resultados por la UEIMT.

### 3.3.3. Técnicas utilizadas

#### 3.3.3.1. Datos analíticos

Para la determinación de los valores bioquímicos, hematológicos y urinarios se emplearon las técnicas habituales de laboratorio del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, validadas y sometidas a los controles de calidad diario (interno) y externo (mensual). Los recuentos hematológicos celulares se realizaron sobre sangre total anticoagulada con EDTA, en un contador automático Coulter STKS. Las pruebas de coagulación se realizaron sobre plasma obtenido tras centrifugación de sangre citratada, utilizando en este caso un coagulómetro IL ACL3000. En presencia de microcitosis, se calculó el índice de England y Fraser utilizando los datos hematimétricos previos.

$$\text{Índice de England} = \text{VCM (fl)} - [\text{N}^\circ \text{ millones de hematíes} + \text{Hb (g/dl)} \times 5 - 8,7]$$

Interpretación: Mayor de 0 sugiere ferropenia, menor de 0 sugiere betatalasemia menor.

La cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM se llevó a cabo en un nefelómetro modelo *BNII* de Dade-Behring. La determinación del resto de las magnitudes bioquímicas analizadas se realizó en un autoanalizador modelo *DIMENSION RxL* de Dade-Behring.

#### 3.3.3.2. Serología

##### 3.3.3.2.1. VHB y VHD

Para la detección de los diferentes marcadores de infección por VHB y VHD se utilizaron técnicas de enzimoimmunoanálisis. Estas técnicas se especifican, junto al laboratorio distribuidor de la misma, en la **tabla 3.1**.

Para la cuantificación de la carga viral se utilizaron dos técnicas diferentes debido a la sustitución de una de ellas durante la realización del proyecto:

- Para la cuantificación del DNA-VHB en pacientes HBsAg positivo se utilizó una técnica de amplificación de señal, **Versant HVB DNA 3.0 assay (bdNA)**, de Bayer HealthCare LLC.
- Para la cuantificación de la carga viral del VHB en aquellos pacientes con serología compatible con el patrón atípico anti-HBc aislado se realizó: (i) Extracción automática del ADN de la muestra mediante **COBAS AmpliPrep Total Nucleic**

**Acid Isolation Kit** de laboratorios Roche. (ii) PCR a tiempo real, **COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HBV** de laboratorios Roche.

Para la detección de los diferentes genotipos de VHB se utilizó un ensayo de sondas en línea, **INNO-LiPA HBV Genotyping**, de Innogenetics Inc.

Determinación	Técnica	Laboratorio
HBsAg	AxSYM HBsAg (V2)	ABBOTT
HbsAg confirmatorio	HbsAg Confirmatory Assay	ABBOTT
Anti-HBc IgG	AxSYM CORE™	ABBOTT
Anti-HBs	AxSYM AUSAB®	ABBOTT
HBeAg	AxSYM HBe 2.0	ABBOTT
Anti-HBe	AxSYM Anti-HBe 2.0	ABBOTT
Anti-HBc IgM	AxSYM CORE-M™	ABBOTT
Anti- VHD	Murex anti-Delta (total)	ABBOTT

**Tabla 3.1** Técnicas VHB/VHD.

### 3.3.3.2.2. VHC

Para el estudio de la infección por VHC se utilizó inicialmente un enzimoimmunoanálisis de micropartículas para la detección de anticuerpos, **AxSYM HCV versión 3.0**, de laboratorios Abbott.

Como prueba confirmatoria se utilizó un inmunoblot en tira, **INNO-LIA™ HCV Ab III update**, de Innogenetics N.V.

Para la amplificación del material genético del VHC y su posterior estudio genotípico se realizó: (i) Extracción del material genético de la muestra mediante **COBAS AmpliPrep Total Nucleic Acid Isolation Kit** de laboratrios Roche. (ii) RT-PCR mediante **COBAS® AmpliPrep/COBAS AMPLICOR®. HCVTest, versión 2.0**, de laboratorios Roche.

Para la detección de los genotipos del VHC se utilizó un ensayo de sondas en línea, **VERSANT® HCV Genotype ASSAY (LiPA)**, de laboratorios Bayer.

### 3.3.3.2.3. VIH

Para el cribado se utilizó un enzimoimmunoanálisis de micropartículas para la detección de anticuerpos frente al VIH tipo 1 (grupos M y O) y 2, **AxSYM<sup>®</sup> HIV 1/2 gO**, de laboratorios Abbott.

Como prueba confirmatoria se utilizó un inmunoblot en tira, con capacidad para detectar anticuerpos frente al VIH tipo 1 (grupos M y O) y 2, y diferenciarlos. Su nombre comercial es **INNO-LIA<sup>™</sup> HIV Confirmación**, de Innogenetics N.V.

La carga viral se determinó mediante RT-PCR cuantitativa, **AMPLICOR HIV MONITOR Test, v1.5**, de laboratorios Roche.

### 3.3.3.2.4. Sífilis

Como prueba reagínica se utilizó una técnica de aglutinación para detección de anticuerpos no treponémicos, **RPR Slide-Test** de bioMérieux S.A.

Como prueba treponémica se utilizó una inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos específicos frente a *Treponema pallidum* (FTA-ABS Test). **Trepo-Spot IF**, de bioMérieux S.A.

### 3.3.3.2.5. HTLV I-II

Para el cribado se utilizó un enzimoimmunoensayo para la detección cualitativa de anticuerpos frente al virus T-linfotrópico humano tipo I y II, **ABBOTT HTLV-I/HTLV-II EIA**, de laboratorios Abbott.

Como prueba confirmatoria se utilizó un inmunoblot en tira, para la detección de anticuerpos contra el HTLV I y HTLV II, **INNO-LIA<sup>™</sup> HTLV I/II** de Innogenetics N.V.

### 3.3.3.3. Estudio coproparasitario

Cada una de las muestras de heces fue estudiada empleando varias técnicas complementarias: (i) *examen en fresco* de la muestra teñida con lugol, (ii) examen tras someter la muestra a un *proceso de concentración* (método de formol-éter o técnica de Ritchie), (iii) *aplicación de la técnica de Kato*, y (iv) *tinción fluorescente de auramina* de una extensión de heces frescas o tras el proceso de concentración. Las preparaciones directas teñidas con lugol fueron observadas al microscopio a 100 aumentos para la detección de huevos y/o larvas de helmintos y a 400 aumentos para la visualización de protozoos. Si en esta técnica se observaban formas que sugerían larvas, se analizaba una nueva muestra en fresco para

comprobar su movilidad. La técnica de Kato se empleó para la detección de huevos de helmintos y la tinción fluorescente para protozoos.

Además, se utilizó un EIA para la detección directa en heces de *Entamoeba histolytica* (**Optimun® S E. histolytica Antigen ELISA**, de laboratorios Seramun Diagnostica GMBH).

### 3.3.3.4. Mantoux

Para la realización del Test de Mantoux se utilizaron 0,1 ml de tuberculina (5 unidades de PPD CT-68) en inyección subcutánea, administrada en la cara volar del antebrazo. Se procedió a la lectura del resultado a las 48 o 72 horas de la inoculación en su diámetro transversal.

## 3.4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 12.0 para Windows. Primero se realizó un análisis descriptivo de las distintas variables, tanto cuantitativas como cualitativas. Posteriormente se comprobó la distribución gaussiana de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

En una segunda fase se procedió al análisis bivalente de todas las variables cualitativas, utilizando la prueba de Chi Cuadrado para evaluar la asociación entre variables o el test exacto de Fisher si no se cumplían las condiciones adecuadas para su uso.

Para comparar las variables cuantitativas entre los distintos países dentro del objetivo 1 (**“Determinación de los valores “normales” en las pruebas analíticas básicas en inmigrantes subsaharianos recién llegados a España y comparación con los de la población autóctona con similares características”**) y 2 (**“Evaluar la presencia y características específicas de las infecciones en un colectivo de inmigrantes subsaharianos recién llegados a España”**) se utilizó un test no paramétrico (Kruskal-Wallis) ya que su distribución no era gaussiana. Se subdividió la muestra en seis grupos, los cinco países de origen con mayor número de personas (Nigeria, Sierra Leona, Ghana, Camerún y Mali) y un sexto grupo compuesto por el resto de países. Posteriormente se utilizó el test de la U de Mann-Whitney para evaluar entre qué grupos se encontraban las diferencias.

Para el análisis de la edad (con distribución no normal) y su relación con las distintas infecciones se realizó el test de Spearman.

Finalmente, se procedió a un análisis multivariante de regresión logística, incluyendo edad, sexo, origen y nacionalidad.

## 3.5. Control de sesgos

### 3.5.1. Sesgo de selección

Este Proyecto Doctoral tiene como objetivo la evaluación de las infecciones en la *población inmigrante irregular recién llegada* a Gran Canaria. En principio, la elección del centro de acogida Udjama permitía una selección adecuada de la muestra, aunque es posible que existieran algunos factores que limiten una adecuada extrapolación a la población:

En primer lugar, es posible que el tanto por ciento de mujeres que residen de forma irregular en Gran Canaria sea superior al de este estudio, ya que existen otras asociaciones que acogen específicamente a mujeres.

En segundo lugar, es posible que la proporción de los inmigrantes de los diferentes países no sea la real de esta población. En este sentido, llama la atención la baja representación de personas procedentes de Senegal, probablemente porque ya existe una colonia senegalesa estable capaz de acoger a este colectivo.

En tercer lugar, un número variable de inmigrantes que ingresaron en el centro, no residieron en el mismo el tiempo suficiente para realizar el estudio. En algunos casos esta corta estancia se relacionaba con un mayor nivel económico, que le permitía abandonar el centro.

Finalmente, y por razones culturales, algunos inmigrantes no dieron su consentimiento para iniciar el estudio o completarlo.

### 3.5.2. Sesgo de clasificación

Existe la posibilidad de que los datos referidos por los inmigrantes no sean del todo exactos teniendo en cuenta las dificultades idiomáticas e incluso la aportación de datos falsos por parte de los mismos de manera voluntaria. Específicamente inmigrantes procedentes de otros países, y con el objetivo de solicitar asilo político en España, indicaban que su país de origen era Sierra Leona. Aunque se pusieron medios para evitar este sesgo, tanto por las fuerzas de seguridad del estado, como posteriormente por el personal del centro, no podemos afirmar que fueran completamente efectivos.

En el caso de los antecedentes personales, profesión y origen, los datos fueron recogidos mediante una pregunta abierta, y posteriormente clasificados según los criterios

anteriormente expuestos. En este proceso se observó cómo algunas respuestas no tenían cabida en el sistema de clasificación o fueron agrupadas por proximidad.

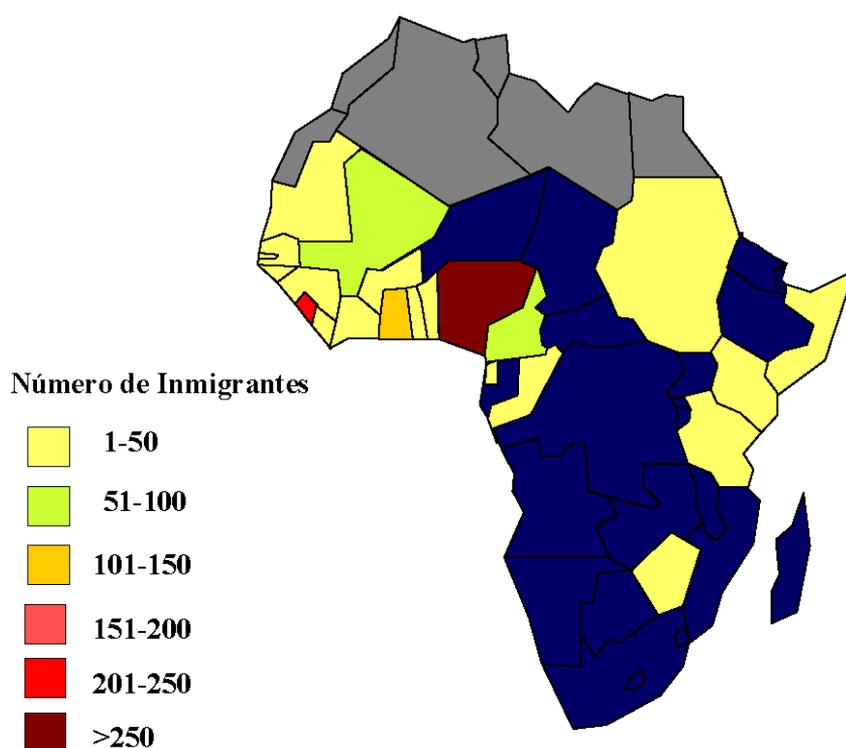
### **3.5.3. Sesgo de confusión**

Aunque se intentó eliminar este sesgo mediante el análisis multivariante, es posible la presencia de otros factores de confusión no considerados en este estudio.

## 4. Resultados

### 4.1. Aspectos generales

En total, 890 inmigrantes subsaharianos cumplían los criterios de inclusión para el estudio. La mediana de edad era de 25 años (AI. 22-29), siendo el 84,5 % varones y provenientes fundamentalmente de Nigeria y Sierra Leona. (**Figura 4.1**). El país de origen de los inmigrantes subsaharianos de la muestra fue Benin (3), Burkina Fasso (4), Camerún (58), Cabo Verde (1), Congo (19), Costa de Marfil (10), Gambia (20), Ghana (105), Guinea (39), Guinea Bissau (17), Guinea Ecuatorial (1), Kenia (2), Liberia (14), Mali (90), Mauritania (6), Nigeria (272), Senegal (4), Sierra Leona (208), Somalia (1), Sudán (7), Tanzania (1), Togo (7) y Zimbawe (1).



**Fig. 4.1.** Países de origen de la muestra.

Un 61,3% referían residir en una zona urbana en su país de origen y el 39,8% reconocían el consumo de tabaco o alcohol. Las profesiones referidas por los inmigrantes fueron agrupadas en 11 categorías, de las cuales la más frecuente era la de profesiones

manuales, seguida de aquellos que se dedicaban a agricultura-ganadería. Tiene interés destacar que un 13,7% referían ser estudiantes.

<i>Grupo profesional</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Profesión manual</i>	203	31.9%
<i>Agricultura-ganadería</i>	115	18.1%
<i>Estudiante</i>	87	13.7%
<i>Comercio</i>	51	8%
<i>Servicios</i>	42	6.6%
<i>Construcción</i>	39	6.1%
<i>Futbolista</i>	31	4.9%
<i>Sus labores</i>	21	3.3%
<i>Titulado superior</i>	18	2.8%
<i>Otros</i>	27	4.2%
<i>Sin profesión</i>	3	0.5%

**Tabla 4.1.** Profesión referida por los inmigrantes.

En relación con los antecedentes personales, un 92.7% no presentaba ningún antecedente de interés, un 5,0% refería un traumatismo o intervención quirúrgica previa y un 2,3% presentaba algún antecedente médico o sintomatología inespecífica (p. ej. dolor abdominal). Entre las intervenciones quirúrgicas destacaba la apendicectomía (15 casos), herniorrafia (5 casos), cataratas (3 casos) y cesárea (2 casos). Entre los antecedentes médicos más frecuentes destacaba la malaria (17 casos). En el momento del estudio siete mujeres estaban embarazadas.

## 4.2. Determinación de los valores analíticos “normales” en población subsahariana

Este grupo de estudio estaba formado por 150 inmigrantes subsaharianos (**Tabla 4.2**), siendo, en orden descendente, los países de procedencia: Nigeria (47), Sierra Leona (38), Ghana (20), Camerún (14), Mali (9), Guinea (6), Congo (5) y otros países subsaharianos (11). El grupo control estaba formado por 81 donantes sanos de Las Palmas de Gran Canaria.

<i>Variable</i>	<i>Inmigrantes Subsaharianos</i>	<i>Donantes autóctonos</i>	<i>Significación</i>
<b>Número</b>	150	81	
<b>Edad</b>	27,4 ± 5.6	28,8 ± 5.5	NS
<b>Sexo</b>	84,7% Varones	79% Varones	NS
	15,3% Mujeres	21% Mujeres	

**Tabla 4.2.** Características demográficas de los grupos a estudio.

Se evaluaron las magnitudes expresadas en la **tabla 4.3**, encontrando diferencias significativas entre los dos grupos en los valores siguientes: volumen corpuscular medio (VCM), amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), número de leucocitos totales, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, creatin quinasa (CK), aspartato-amino transferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM).

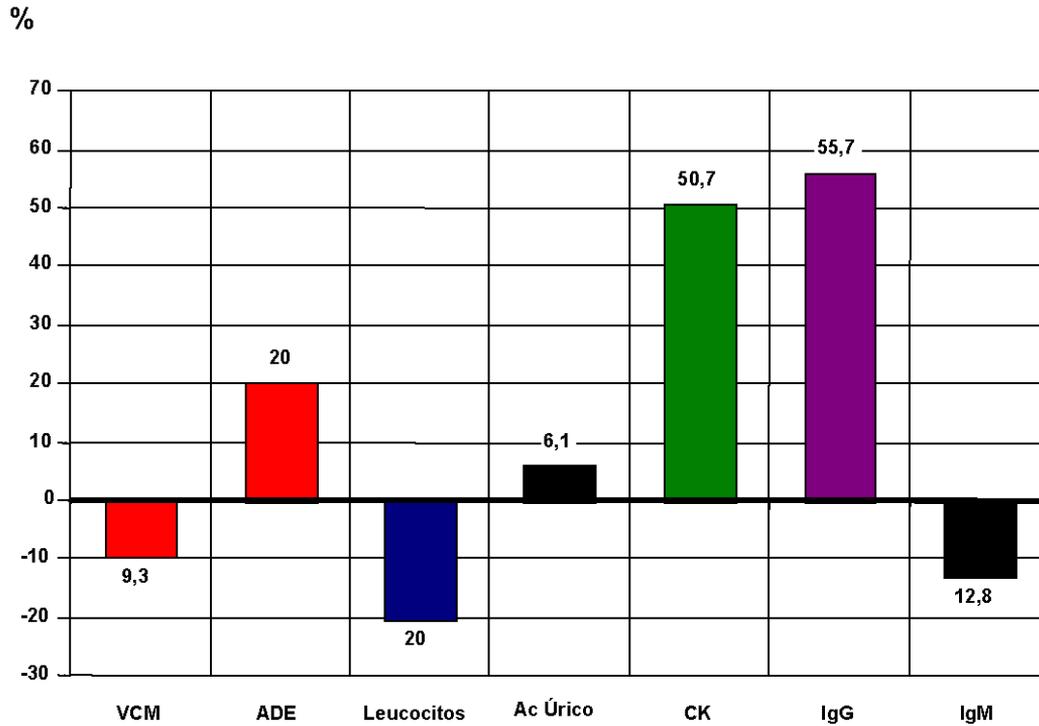
En el estudio del hemograma, se observaron diferencias significativas en tres magnitudes: el número de leucocitos totales, el volumen corpuscular medio eritrocitario y la amplitud de distribución eritrocitaria. En lo que respecta al número de leucocitos totales, los valores medios en las personas subsaharianas sanas eran significativamente menores que en la población autóctona, de tal forma, que si se considerara el rango de normalidad de la población autóctona, un 20% de las personas subsaharianas serían consideradas neutropénicas (**Figura 4.2**). También se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el VCM y el ADE, presentando el grupo de subsaharianos sanos valores medios menores de VCM y cifras más elevadas de ADE. En lo que respecta a ambas magnitudes, si se aplicaran los valores de normalidad en la población autóctona, un 9.3% de los sujetos subsaharianos presentarían microcitosis y un 20.7% anisocitosis (**Figura 4.2**). De los pacientes con microcitosis el 100% tenían un ADE menor de 18 y el 84,6% presentaban un índice de England negativo.

<i>Variable</i>	<i>Subsaharianos</i>	<i>Españoles</i>	<i>Valores de referencia</i>	<i>Significación</i>
<i>Hemoglobina</i> *	11,5-17,6	12,1-16,9	12-18 g/dl	NS
<i>VCM</i> *	74,4-99,3	81,2-98,9	80-99 fl	p < 0,001
<i>ADE</i> **	12,1-17,2	11,7-15,6	11.5-14.5	p < 0,001
<i>Leucocitos</i> *	3,0-8,4	4,1-11,4	4,5-10.8 x 10 <sup>3</sup> /μL	p < 0,001
<i>Plaquetas</i> *	97,2-384,3	153,8-351,6	140-400 x 10 <sup>3</sup> /μL	NS
<i>rAPTT</i> *	0,8-1,4	0,8-1,3	0.8-1.2	NS
<i>Índice de Quick</i> **	65-103	68-100	70-120 %	NS
<i>Urea</i> *	15,7-47,5	15,7-43,7	10-50 mg/dl	NS
<i>Creatinina</i> **	0,6-1,4	0,6-1,3	0,6-1,5 mg/dl	p < 0,001
<i>Ácido úrico</i> *	2,7-8,0	2,4-7,0	2,6-7,2 mg/dl	p < 0,001
<i>Proteínas totales</i> **	7,0-9,2	5,7-8,0	6,4-8,4 g/dl	p < 0,001
<i>CK</i> **	67,7-2148,0	40,1-211,8	21-232 U/L	p < 0,001
<i>AST</i> **	14,0-83,5	13,0-55,4	5-37 U/L	p < 0,001
<i>ALT</i> **	24,7-92,2	27,0-84,6	7-65 U/L	NS
<i>Fosfatasa alcalina</i> *	41,7-113,3	33,0-118,1	50-136 U/L	NS
<i>GGT</i> **	14,0-82,2	8,1-80,7	10-85 U/L	p < 0,001
<i>IgG</i> *	1178,9-2231,5	639,7-1590,7	615-1655 mg/dl	p < 0,001
<i>IgM</i> **	29,7-304,5	80,2-955,0	63-277 mg/dl	p < 0,001
<i>IgA</i> **	72,7-370,2	70,3-775,0	68-382 mg/dl	NS

\* Valores con distribución normal, expresados como intervalo de la media para el 95% \*\* Valores con distribución no gaussiana, expresados como intervalo entre el percentil 2,5 y 97,5

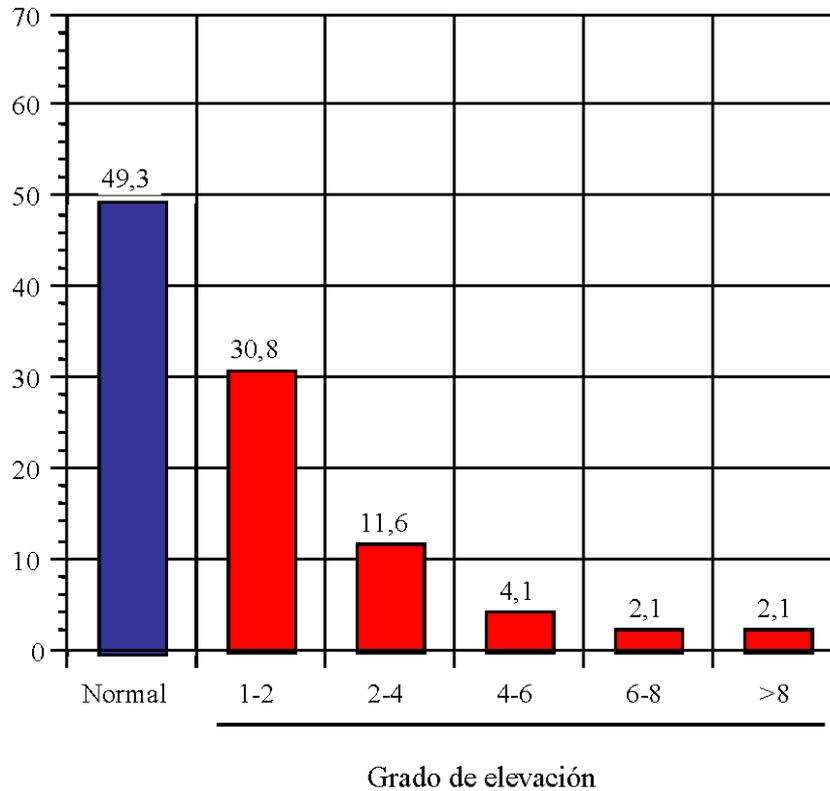
**Tabla 4.3.** Comparación valores analíticos entre población inmigrante subsahariana y donantes sanos de Gran Canaria.

Por otro lado, se observaron diferencias significativas en la concentración de creatinina y ácido úrico séricos, así como en la actividad AST y GGT. En lo que respecta a creatinina y GGT, la relevancia clínica es escasa, ya que en la gran mayoría de los casos los valores se encontraban en el rango de la normalidad (97,9% en el caso de la creatinina y 98,6% en el caso de la GGT). Los valores medios de ácido úrico estaban más elevados en la población inmigrante, de tal forma que un 6,1% presentarían hiperuricemia atendiendo a los límites normales en población autóctona (**Figura 4.2**). Finalmente, tanto la población autóctona como inmigrante presentaban valores medios más elevados de actividad AST que los considerados normales.



**Fig. 4.2.** Tanto por ciento de población subsahariana con valores superiores o inferiores a los valores de referencia del laboratorio.

Los datos más destacables en el estudio de las magnitudes bioquímicas se observaron en la medida de la actividad CK, la concentración en masa de proteína y la medida de inmunoglobulinas (IgG e IgM). En lo que respecta a la actividad CK, la población subsahariana sana presentaba valores más elevados que las personas autóctonas. Específicamente, el 50,7% de los subsaharianos sanos de este estudio presentaban unos valores de CK mayores que el límite considerado superior por nuestro laboratorio, siendo el grado de elevación variable, como se indica en la **figura 4.3**. También la concentración en masa de proteína era superior en el grupo de estudio, con respecto a la población autóctona. Finalmente, en lo que respecta al estudio de la concentración de inmunoglobulinas, se observaron diferencias significativas en los niveles de IgG (más elevados en población subsahariana) y de IgM (menores con respecto a la población autóctona). Específicamente, considerando los valores de referencia del laboratorio, un 55,7% de inmigrantes subsaharianos serían diagnosticados de hipergammaglobulinemia G y un 12,8% de hipogammaglobulinemia M (**Figura 4.2**).



**Fig. 4.3.** Elevación de la actividad de la CK en población subsahariana.

En aquellas magnitudes en las que se encontraron diferencias significativas con respecto a la población autóctona, se realizó un subanálisis atendiendo al país de origen, mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Los resultados únicamente mostraron diferencias significativas en dos magnitudes: la concentración de ácido úrico y la concentración de IgG. Los datos concretos se indican en la **tabla 4.4** y **figura 4.4**. Así, para la concentración de ácido úrico el grupo formado por el conjunto de países (otros), fué el que presentó diferencias estadísticamente significativas frente a los señalados (**Figura 4.4**). En el caso de la concentración de gammaglobulina G, fue Nigeria el país que presentó estas diferencias frente a cada uno de los señalados (Mali, Ghana y otros) (**Figura 4.4**)

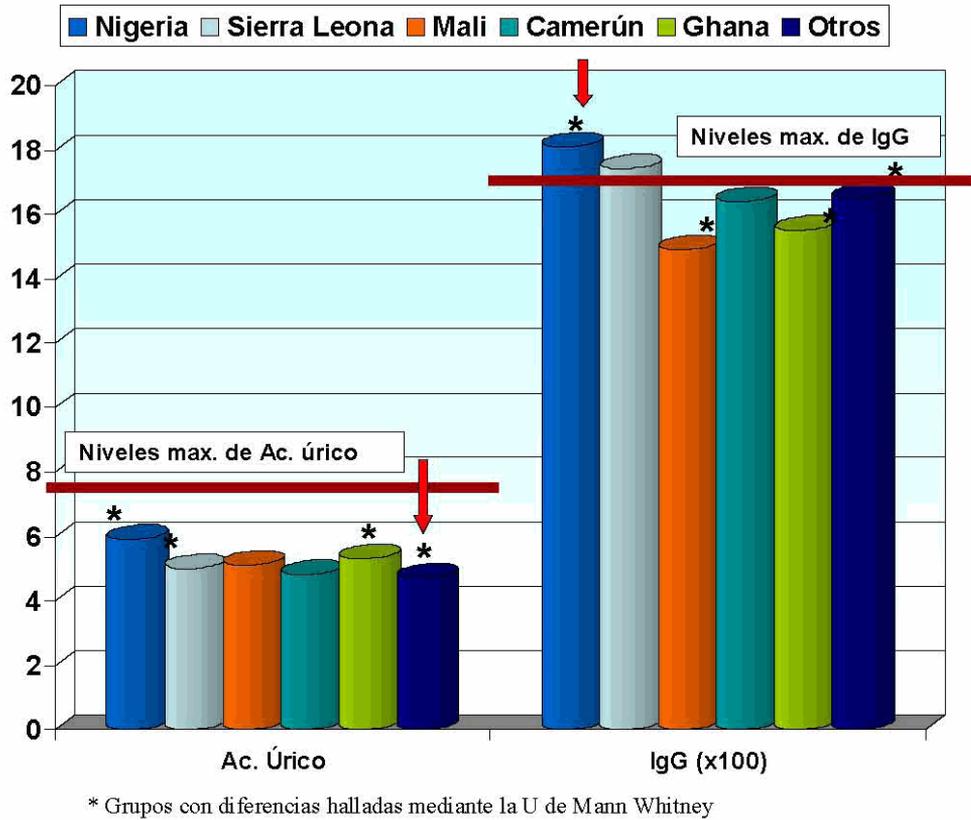


Fig. 4.4. Mediana de los diferentes países para los niveles de ácido úrico e IgG.

Países	A. Úrico	Hiperuricemia	IgG	Hipergammaglobulinemia
<i>Nigeria</i>	5,9 (5,2-6,5)*	(3/45) 6,6%	1810(1580-2020)*	(30/47) 63,8%
<i>Sierra Leona</i>	5,0 (4,4-6,1)*	(4/38) 10,5%	1745(1527-1845)	(24/38) 63,1%
<i>Mali</i>	5,1 (4,4-5,6)	(0/8) 0%	1490(1380-1782)*	(2/8) 25%
<i>Camerún</i>	4,8 (4,3-6,6)	(1/14) 7,1%	1645(1515-1967)	(7/14) 50%
<i>Ghana</i>	5,3 (4,5-6,2)*	(1/20) 5%	1555(1432-1735)*	(9/20) 45%
<i>Otros</i>	4,7 (3,7-5,1)*	(0/22) 0%	1650(1455-1735)*	(11/22) 50%

\*Diferencias entre grupos mediante el test de la U de Mann Whitney

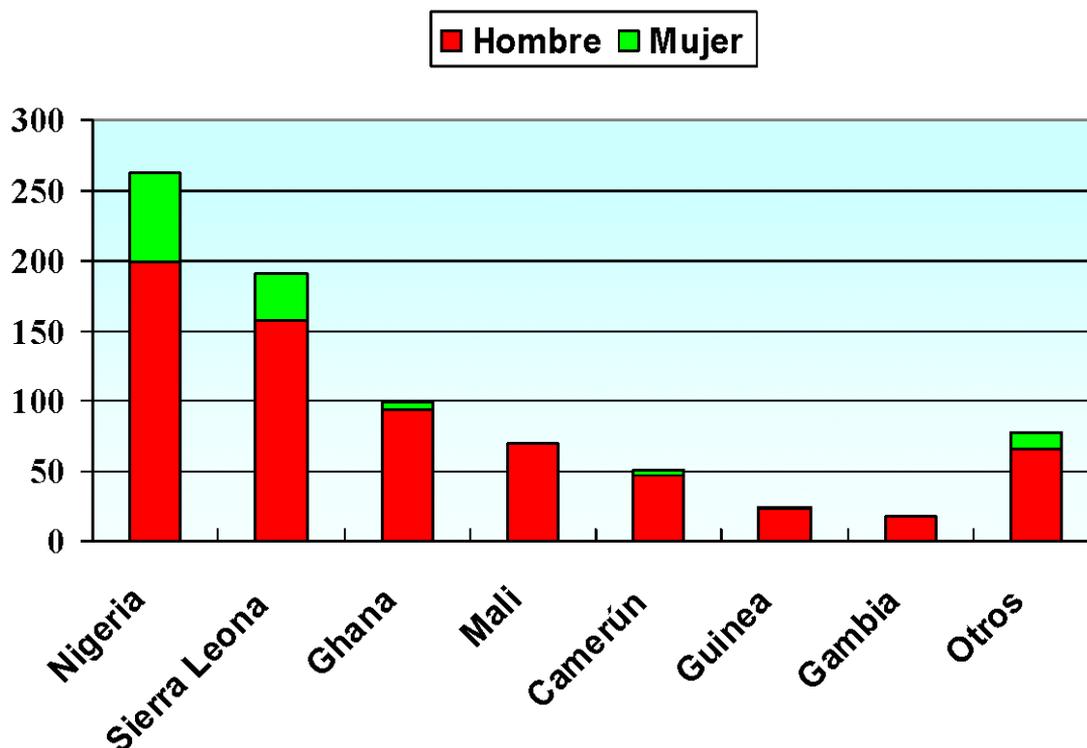
Tabla 4.4. Análisis de la concentración de ácido úrico e IgG dependiendo del origen. (Mediana y amplitud intercuartil).

## 4.3. Prevalencia y características de las infecciones en población subsahariana recién llegada

### 4.3.1. Aspectos generales

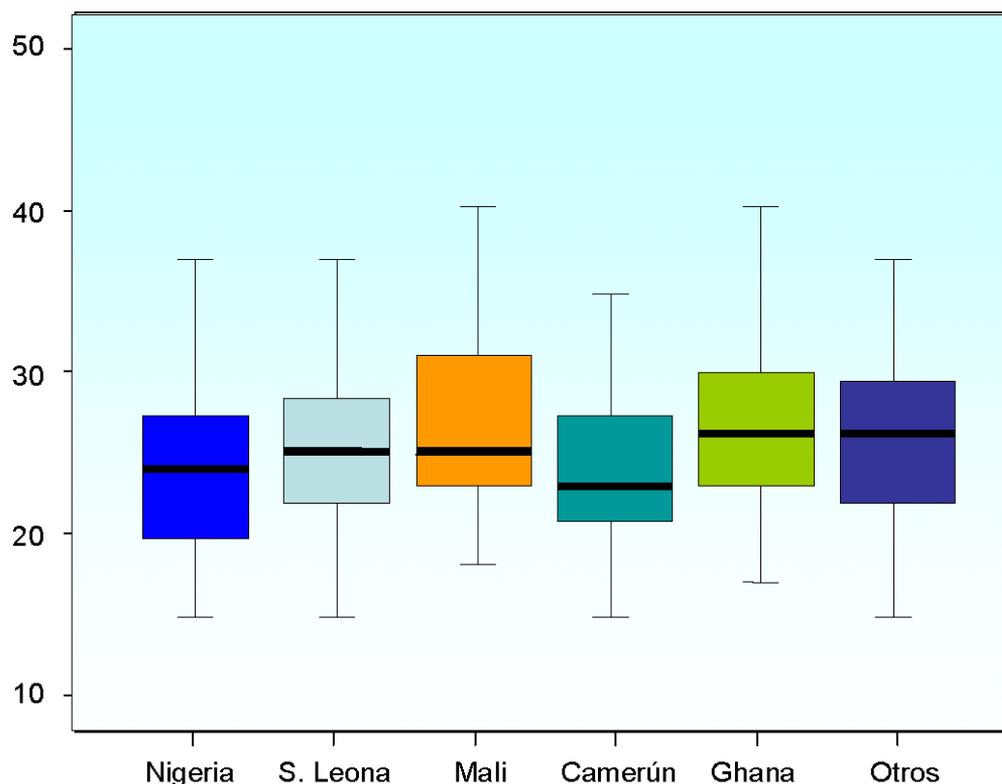
Se estudió una población de 794 inmigrantes subsaharianos mayores de 14 años con menos de 6 meses de residencia en nuestro país. Como en el caso del apartado anterior, la gran mayoría provenían de Nigeria y Sierra Leona, representando cinco países (Nigeria, Sierra Leona, Ghana, Camerún y Mali) más del 80% de la muestra (**Figura 4.5**).

La distribución de nacionalidades es, en orden descendente: Nigeria 263, Sierra Leona 191, Ghana 99, Mali 70, Camerún 51, Guinea 24, Gambia 18, Congo 17, Liberia 13, Guinea Bissau 11, Costa de Marfil/Sudán/Tanzania 6, Burkina Faso/Mauritania 4, Benin/Senegal 3 y Cabo Verde/Guinea Ecuatorial/Kenia/Somalia/Tanzania 1.



**Fig. 4.3.** Origen de los inmigrantes según el sexo.

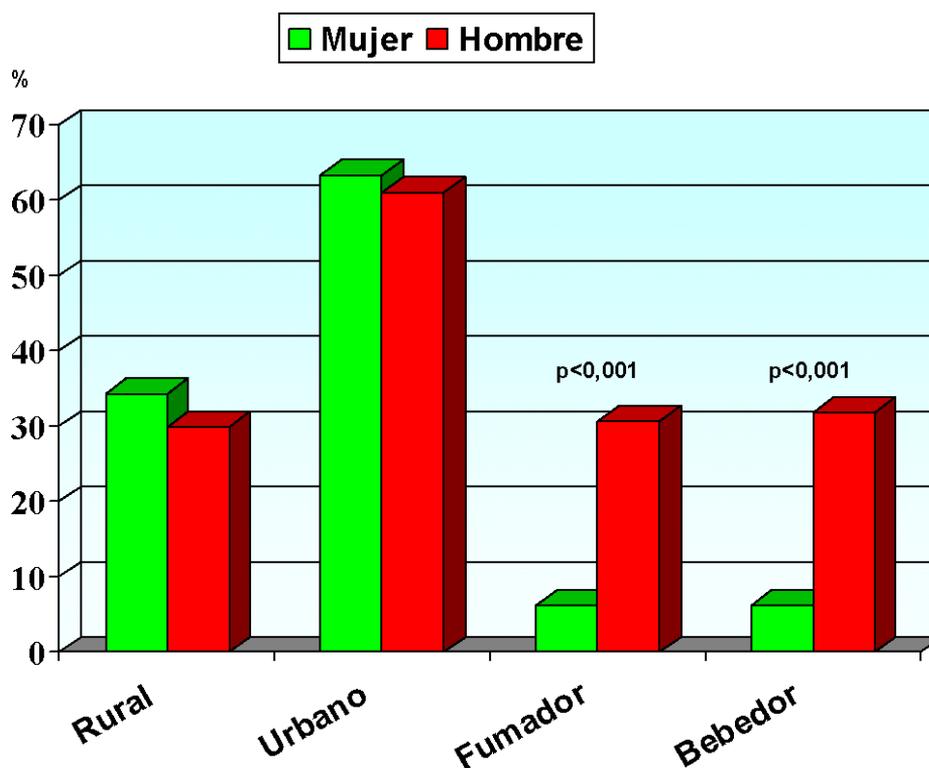
En lo que respecta a la distribución por sexos, un 84,4% eran varones y el número total de mujeres estudiadas era de 121. La edad de la muestra era de 25 años (AI: 22-29), siendo menor en mujeres, con 23 años (AI: 19-27) ( $p < 0,01$ ). Por otro lado existían diferencias significativas en la edad de los inmigrantes, dependiendo del país de origen ( $p < 0,01$ ) (**Figura 4.4**).



**Fig. 4.4.** Distribución de la edad según el país de origen (mediana y amplitud intercuartil).

Como se puede comprobar en la **figura 4.5**, la mayor parte de la población inmigrante (61,3%) procedía de áreas urbanas.

Un 30,6% de varones consumían tabaco y un 31,9% consumían alcohol, mientras que el 6,3% de mujeres eran fumadoras y el 6,3% consumían alcohol. En ambos casos existían diferencias significativas entre varones y mujeres en lo que respecta a ambos hábitos ( $p < 0,01$ ) (**Figura 4.5**)



**Fig. 4.5.** Origen y hábitos tóxicos del grupo a estudio según el sexo.

De los 794 inmigrantes subsaharianos incluidos en el estudio, éste se realizó completamente en 363 (45,7%), mientras que en el resto sólo pudo realizarse parcialmente.

### 4.3.2 Datos de laboratorio

De los 794 inmigrantes se realizó un hemograma y bioquímica sanguínea en 562, que correspondía al 70,7 % del total.

A diferencia del grupo de inmigrantes sanos seleccionados en el objetivo 1, se compararon las medias de los resultados analíticos extraídas en esta población (sana o enferma) entre los cinco países de origen más prevalentes de la muestra (Nigeria, Sierra Leona, Mali, Camerún y Ghana), comprobando previamente la ausencia de una distribución gaussiana de estas variables (con la excepción de glucosa y leucocitos totales) y utilizando pruebas no paramétricas para su estudio. (**Tablas 4.5 y 4.6**).

<i>Variable</i>	<i>Nigeria</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Sierra Leona</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Mali</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Camerin</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Ghana</i> <i>Mediana-(AI)</i>
<i>Hemoglobina</i>	14,5 (13,5-15,3)	14,8 (13,6-15,5)	14,6 (13,7-15,5)	14,4 (13,6-15,1)	14,9 (14,2-15,6)
<i>VCM</i>	85 (82-89)	86 (82-89)	86 (83-91)	88 (84-92)	87 (82-90)
<i>ADE**</i>	13,6 (13,1-14,2)	13,6 (13,1-14,2)	13,8 (13,3-14,3)	13,9 (13,5-14,5)	14,0 (13,5-14,9)
<i>Leucocitos**&amp;</i>	5,83± (1,35)	5,73± (1,15)	6,70± (1,83)	5,37± (1,42)	5,93± (1,47)
<i>Eosinófilos</i>	240 (120-490)	235 (120-495)	370 (160-745)	210 (135-465)	270 (130-530)
<i>Plaquetas**</i>	216 (176-255)	236 (203-282)	231 (202-253)	230 (185-283)	220 (194-272)
<i>VSG</i>	7 (4-12)	7 (4-14)	10 (5-18)	8 (6-15)	7 (5-11)
<i>Índice de Quick**</i>	83 (73-92)	88 (80-100)	93 (87-100)	93 (82-100)	97 (89-100)
<i>rAPTT</i>	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)

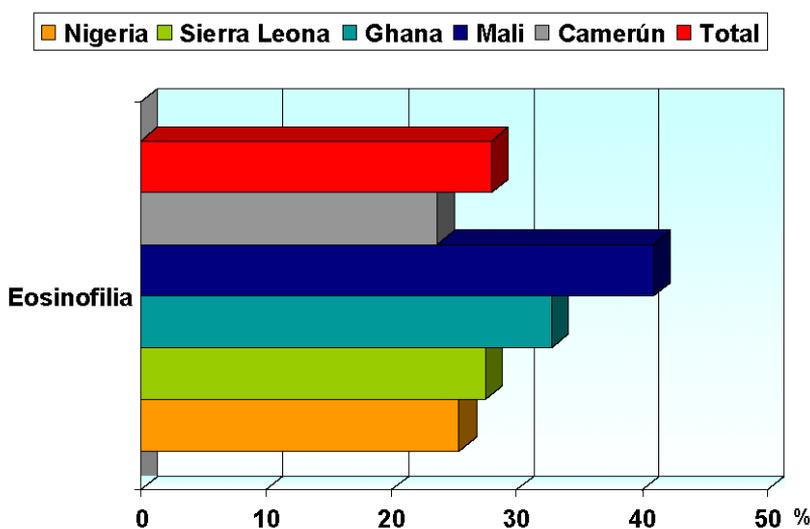
\*\* Diferencias estadísticamente significativas mediante el análisis de las muestras por el test de Kruskal-Wallis entre los cinco países más prevalentes. \$ Expresado en media ± desviación estándar

**Tabla 4.5.** Valores analíticos, expresado como mediana y amplitud intercuartil, según el país de origen.

En el estudio hematológico se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la determinación del ADE, leucocitos, plaquetas e índice de quick, aunque ninguna de ellas presentó una relevancia clínica respecto a la población autóctona, mas allá de lo referido anteriormente en el punto 4.2.

En el análisis de la eosinofilia, no valorada previamente en el objetivo anterior, se observó una elevada prevalencia de eosinofilia global (28%). Esta prevalencia variaba con el origen del inmigrante, presentando los originarios de Mali, el mayor tanto por ciento de eosinofilia (40,9%), sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa. En la **figura 4.6** se indican los porcentajes de eosinofilias según el origen del inmigrante.

En el estudio bioquímico se encontraron diferencias estadísticamente significativas mediante el test de Kruskal-Wallis en los valores de urea, creatinina, ácido úrico, cloro, magnesio, GPT, GGT e IgM (**Tabla 4.6**). De forma similar al estudio hematológico, las diferencias encontradas en las variables de estudio, no presentaban relevancia clínica.



**Fig. 4.6.** Prevalencia de eosinofilia según el país de origen del inmigrante.

<i>Magnitud</i>	<i>Nigeria</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Sierra Leona</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Mali</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Camerún</i> <i>Mediana-(AI)</i>	<i>Ghana</i> <i>Mediana-(AI)</i>
<i>Glucosa</i>	85 (80-90)	84 (77-89)	83 (77-90)	82 (75-88)	82 (76-89)
<i>Urea</i> **	33 (26-38)	31 (26-35)	30 (26-36)	29 (24-34)	28 (24-34)
<i>Creatinina</i> **	1,1 (0,9-1,2)	1 (0,9-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)	1 (0,9-1,1)
<i>A. úrico</i> ** <sup>\$</sup>	5,49± (1,34)	5,20± (1,45)	4,88± (1,07)	5,16± (1,19)	5,32± (1,04)
<i>Proteínas</i>	8 (7,6-8,3)	8 (7,7-8,3)	8,2 (7,9-8,6)	8,1 (7,6-8,6)	8 (7,6-8,6)
<i>Sodio</i>	140 (139-142)	141 (139-142)	141 (139-142)	140 (139-142)	140 (139-142)
<i>Potasio</i>	4,4 (4,1-4,6)	4,4 (4,2-4,7)	4,3 (4,1-4,6)	4,3 (4,1-4,6)	4,4 (4,3-4,7)
<i>Cloro</i> **	104 (103-106)	105 (103-106)	103 (101-105)	103 (100-105)	102 (100-104)
<i>Calcio</i>	9,2 (8,9-9,4)	9,3 (9,0-9,6)	9,1 (8,8-9,4)	9,1 (8,9-9,4)	9,1 (8,9-9,4)
<i>Fósforo</i>	4,0 (3,6-4,5)	4,1 (3,8-4,4)	4,1 (3,7-4,4)	4,0 (3,8-4,5)	4,0 (3,7-4,5)
<i>Magnesio</i> **	1,8 (1,6-1,9)	1,8 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,8)	1,8 (1,6-1,9)	1,8 (1,7-1,9)
<i>Bilirrubina</i>	0,5 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	0,5 (0,3-0,9)	0,6 (0,5-0,8)	0,7 (0,5-0,9)
<i>CPK</i>	260 (151-467)	202 (142-372)	218 (143-331)	321 (210-730)	220 (161-381)
<i>GOT</i>	26 (20-32)	25 (19-33)	29 (23-39)	29 (21-38)	27 (23-33)
<i>GPT</i> **	37 (32-46)	36 (31-43)	42 (34-54)	40 (34-46)	41 (35-56)
<i>FA</i>	74 (60-93)	75 (64-87)	79 (70-101)	77 (66-83)	81 (70-96)
<i>GGT</i> **	33 (24-44)	32 (24-45)	30 (23-46)	35 (24-44)	39 (28-61)
<i>IgG</i>	1810(1580-2080)	1720(1535-1955)	1825(1515-1967)	1720(1540-1995)	1660(1440-1915)
<i>IgM</i> **	113 (79-162)	117 (85-147)	124 (91-159)	108 (63-151)	104 (66-140)
<i>IgA</i>	191 (144-238)	176 (136-242)	189(155-261)	171 (127-230)	171 (128-236)

\*\* Diferencias estadísticamente significativa entre grupos según el test de Kruskal-Wallis.\$ Valor con distribución normal expresado como media±desviación estándar.

**Tabla 4.6.** Valores analíticos según país de origen.

Se estudiaron 545 muestras de orina, presentando hematuria en el 18% (98/545). Posteriormente se valoró la relación de este dato con las distintas variables expuestas en la **tabla 4.7**.

	<i>Hematuria</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Significación</i>
<i>Mujer</i>	21/82	25,6	NS
<i>Hombre</i>	77/463	16,6	
<i>Rural</i>	26/136	19,1	NS
<i>Urbano</i>	48/272	17,6	
<i>Indeterminado</i>	4/29	13,8	
<i>Sierra Leona*</i>	13/121	10,7	p=0,01 <sup>#</sup>
<i>Camerún*</i>	6/38	15,8	NS
<i>Mali*</i>	13/41	31,7	p<0,05 <sup>#</sup>
<i>Ghana*</i>	19/63	30,2	p=0,01 <sup>#</sup>
<i>Nigeria*</i>	37/207	17,9	NS
<i>Fumador</i>	19/133	14,3	NS
<i>Bebedor</i>	23/145	15,9	NS
<i>VIH pos</i>	9/18	50	p<0,01 <sup>#</sup>
<i>VIH neg.</i>	86/508	15,9	
<i>Lúes</i>	1/5	20	NS

\* Relación entre ese país y el resto. <sup>#</sup> Chi cuadrado.

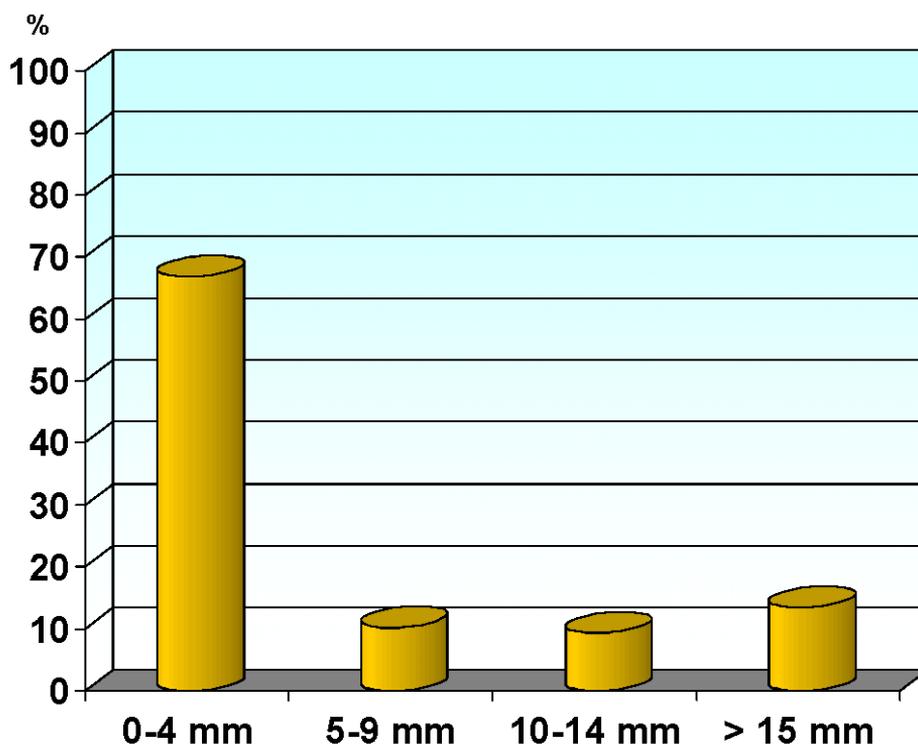
**Tabla 4.7.** Relación entre la presencia de hematuria y diferentes variables cualitativas.

Como puede observarse únicamente existía asociación entre la presencia de hematuria con el país de origen y la infección por VIH

### 4.3.3. Infección por *M. tuberculosis*

Durante el periodo de estudio no se diagnosticó ningún caso de enfermedad tuberculosa en los pacientes incluidos en el mismo. Sí se valoró a un enfermo ya diagnosticado de TBC en el centro de internamiento de Fuerteventura y posteriormente trasladado al centro UDJAMA.

El tanto por ciento de infección tuberculosa, tomando como punto de corte 10 mm, fue del 21,9%, testándose 521 de los 794 inmigrantes (65,6%). En los 488 inmigrantes de los que se dispone de medida directa de la induración, los datos observados se representan en la **figura 4.7**



**Fig. 4.7.** Tanto por ciento de individuos con un tamaño de induración determinado.

Posteriormente se valoró la relación entre los resultados de la prueba de Mantoux con las distintas variables expuestas en la **tabla 4.8**.

	<i>Mantoux Positivo</i>	<i>Porcentaje infección</i>	<i>Significación</i>
<i>Mujer</i>	18/69	26,1	NS
<i>Hombre</i>	96/452	21,2	
<i>Rural</i>	37/150	24,7	NS
<i>Urbano</i>	57/276	20,7	
<i>Indeterminado</i>	6/37	16,2	
<i>Sierra Leona*</i>	15/111	13,5	p<0,05#
<i>Camerún*</i>	16/36	44,4	p<0,01#
<i>Mali*</i>	14/50	28	NS
<i>Ghana*</i>	10/76	13,2	NS
<i>Nigeria*</i>	46/177	26	NS
<i>Fumador</i>	32/132	24,2	NS
<i>Bebedor</i>	28/131	21,4	NS
<i>VIH pos</i>	0/18	0%	NS
<i>VIH neg.</i>	98/405	24,2	

\* Relación entre ese país y el resto. # Chi cuadrado.

**Tabla 4.8.** Relación de la infección tuberculosa con distintas variables.

Como puede observarse en la tabla, únicamente existía una asociación entre la infección tuberculosa y el país de origen. Así la infección tuberculosa era significativamente más frecuente en Camerún y menos en Sierra Leona.

En el estudio radiológico de tórax no se objetivaron datos de enfermedad tuberculosa ni signos radiológicos de enfermedad tuberculosa antigua. Sin embargo, era relativamente frecuente la presencia de calcificaciones en región hiliar, independientes de la positividad del Mantoux.

#### 4.3.4. Infección por el virus B y D de la hepatitis

Inicialmente se estudiaron como marcadores serológicos de infección por el VHB, HBsAg y anti-HBc. Globalmente la prevalencia de infección crónica por VHB (HBsAg positivo) era del 11,8% (74/625) y de contacto previo con el VHB (anti-HBc positivo) del 65,3% (404/619). En todos los casos de HBsAg positivo, excepto en uno, el anti-HBc era positivo. En este caso concreto, se estudió la presencia de anti-HBs y la carga viral que fueron negativos. Además, en cuatro sujetos se detectó la coexistencia de HBsAg y anti-HBs positivos. En tres de ellos se midió la carga viral resultando positiva en dos. Ninguno presentaba coinfección por VIH.

En la **tabla 4.9** se exponen las relaciones entre estos marcadores serológicos y distintas variables cualitativas. Como puede observarse, la infección crónica por VHB era significativamente menor en los inmigrantes procedentes de Nigeria y significativamente mayor en los originarios de Mali. En lo que concierne al contacto previo con el VHB, era significativamente menor en mujeres, en áreas urbanas y en los originarios de Nigeria. Por el contrario, era significativamente mayor en los bebedores (respecto al “no consumo” de alcohol) y en los originarios de Mali, Ghana y Sierra Leona.

También se estudió la relación entre la edad y la prevalencia de infección crónica o contacto previo con el VHB mediante el test de Spearman, encontrando exclusivamente una correlación positiva entre la edad y el contacto con el VHB.

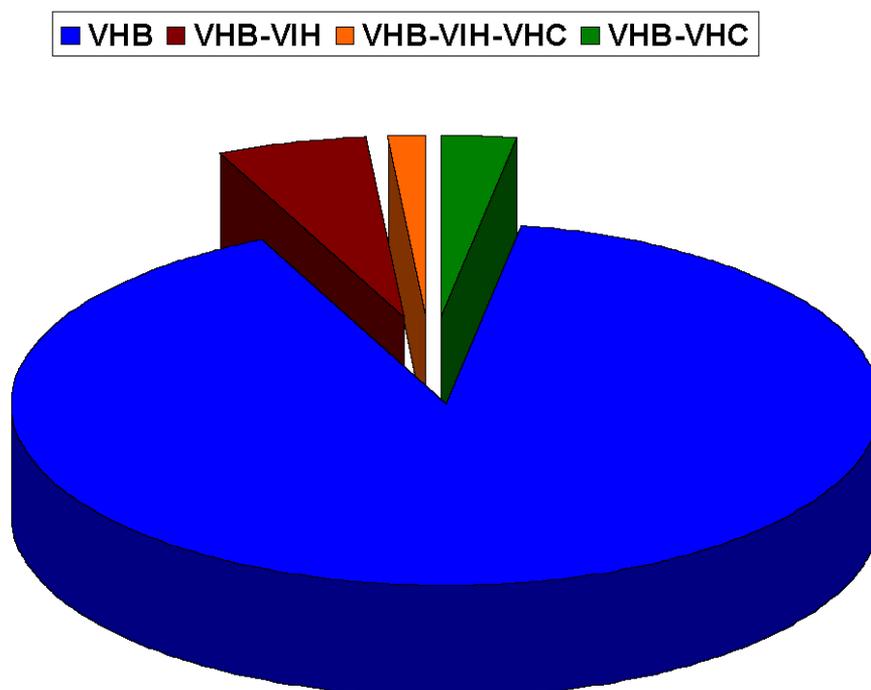
	HBsAg			Anti-HBc			VHD		
	Pos/Tot	%	Sig.	Pos/Tot	%	Sig.	Pos/Tot	%	Sig.
<i>Varón</i>	65/532	12,2	NS	357/527	67,7	p<0,01 <sup>#</sup>	5/56	8,9	NS
<i>Mujer</i>	9/93	9,7		47/92	51,1		2/9	22,2	
<i>Rural</i>	22/148	14,9	NS	110/148	74,3	p=0,01 <sup>#</sup>	1/19	5,3	NS
<i>Urbano</i>	32/287	11,1		173/286	60,5		3/31	9,7	
<i>Indeter.</i>	5/32	15,6		22/32	68,8		2/3	66,7	
<i>Fumador</i>	2/17	11,8	NS	92/139	66,2	NS	1/22	4,5	NS
<i>Bebedor</i>	1/22	4,5	NS	87/151	57,6	p=0,01 <sup>#</sup>	0/17	0	NS
<i>Camerún</i> <sup>*</sup>	8/41	19,5	NS	29/41	70,7	NS	2/8	25	NS
<i>Nigeria</i> <sup>*</sup>	14/234	6	p<0,01 <sup>#</sup>	112/230	48,7	p<0,01 <sup>#</sup>	1/14	7,1	NS
<i>Mali</i> <sup>*</sup>	11/50	22	p<0,05 <sup>#</sup>	46/50	92	p<0,01 <sup>#</sup>	2/7	28,6	NS
<i>Ghana</i> <sup>*</sup>	2/7	28,6	NS	52/67	77,6	p<0,05 <sup>#</sup>	0/7	0	NS
<i>S. Leona</i> <sup>*</sup>	19/144	13,2	NS	103/143	72	p<0,05 <sup>§</sup>	2/17	11,8	NS
<i>VIH pos.</i>	5/22	22,7	NS	16/22	72,7	NS	2/5	40	NS

NS: No significativo. <sup>\*</sup>Relación con el resto de países. <sup>#</sup>Chi Cuadrado. <sup>§</sup>Test exacto de Fisher

**Tabla 4.9.** Relaciones de la infección por VHB y VHD.

De los sujetos con infección crónica por VHB el 10,8% (7/65), estaban coinfectados por el VHD (**Tabla 4.9**). En lo que respecta a la coinfección por VHD no existía ninguna asociación estadísticamente significativa con las variables estudiadas.

Del total de portadores de HBsAg, el 14,6% presentaba una coinfección por VHC, VIH, o VHD. Tras la coinfección por VHD, la segunda más prevalente era por el VIH (6,9%) y por último por el VHC (2,8%, un 0,4% del total de portadores HBsAg). No se encontró ninguna coinfección VHC-VHB-VHD. Un inmigrante presentaba coinfección VIH-VHB-VHC. (**Figura 4.8**)



**Fig. 4.8.** Coinfección con el VHB.

Siguiendo las definiciones del último consenso sobre la infección por VHB, podemos clasificar a los pacientes HBsAg positivos, según la presencia de hipertransaminasemia, HBeAg o carga viral. Para ello se seleccionaron exclusivamente a los mono infectados por VHB, utilizando como niveles de referencia de transaminasas los habituales en nuestro laboratorio de referencia (**Tabla 4.10**) y los obtenidos en el apartado anterior de nuestro Proyecto Doctoral (**Tabla 4.11**).

De todos los individuos con presencia de HBsAg pudo realizarse el estudio genotípico en 28 de ellos. Un 75% de los inmigrantes presentaban un genotipo E (fig GG), un 17,8% un genotipo A, un sujeto un genotipo AE, y otro no pudo ser tipificado. En la **tabla 4.13** se exponen las características de la infección por VHB según los distintos genotipos. No se encontró asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante de cada una de las variables en relación con el genotipo del VHB.

<b>Clasificación infección VHB</b>					
Enfermedad hepática activa	<b>37,7%</b>	(23/61)			
Enfermedad hepática inactiva	<b>62,29%</b>	(38/61)			
Hepatitis crónica activa			Leve	<b>93,4%</b>	(57/61)
			Moderada	<b>1,6%</b>	(1/61)
			Grave	<b>4,9%</b>	(3/61)
HBeAg positivo	<b>16,4%</b>	(10/61)			
HBeAg negativo	<b>83,6%</b>	(51/61)	Carga viral > 10 <sup>5</sup>	<b>7,1%</b>	(3/42)
			Carga viral < 10 <sup>5</sup>	<b>92,9%</b>	(38/42)
Hepatitis HBeAg negativo, transaminasas normales y DNA bajo:				<b>57,1%</b>	(28/49)

**Tabla 4.10.** Distribución porcentual de la infección por VHB según diferentes clasificaciones tomando como referencia los valores normales del laboratorio.

<b>Clasificación infección VHB</b>					
Enfermedad hepática activa	<b>11,4%</b>	(7/61)			
Enfermedad hepática inactiva	<b>88,5%</b>	(54/61)			
Hepatitis crónica activa			Leve	<b>93,4%</b>	(57/61)
			Moderada	<b>3,3%</b>	(2/61)
			Grave	<b>3,3%</b>	(2/61)
HBeAg positivo	<b>16,4%</b>	(10/61)			
HBeAg negativo	<b>83,6%</b>	(51/61)	Carga viral > 10 <sup>5</sup>	<b>7,1%</b>	(3/42)
			Carga viral < 10 <sup>5</sup>	<b>92,9%</b>	(39/42)
Hepatitis HBeAg negativo, transaminasas normales y DNA bajo:				<b>71,42%</b>	(35/49)

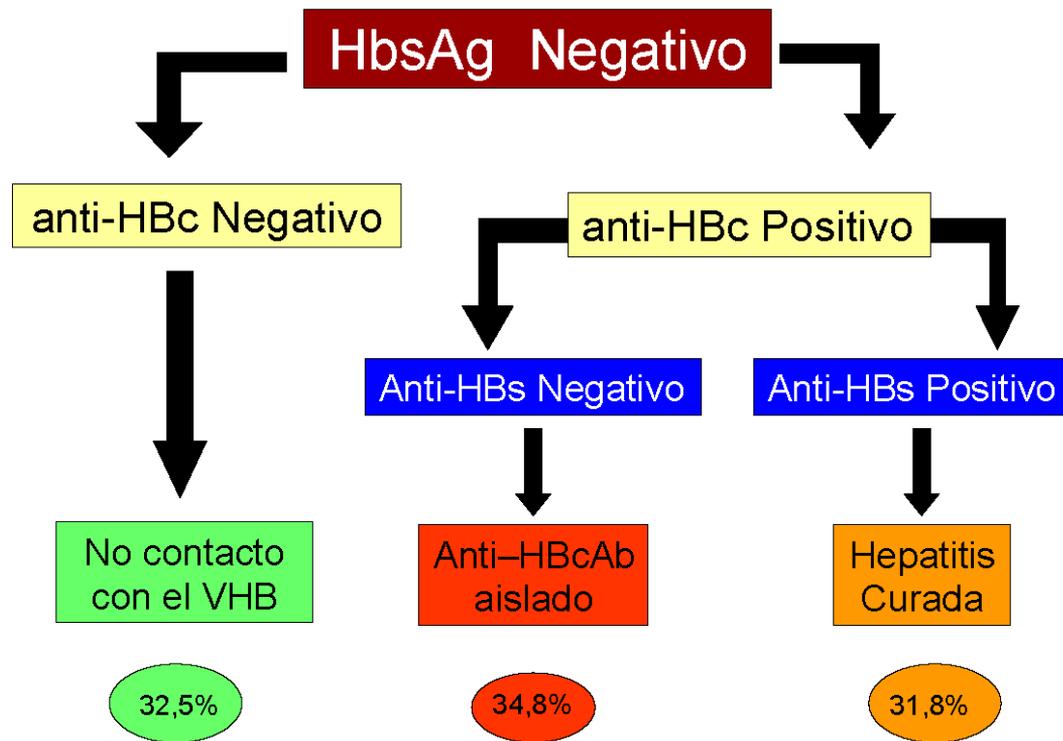
**Tabla 4.11.** Distribución de la infección por VHB según diferentes clasificaciones tomando como referencia los niveles de transaminasas del objetivo 1

	<i>Genotipos</i>			
	<i>A</i>	<i>E</i>	<i>AE</i>	<i>No tipificado</i>
<b>n</b>	5 (17,8%)	21 (75%)	1	1
<b>País</b>	Camerún 2 Costa de Marfil 1 Ghana 1 Togo 1	Camerún 2 Ghana 4 Guinea Bissau 1 Mali 6 Nigeria 3 Sierra Leona 4 Togo 1	Mali	Costa de Marfil
<b>Hipertransaminasemia</b>	2 (40%)	13 (61,9%)	0	1
<b>Hipertransaminasemia Obj. 1</b>	2 (40%)	4 (19%)	0	1
<b>ALT elevada</b>	2 (40%)	9 (42,8%)	0	1
<b>ALT elevada Obj. 1</b>	2 (40%)	4 (19%)	0	1
<b>Anti-HBe positivo</b>	4 (80%)	13 (61,9%)	1	0
<b>Carga Viral &gt; 10<sup>5</sup> copias/mL</b>	1 (20%)	10 (47,6%)	0	0
<b>Coinfección VHD</b>	1	3*	0	0
<b>Coinfección VIH</b>	1	1*	0	0

\* Un caso con coinfección VHD-VIH

**Tabla 4.12.** Características de los distintos genotipos.

Se dispuso de 431 sujetos HBsAg negativo, con marcadores para el anti-HBc y anti-HBs. De estos casos sin infección crónica 140/431 eran negativos para anti-HBc, asumiendo la ausencia de contacto con el VHB (**Figura 4.9**). Cuatro sujetos presentaron positividad para el anti-HBs, en ausencia de anti-HBc sin conocer la existencia de vacunación previa. De los 287/431 HBsAg negativos y anti-HBc positivos, 137/287 presentaban un anti-HBs positivo, asumiendo una infección pasada y curada. El resto (150), presentaban únicamente positividad frente al anti-HBc. El porcentaje de la población subsahariana sin incluir los infectados crónicamente por VHB que presentaban este patrón era del 34,8% tomando como población de referencia aquellos de los que se disponía de los tres marcadores señalados (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs). Excluyendo aquellos que presentaban HBsAg positivo y aquellos que no habían sido infectados por el VHB, la presencia de este patrón se relacionó con ser originario de Mali. (**Tabla 4.13**)



**Fig. 4.9.** No infectados, curados y anti-HBc aislado en población sin hepatitis crónica.

	<i>Anti-HBc aislado</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Significación</i>
<i>Hombre</i>	135/262	51,5	NS
<i>Mujer</i>	15/25	60	
<i>Rural</i>	46/84	54,8	NS
<i>Urbano</i>	58/113	51,3	
<i>Indeterminado</i>	10/16	63,5	
<i>Fumador</i>	28/61	45,9	NS
<i>Bebedor</i>	33/57	57,9	NS
<i>Camerún</i>	10/21	47,6	NS
<i>Nigeria</i>	26/61	42,6	NS
<i>Mali</i>	24/36	66,7	p<0,05 <sup>§</sup>
<i>Ghana</i>	25/43	58,1	NS
<i>S. Leona</i>	44/78	56,4	NS
<i>VHC</i>	4/4	100	NS
<i>VIH</i>	6/10	60	NS

NS: No significativo. \* Relación con el resto de países. §Test exacto de Fisher.

**Tabla 4.13.** Relación de la presencia de anti-HBc aislado con distintas variables.

En 148 sujetos con anti-HBc aislado se realizó la determinación de anti-HBe, que fue positiva exactamente en la mitad de casos (74). En los individuos con anti-HBc aislado y anti-HBe negativo se determinó al azar, anti-HBc (IgM) en 20 casos (27%) y la carga viral de VHB en 31 (41,8%) obteniendo en todos los casos un resultado negativo.

### 4.3.5. Infección por el Virus C de la Hepatitis

Se estimó una prevalencia de VHC del 1,2% (7/563). Una de las muestras anti-VHC positivas por EIA presentó una prueba confirmatoria indeterminada. También se evaluó la relación entre esta infección con las mismas variables cualitativas, encontrando únicamente una relación con la presencia de infección por VIH ( $p < 0,01$ ).

De los siete inmigrantes que presentaban una serología positiva para anti-VHC, en cuatro de ellos se dispuso de muestra para realizar RT-PCR cualitativa para estudiar la presencia de replicación viral. Un solo caso presentó un resultado positivo, siendo la cantidad de genoma amplificado insuficiente para la detección del genotipo.

Del total de infectados por VHC, un 28,5% presentaba coinfección por VIH y un porcentaje idéntico estaban coinfectados por VHB. De estos, en un solo caso se presentó coinfección por ambos virus.

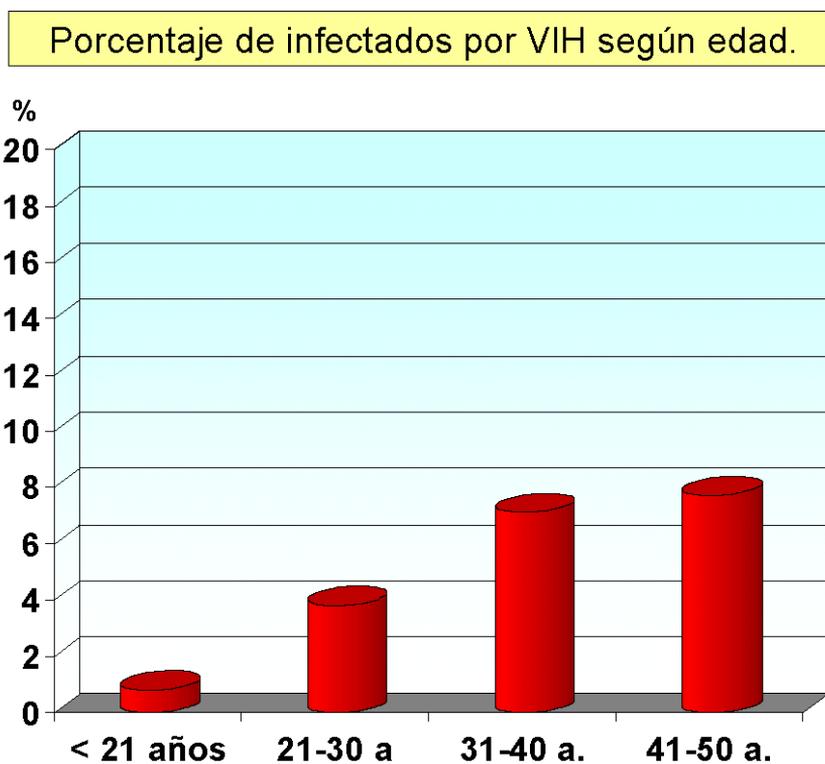
### 4.3.6. Infección por VIH

Se observó una prevalencia global de infección por VIH del 3,7% (23/627). Estudiando la relación de esta infección con las variables cualitativas indicadas en la **tabla 4.14**, se observó una asociación con dos magnitudes: la procedencia de Camerún y la coinfección con el VHC. Además existía una correlación positiva (**Figura 4.10**) con la edad ( $p < 0,01$ ).

Tampoco se encontró relación con la presencia global de parásitos en heces, ni específicamente con ningún tipo de parásito.

De los infectados por VIH en los que se dispuso de serología para el VHC y VHB, un 35,3% (6/17) presentaban coinfección por alguno de estos virus, incluyendo un caso de coinfección por ambos.

De los 23 pacientes infectados por VIH, 12 (52,17%) acudieron a la consulta. De ellos, cuatro presentaban más de 500 CD4 al diagnóstico, siete entre 200 y 499, y uno, menos de 200. Respecto a la carga viral, en siete era menor de 100.000 copias/mL y en el resto superior. Resulta interesante señalar la detección de un caso en el que la carga viral era indetectable ( $< 50$  copias) y CD4 de 250 al diagnóstico, sin tratamiento retroviral.



**Fig. 4.10.** Porcentaje de infectados por VIH según grupo de edad.

	<i>VIH positivo</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Significación</i>
<i>Hombre</i>	18/533	3,4	NS
<i>Mujer</i>	5/94	5,3	
<i>Rural</i>	5/150	3,3	NS
<i>Urbano</i>	13/289	4,5	
<i>Indeterminado</i>	2/39	6,3	
<i>Fumador</i>	6/139	4,3	NS
<i>Bebedor</i>	8/151	5,3	NS
<i>Camerún*</i>	5/41	12,2	p=0,01 <sup>#</sup>
<i>Nigeria</i>	5/235	2,1	NS
<i>Mali</i>	2/50	4	NS
<i>Ghana</i>	3/68	4,4	NS
<i>S. Leona</i>	5/144	3,5	NS
<i>VHC</i>	2/7	28,6	p<0,01 <sup>#</sup>
<i>HBsAg</i>	5/73	6,8	NS

NS: No significativo. \*Relación con el resto de países. <sup>#</sup>Chi cuadrado.

**Tabla 4.14.** Relación de la infección por VIH con distintas variables cualitativas.

### **4.3.7. Infección por HTLV I-II**

Con el objeto de conocer la prevalencia de infección por HTLV I-II en población inmigrante subsahariana se estudió una muestra estratificada por sexo y país de origen. De los 100 casos estudiados sólo cuatro fueron positivos en el test de cribado (EIA), confirmándose únicamente un caso de infección por HTLV-I mediante inmunoblot (1%). En este caso, el inmigrante era un varón originario de Nigeria, sin antecedentes de adicción a drogas vía parenteral y VIH negativo.

### **4.3.8. Infección por *Treponema pallidum***

Se observó una prevalencia de infección por *Treponema pallidum* (RPR positivo y FTA positivo) del 1% (6/616). No se encontraron falsos positivos (RPR positivo y FTA negativo). Cuando se estudió la relación entre la infección luética con distintas variables cualitativas del estudio (sexo, origen rural o urbano, nacionalidad, profesión, fumador o bebedor), la edad, o las infecciones por VHB, VHC o VIH, no se encontró asociación con ninguna de ellas.

### **4.3.9. Parasitosis intestinales**

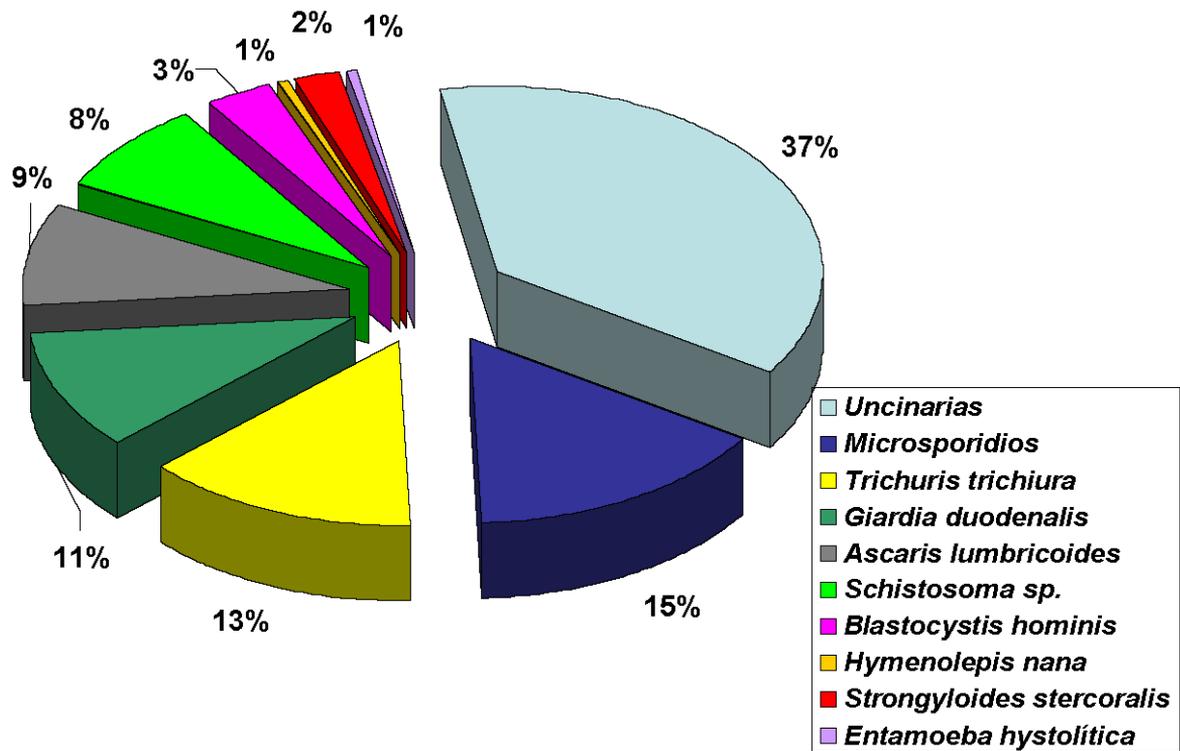
La prevalencia de parasitosis intestinales detectadas por estudio coproparasitario en esta población era del 24 % (129/538). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia global de parasitosis, el origen nigeriano y la presencia de eosinofilia (**Tabla 4.15**).

	<i>Parasitosis</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Significación</i>
<i>Hombre</i>	112/464	24,1	NS
<i>Mujer</i>	17/74	23	
<i>Rural</i>	36/141	25,5	NS
<i>Urbano</i>	59/270	21,9	
<i>Indeterminado</i>	5/26	19,2	
<i>Fumador</i>	31/129	24	NS
<i>Bebedor</i>	33/142	23,2	NS
<i>Camerún*</i>	5/35	14,3	NS
<i>Nigeria*</i>	60/210	28,6	p<0,05 <sup>#</sup>
<i>Mali*</i>	10/35	28,6	NS
<i>Ghana*</i>	17/62	27,4	NS
<i>S. Leona*</i>	27/122	22,1	NS
<i>Eosinofilia SI</i>	46/137	33,6	p<0,01 <sup>#</sup>
<i>Eosinofilia NO</i>	78/360	21,7	
<i>VHC</i>	0/6	0	NS
<i>HBsAg</i>	15/59	25,4	NS
<i>VIH</i>	2/17	11,8	NS

NS: No significativo. \* Relación con el resto de países. <sup>#</sup>Chi cuadrado.

**Tabla 4.15.** Relación entre la presencia de parásitos en heces y otras variables.

Los parásitos detectados fueron, en orden de frecuencia: Uncinarias (55), microsporidios (23) *Trichuris trichiura* (20), *Giardia duodenalis* (16), *Ascaris lumbricoides* (13), *Schistosoma sp* (12), *Blastocystis hominis* (5), *Strongyloides stercoralis* (3), *Hymenolepis nana* (1) y *Entamoeba histolytica* (1) (**Figura 4.11**). En 22 sujetos se aisló más de un parásito (4,1%)



**Fig. 4.11.** Parasitosis detectadas por estudio coproparasitario en población inmigrante subsahariana.

También se evaluó la asociación entre los principales parásitos detectados con diferentes variables: sexo, edad, origen rural o urbano, nacionalidad, trabajo, el ser fumador o bebedor y la infección por VIH, VHB o VHC. Exclusivamente se encontró asociación atendiendo al origen de los sujetos. Así, ser originario de Nigeria se asoció con la detección de uncinarias ( $p < 0,01$ ) y *Ascaris lumbricoides* ( $p < 0,05$ ), el origen de Ghana se asoció con la detección de microsporidios ( $p < 0,01$ ) y la procedencia de Camerún se relacionó con la presencia de *Schistosoma sp.* ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, la presencia de eosinofilia únicamente se relacionó con la detección de uncinarias.

### 4.3.10. Análisis multivariante

Al valorar las diferencias encontradas en los niveles de transaminasas entre los cinco países más frecuentes, intentamos evaluar si éstas eran debidas a la presencia de infección por virus hepatotropos primarios.

En este sentido, el análisis multivariante permitió comprobar que las diferencias encontradas en las transaminasas, entre los diferentes países (Mali en relación con Nigeria y Sierra Leona), se justificaba por la mayor prevalencia de HBsAg en la población originaria de Mali ( $p < 0,01$ ).

Por otra parte, teniendo en cuenta las posibles interacciones en relación a las variables que se asociaban (origen, sexo) o correlacionaban (edad) con la presencia de determinadas infecciones, realizamos un estudio multivariante para evitar posible factores de confusión. Tras el análisis del mismo, los únicos factores relacionados con las distintas infecciones se exponen en la **tabla 4.16**.

	OR	IC 95%	Significación
<b>Mantoux positivo</b>			
Camerún	2,43	1,19 – 4,97	$p < 0,05$
Sierra Leona	0,49	0,26 – 0,89	$p < 0,05$
<b>HBsAg</b>			
Nigeria	0,34	0,15 – 0,76	$p < 0,01$
<b>Anti-HBc</b>			
Mali	4,59	1,49 – 14,11	$p < 0,01$
Nigeria	0,44	0,26 – 0,75	$p < 0,01$
<b>VIH</b>			
Edad	1,09	1,02 – 1,16	$p < 0,05$
Camerún	10,45	1,09 – 100,99	$p < 0,05$

**Tabla 4.16.** Asociaciones demostradas en análisis multivariante entre algunas infecciones y determinadas características de la población a estudio.

## 5. Discusión

### 5.1. Determinación de los valores analíticos “normales” en población subsahariana

Como se indicó en la introducción, la inmigración en España es un fenómeno progresivo y en aumento en los últimos años. En la evaluación de este colectivo inmigrante, muchas veces se asume de forma automática que los instrumentos de evaluación clínica de estas personas son idénticos a los de la población autóctona. En la literatura española, se han realizado muy pocos estudios acerca de las características diferenciales en colectivos de inmigrantes sanos con respecto a la población autóctona. Centrándonos exclusivamente en los exámenes complementarios de laboratorio, un interesante trabajo de Ramos y cols, ha sido pionero en la evaluación de las diferencias en las magnitudes hematimétricas en inmigrantes<sup>424</sup>. Los datos de este estudio indican que un número importante de inmigrantes presenta anemia o eosinofilia y, en menor grado, leucopenia o trombopenia. Tiene interés señalar que, en el trabajo del grupo del hospital de Elche, el origen de los inmigrantes incluía sujetos procedentes de distintas áreas geográficas (América Latina, Norte de África y Europa del Este) en las que las diferencias presentes eran menos previsibles que en África subsahariana.

Por los datos mencionados, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar los valores de referencia que deben ser considerados como “normales” en población subsahariana sana, en la que coexisten, al menos dos aspectos diferenciales: la raza y la diferente exposición antigénica. Para ello, se excluyeron posibles causas de confusión, como la coinfección por virus, la evidencia de geohelmintosis o la detección de eosinofilia aislada, que según nuestra experiencia previa indica una helmintosis en la mayoría de los casos<sup>425</sup>. Los datos de laboratorio habitualmente indicados en la práctica clínica (hemograma, pruebas de hemostasia, magnitudes bioquímicas) se compararon con los de una muestra de la población autóctona, equiparable en edad y sexo, procedente de donantes de sangre sanos.

Los resultados obtenidos en el hemograma presentan varios aspectos destacables. En lo que respecta a la serie roja, un aspecto notable es la ausencia de anemia en este colectivo, lo que aparentemente contrasta con los datos obtenidos en otros estudios realizados en inmigrantes en nuestro país<sup>47, 119</sup>. Probablemente, en este hecho influyan dos factores: (i) el

mayor tanto por ciento de varones en la muestra de nuestro estudio y (ii) los criterios de selección, al constituir un motivo de exclusión la presencia de geohelmintosis y/o eosinofilia. De cualquier forma, estos datos sugieren que los valores de referencia autóctonos son útiles en la detección de anemia en este colectivo. Sin embargo, sí existían diferencias significativas en dos índices hematimétricos: el volumen corpuscular medio y la amplitud de distribución eritrocitaria. Aunque no se realizaron estudios específicos, algunos datos indirectos (grado de anisocitosis e índice de England) sugieren una mayor prevalencia de  $\beta$ -talasemia *minor* en esta población<sup>426</sup>, probablemente relacionada con el papel “protector” de varias hemoglobinopatías en áreas de alta incidencia malárica.

En el análisis de la serie blanca, observamos que las cifras de neutrófilos eran significativamente menores en población sana subsahariana con respecto a la población autóctona. Este hecho es bien conocido en la literatura, denominándose “neutropenia étnica”, una anomalía de laboratorio sin consecuencias clínicas (p. ej. en el número de infecciones)<sup>427</sup>. El mecanismo responsable de la menor concentración de leucocitos circulantes en esta población depende fundamentalmente de la disminución del número de progenitores de esta serie<sup>428</sup>, más que de una excesiva marginación leucocitaria<sup>429</sup>. No están completamente aclarados los mecanismos responsables de esta disminución de progenitores, aunque se han sugerido tanto factores genéticos como exógenos (p. ej. la dieta)<sup>430</sup>. El desconocimiento de este hecho no sólo tiene importancia académica, sino que presenta implicaciones prácticas notables, siendo un factor relacionado con los peores resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer de mama en este grupo poblacional (al recibir una quimioterapia insuficiente)<sup>431</sup> o con la ausencia en el reconocimiento de una infección bacteriana<sup>432</sup>.

En nuestro estudio también hemos observado que la actividad CK sérica en los inmigrantes subsaharianos es significativamente mayor que en la población autóctona. Aunque este dato ya ha sido descrito previamente en personas de raza negra<sup>45, 433</sup>, nuestros resultados indican que los valores “normales” en este colectivo son todavía superiores a los indicados en estudios previos. Así, en el estudio de Wong<sup>45</sup>, el intervalo de referencia en varones de raza negra es de 52 a 520 U/L, mientras que en nuestra serie es de 67 a 2148 U/L. El aumento de la actividad CK sérica parece relacionado con factores genéticos, no existiendo relación con la masa muscular ni la actividad física<sup>44</sup>. En este sentido, tiene interés señalar que en estudios histoquímicos, existen diferencias significativas en la proporción de fibras musculares entre personas de raza negra y caucásicos, presentando los primeros una mayor proporción de fibras tipo IIa y una menor proporción de fibras tipo I<sup>434</sup>. Las consecuencias de la elevación de la actividad CK en personas de raza negra son de dos tipos. Por un lado, se ha relacionado este

hecho como causa de la mayor prevalencia de hipertensión arterial en personas de origen subsahariano<sup>42</sup>. Por otro lado, su desconocimiento ha llevado a errores en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio<sup>43</sup> o miopatías<sup>44</sup>, sometiendo a estas personas a pruebas innecesarias.

Finalmente, en los inmigrantes subsaharianos estudiados es habitual la presencia de hiperproteïnemia, en relación directa con el aumento de la concentración plasmática de inmunoglobulina G. Aunque existen pocos estudios acerca de los mecanismos responsables de la elevación de IgG (genéticos o adquiridos), varios datos sugieren que se debe a una mayor estimulación antigénica<sup>435-437</sup>. Así, la hipergammaglobulinemia es más frecuente en personas que residen en áreas rurales que urbanas y es poco frecuente en descendientes de personas de origen africano nacidas en países desarrollados. Tampoco está suficientemente estudiada la repercusión de este dato analítico, aunque debe señalarse que en personas de raza negra es más frecuente la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y de mielomas<sup>62, 438</sup>. La demostración de bajos niveles de IgM en inmigrantes subsaharianos sanos, comprobada en este trabajo, apoya la interpretación del papel ambiental en la hipergammaglobulinemia G. Por ello, tiene interés señalar que la elevación de IgM en pacientes subsaharianos es un dato inhabitual sugiriendo tres principales posibilidades diagnósticas: una tripanosomosis africana<sup>439</sup>, una esplenomegalia malárica hiperreactiva<sup>440</sup> o una leishmaniosis visceral<sup>435</sup>.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los sujetos estudiados (diferentes países, y diferentes etnias), comparamos las magnitudes que mostraban diferencias entre la población autóctona y el colectivo global de subsaharianos, atendiendo al país de origen. Únicamente se encontraron diferencias significativas en dos variables: la concentración de ácido úrico y la concentración de IgG plasmática. En relación con la concentración de ácido úrico, las diferencias se establecen básicamente con los sujetos del grupo "mixto" (países agrupados por su menor número de casos), que presentan unos niveles normales. El bajo número de casos por país de origen incluido en este grupo nos dificulta una interpretación. En lo que respecta a la concentración de inmunoglobulina G, entre el 25% y el 64% de los sujetos presentaban hipergammaglobulinemia. Los mayores porcentajes corresponden a Nigeria y Sierra Leona, y los menores a Mali. Es posible que estas diferencias significativas se deban a la selección de los sujetos, ya que los inmigrantes procedentes de Mali presentaban eosinofilia en un mayor número (ver más adelante). Por ello, su exclusión pudo seleccionar a aquellos individuos con menor exposición antigénica. De hecho, cuando se compara la concentración sérica de IgG en la serie global, no se detectan diferencias en la concentración sérica de IgG.

En resumen, la inmigración es un fenómeno constante y creciente en nuestro país. Por ello, además de reconocer enfermedades propias de este colectivo, disponer de métodos diagnósticos útiles, así como de fármacos rápidamente accesibles, es preciso conocer de forma adecuada los criterios de “normalidad”. Específicamente, el conocimiento de las peculiaridades analíticas de esta población es obligado para una correcta atención sanitaria. Con ello evitaremos una mala interpretación de los resultados que ocasione una inadecuada atención, tanto por exceso como por defecto.

## 5.2. Prevalencia y características de las infecciones potencialmente transmisibles en población subsahariana recién llegada

El primer aspecto que se debe destacar en este apartado del Proyecto Doctoral es la *dificultad constatada para el estudio de los problemas sanitarios en población inmigrante* y específicamente, en población irregular y de origen subsahariano. Así, los problemas de comunicación (p. ej. uso exclusivo de lenguas autóctonas, dificultad para el uso del inglés o francés...) en ocasiones limitan la recogida de datos, la exactitud de los mismos y la comprensión de aspectos diagnósticos o terapéuticos entre inmigrantes y sanitarios<sup>19,21</sup>.

Por otro lado, la propia situación irregular condiciona estancias breves en diferentes áreas del país (inmigrante “saltamontes”), impidiendo finalizar estudios diagnósticos o pautas de tratamiento prolongadas<sup>21</sup>. En este sentido, como indicábamos previamente, sólo en 45,7% de los inmigrantes se realizó el protocolo de estudio completo. Además, y a modo de ejemplo, sólo la mitad de los pacientes con infección VIH pudieron ser evaluados en una segunda visita. Tampoco pudo completarse el estudio de pacientes en los que se detectó una alteración analítica en la evaluación inicial (p. ej. eosinofilia, microhematuria, patrones serológicos atípicos...).

Finalmente, las diferencias culturales, en algunos casos, dificultaron la obtención de muestras, particularmente sanguíneas y fecales. Por ello, una consecuencia de este estudio fue la puesta a punto de técnicas específicas diagnósticas aplicables a muestras de fácil obtención (p. ej. orina), utilizadas en otros trabajos de nuestro grupo<sup>441</sup>.

Un segundo aspecto a resaltar fue la *detección de un número importante de infecciones importadas, aunque un escaso número de enfermedades clínicamente relevantes*. En este sentido, en lo que respecta a la infección tuberculosa aproximadamente uno de cada cinco inmigrantes presentaba un prueba tuberculínica positiva, aunque no se detectó ningún caso de enfermedad activa. Por otro lado, aproximadamente una décima parte de los inmigrantes subsaharianos presentaban datos serológicos de infección crónica por VHB, aunque ninguno de ellos mostraba datos clínicos de hepatitis crónica y la mayor parte presentaban una hipertransaminasemia leve. En tercer lugar, la prevalencia de infección por VIH en este colectivo es muy superior a la de la población española. Sin embargo, y teniendo en cuenta la limitación muestral, la mayor parte de los sujetos VIH positivos estudiados no referían infecciones oportunistas y presentaban cifras de CD4 superiores a 200 cel/ $\mu$ L. Finalmente, aunque una cuarta parte de los individuos presentaban evidencia directa y un número superior datos indirectos (eosinofilia o microhematuria) de infección parasitaria, en ningún caso existieron manifestaciones clínicas. Por ello la ausencia de clínica en el inmigrante recién llegado no descarta la presencia de infecciones subclínicas y sugiere la utilidad de un cribado de las mismas.

El *estudio pormenorizado de las infecciones* en este colectivo aporta varios datos de interés. Así, en lo que respecta a la *infección tuberculosa*, un 21,9% presentaban un test de Mantoux positivo con radiografía de tórax sin evidencia de lesiones residuales específicas ni datos clínicos sugerentes de enfermedad tuberculosa. La prevalencia de infección tuberculosa encontrada en este Proyecto Doctoral, es inferior a la señalada por otros autores españoles en población mayor de 14 años<sup>20, 109, 117, 119</sup> (valores en torno al 50%), y similares a los referidos en otros estudios<sup>113, 114</sup>. Es posible que la discrepancia observada se deba a dos hechos complementarios: (i) El momento del estudio, ya que las condiciones de vida del inmigrante en el país de acogida pueden promover la reactivación o reinfección y (ii) la diferente prevalencia de infección atendiendo al país concreto de procedencia. En este sentido los datos de este estudio son muy similares a los aportados por Fernández et al.<sup>113</sup>, que también estudiaron inmigrantes subsaharianos recién llegados y observaron diferencias en la prevalencia atendiendo al país de origen.

Una observación no prevista en el diseño del estudio fue la detección de calcificaciones perihiliares en un número notable de sujetos, independientemente de la presencia de un test de Mantoux positivo o negativo. Con el objetivo de conocer el significado de este hallazgo se realizó un estudio complementario<sup>442</sup> que permite sugerir la existencia de infecciones subclínicas por *Histoplasma capsulatum*.

Finalmente, tal y como se indicó en la introducción de este Proyecto Doctoral son precisos más estudios para conocer de forma real qué porcentaje de casos positivos mediante el test de Mantoux en este colectivo es debida realmente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* o se debe a otras posibilidades (vacunación por BCG, infección por micobacterias atípicas).

Un 11,8% de los inmigrantes estudiados presentaban una infección crónica (HBsAg positivo) por VHB, mostrando la mayor parte de casos un patrón serológico típico (HBsAg positivo, anti-HBc positivo y anti-HBs negativo). Sin embargo, se detectaron dos patrones atípicos: un paciente con positividad aislada para HBsAg y cuatro sujetos con coexistencia de HBsAg y anti-HBs. Los resultados repetidamente positivos para HBsAg fueron confirmados mediante una prueba de neutralización.

La detección de reactividad aislada del HbsAg puede responder a diversas situaciones como la detección de una fase aguda precoz. Teniendo en cuenta el patrón epidemiológico habitual de la infección por VHB en subsaharianos, la normalidad de las transaminasas y la ausencia de una carga viral detectable, hace improbable esta interpretación. Tampoco existía una evidencia de inmunosupresión (VIH negativo) ni vacunación reciente, que podrían justificar este patrón. Finalmente la ausencia de carga viral detectable descarta la posibilidad de una inmunotolerancia extrema al VHB<sup>443</sup>. Sin embargo, es probable que la reactividad aislada en este paciente se deba a una infección por VHB-2, donde se ha descrito que los niveles séricos de HbsAg son muy bajos y la reactividad neutralizable (como ocurrió en la muestra a estudio). En este caso las pruebas de detección de genoma fueron negativas, lo que por otra parte, parece ser habitual en este tipo de infección<sup>443</sup>.

En los cuatro casos de coexistencia de HBsAg y anti-HBs, la explicación mas plausible es la selección de mutaciones del gen S en la región del epítipo "a"<sup>444</sup>.

La prevalencia de *infección crónica por VHB* en inmigrantes subsaharianos encontrada en nuestro trabajo es muy similar a otros trabajos realizados en España en población adulta inmigrante subsahariana<sup>20, 119, 223-225</sup>, con escasas diferencias justificables por la nacionalidad concreta dentro del grupo de subsaharianos y por la heterogeneidad del origen en alguno de ellos<sup>223</sup>. El único estudio discrepante<sup>221</sup>, en el que se encuentra una prevalencia en torno al 20%, esta sesgado debido a las características de la población estudiada (consulta monografica de hepatitis).

En este Proyecto Doctoral, se realizó, una subclasificación de las formas crónicas<sup>218</sup> encontrando, con las limitaciones de la ausencia de un seguimiento necesario para una correcta clasificación en casos concretos, que un 62,3% presentaban cifras de transaminasas normales,

empleando los límites habituales del laboratorio. Sin embargo, empleando los valores “normales” de población subsahariana sana (obtenidos en el objetivo previo), hasta un 88,5% de los sujetos con infección crónica por VHB tenían valores normales de transaminasas. Atendiendo al nivel de hipertransaminasemia la mayor parte de los casos (93,4%) correspondían a formas leves (entre una y dos veces los valores normales). Un 83,6% fueron HBeAg negativos, y de ellos, un 7% presentaban niveles de carga viral superiores a  $10^5$  copias/mL. Finalmente, dentro de las infecciones crónicas por VHB un 71,4% presentaban un patrón compatible con una infección crónica inactiva (HBeAg negativo, transaminasas normales y carga viral menor de  $10^5$  copias/mL).

La tasa de coinfecciones del VHB con VHD es del 10%, similar a la indicada en otro estudio de la literatura española<sup>445</sup>. La coinfección VIH-VHB aparecía en el 6,9% y la coinfección con el VHC en el 2,8% de los casos. No existen datos comparables en la literatura española acerca de ambas coinfecciones en inmigrantes subsaharianos.

Un hallazgo especialmente importante de este Proyecto Doctoral ha sido la detección de un elevado número de infecciones por genotipo E del VHB (21/28). Este dato también ha sido observado recientemente, encontrando 10 genotipos E en 43 inmigrantes HBsAg positivos, todos ellos en sujetos de África subsahariana<sup>446</sup>. Las implicaciones del predominio del genotipo E en la infección crónica por VHB son desconocidas en el momento actual. Así, aunque realizamos una comparación entre los dos genotipos más frecuentes (A y E), no observamos diferencias clínico-biológicas estadísticamente significativas entre ellos, tal vez debidas al limitado número de casos.

En la serie estudiada, un 34,6% de sujetos no presentaba ningún marcador serológico (HBsAg y anti-HBc) indicativo de contacto previo con el VHB, presentando el resto positividad para anti-HBc. En 431 individuos HBsAg negativos, se dispuso simultáneamente de resultados de anti-HBc y anti-HBs. De ellos, un 34% presentaban un patrón de anti-HBc aislado. Teniendo en cuenta que en aquellas personas con negatividad para HBsAg y anti-HBc no es preciso evaluar anti-HBs, el tanto por ciento global de anti-HBc aislado está sobreestimado. Tras corregir este sesgo (evaluando todos los anti-HBc negativos en presencia o no de anti-HBs), el porcentaje de anti-HBc aislado es del 30,5% (150/491). En cualquier caso, este porcentaje es muy superior al detectado en población autóctona<sup>211</sup>, que se cifra aproximadamente en el 5%. Con el objetivo de conocer el significado de este patrón serológico atípico en población inmigrante subsahariana se realizaron, cuando fue posible, varios estudios complementarios. Así, la mitad de ellos presentaban anti-HBe positivo, lo que indicaba una infección pasada con descenso de títulos del anti-HBs, e indirectamente sugería que no se

trataba de un error técnico. Por otro lado, sólo podía justificarse la existencia de este patrón por la coinfección con VHC, VHD y/o VIH en 9 individuos. En tercer lugar, en sujetos con anti-HBc aislado y anti-HBe negativo se realizó al azar un estudio de IgM del anti-HBc para descartar una “fase ventana” de una infección aguda, y la medida de la carga viral para descartar una infección oculta por VHB. En ningún caso se comprobaron estas posibilidades, lo que sugiere de forma global que el patrón anti-HBc aislado en población inmigrante traduce una infección remota por el VHB. Es interesante señalar, que esta interpretación del patrón mencionado también se ha postulado en otros ámbitos, como personas autóctonas mayores de 65 años<sup>211</sup>.

En lo que respecta a la *infección por VHC*, llama la atención en nuestra serie el bajo número de casos encontrados, con cifras inferiores incluso a las de la población autóctona en algunas regiones (p. e.j Cataluña o Madrid)<sup>257</sup>. Además, la prevalencia observada es inferior a la de otras series españolas<sup>20, 119</sup> (LV y LAG) que incluían inmigrantes de Guinea Ecuatorial y superior a la indicada en otro estudio que incluía inmigrantes de similar procedencia<sup>220</sup>. La asociación de la infección por VHC con factores de riesgo muy concretos justifica estas diferencias. Con las limitaciones del bajo número de casos detectados, llama la atención que en los cuatro casos en los que se pudo estudiar ARN viral, sólo en uno de ellos fue detectable. Finalmente, existía una asociación estadísticamente significativa con la infección por VIH, lo que sugiere vías comunes de transmisión de ambos virus en esta población.

La *infección por VIH* en este colectivo era claramente superior a la de la población autóctona de edad y sexo comparable. Los datos aportados en la literatura española son ligeramente superiores a los de nuestro trabajo<sup>20, 119, 220, 223, 322</sup>, con una prevalencia que oscila entre el 3,3%<sup>20</sup> y el 8,4%<sup>322</sup>. El estadiaje de estos pacientes sólo pudo realizarse en la mitad de los casos. Finalmente es preciso destacar que a diferencia de otras infecciones valoradas en este Proyecto Doctoral, existía una correlación positiva entre la infección por VIH y la edad, lo que sugiere una exposición continuada al factor de riesgo (relaciones sexuales).

En el subestudio realizado para evaluar *la prevalencia de HTLV I-II en población inmigrante subsahariana asintomática*, se detectó un caso (1%) de infección por HTLV-I en un inmigrante VIH negativo. Esta prevalencia es superior a la encontrada en estudios en población inmigrante realizados tanto en España<sup>329, 446, 447</sup>, como en otros países<sup>448, 449</sup>, y muy superior a la prevalencia en población española<sup>450</sup>. Teniendo en cuenta estos resultados y las consecuencias que se pueden derivar de la recepción de un órgano de un donante HTLV-I positivo<sup>451</sup>, creemos en consonancia con otros autores, que el cribado de esta infección es mandatorio en donantes oriundos del Africa subsahariana<sup>452</sup>. En el mismo sentido también es

factible el cribado en donantes de sangre y embarazadas, teniendo en cuenta en este último colectivo, el riesgo de transmisión a través de la lactancia materna<sup>446</sup>. Por otro lado, la falta de un tratamiento efectivo en pacientes asintomáticos y la ausencia de desarrollo de enfermedad en la gran mayoría de los infectados (95%), hace en nuestra opinión, que en este momento no se justifique su cribado rutinario en población inmigrante subsahariana asintomática.

Los resultados de la prevalencia de *infección por Treponema pallidum* indican una baja tasa de lúes, que correspondería, por los datos clínicos, a formas latentes. Un dato adicional es la escasa prevalencia de treponematosis no venéreas presente en la población.

En lo que respecta a las *parasitosis* detectables mediante estudio coproparasitario, un 24% presentaba al menos una de ellas, siendo las más frecuentes geohelminiosis y algunas protozoosis (microsporidiosis y giardiosis). En todos los casos la parasitación era asintomática desde un punto de vista clínico. Además, existían datos indirectos acerca de la posibilidad de otras parasitosis no detectables con la metodología empleada. Así, un 28% de los inmigrantes subsaharianos presentaban eosinofilia y un 18% microhematuria, por lo que es posible que algunas hemoparasitosis (filariosis) o infecciones por *Schistosoma haematobium* no fueron detectadas. Es difícil comparar nuestro trabajo con otras series, ya que (i) incluyen inmigrantes de otra procedencia geográfica, (ii) se limitan al estudio de un único tipo de parásitos o (iii) consideran como parasitosis la presencia de microorganismos no patógenos. En el único estudio comparable<sup>119</sup> los resultados son similares.

Aunque es habitual considerar al inmigrante subsahariano como una población homogénea, un objetivo adicional de este Proyecto Doctoral fue estudiar la ***asociación entre prevalencia de diferentes infecciones y el país de origen***. Los resultados inicialmente sugeridos en el análisis bivariante y confirmados posteriormente por análisis multivariante mostraron, en determinadas infecciones, varias asociaciones. Así, la infección tuberculosa era más frecuente en los originarios de Camerún, mientras que aquellos procedentes de Sierra Leona presentaban una menor prevalencia. Con respecto al VHB, la infección era menos frecuente en los nativos de Nigeria y más frecuente en los procedentes de Mali. Finalmente, Camerún fué el país que se asoció con una mayor prevalencia de infección por VIH. En la revisión de la literatura no hemos encontrado ningún estudio en el que se haya evaluado de forma específica este aspecto.

## 6. Conclusiones

- 1.- Los límites de normalidad de varias magnitudes analíticas habituales en población subsahariana sana difieren de los de la población autóctona de Gran Canaria.
- 2.- En población inmigrante subsahariana recién llegada y con excepción de la infección por VHC, la prevalencia de infecciones importadas es superior a la de la población autóctona.
- 3.- La práctica totalidad de infecciones importadas en este colectivo son asintomáticas.
- 4.- Existen diferencias en lo que respecta a la prevalencia de diferentes infecciones atendiendo al país de origen del inmigrante.

## 7. Bibliografía

1. Anuario estadístico de extranjería 2003. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones; 2004.
2. Anuario estadístico de inmigración. 2004. Madrid: Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2005.
3. Extranjeros con tarjeta o autorización de residencia en vigor a 30 de junio de 2006. Madrid: Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2006.
4. INE. La población extranjera en España. In: Indicadores sociales de España 2003. Madrid; 2003.
5. INE. Indicadores sociales de España 2003. Notas de prensa del Instituto Nacional de Estadística. 12 de Agosto 2003.
6. Torres AM, Sanz B. Health care provision for illegal immigrants: should public health be concerned? *J Epidemiol Community Health* 2000;54(6):478-9.
7. Balance de la Secretaría de Estado de Inmigración y Emigración de las embarcaciones interceptadas en 2005. Las llegadas en pateras a las costas españolas desciende un 25 %. In: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2006 (Accesible en: [http://extranjeros.mtas.es/es/general/DatosEstadisticos\\_index.html](http://extranjeros.mtas.es/es/general/DatosEstadisticos_index.html) ).
8. EFE. 24.467 inmigrantes han llegado a Canarias en lo que va de año de forma irregular. *Canarias 7* 12 de Septiembre de 2006.
9. INE. Avance del Padrón Municipal a 1 de enero de 2006. Datos provisionales. Notas de Prensa del Instituto Nacional de Estadística. 25 de Julio de 2006. 2006.
10. INE. Padrón Municipal 2005. 2006 (Accesible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)).
11. Domínguez Mujica J, Díaz Hernández R, Parreño Castellano J. Inmigración extranjera e integración. *La inmigración irregular en Canarias (1999-2000)*. Las Palmas de Gran Canaria: Gobierno de Canarias. Consejería de Empleo y Asuntos Sociales.; 2001.
12. Colasanti R, Geraci S, Pittau. *Inmigrati e salute: paure, miti e verità*. Roma: Lavoro Iscos; 1991.
13. Vall Combelles O, García-Algar O. Inmigración y salud. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):1-2.

14. Benítez Robredo T, Llerena Achutegui P, López Giménez R, Brugera Moreno C, Lasheras Lozano L. Determinantes socioeconómicos en un colectivo de familias inmigrantes. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):9-15.
15. Ramos M, García R, Prieto M, March J. Problemas y propuestas de mejora en la atención sanitaria a los inmigrantes económicos. *Gac Sanit* 2001;15(4):320-326.
16. Gámez Gámez E, Galindo Pelayo JP, Cañada Millán JL, Coll Verd J, Díaz Olalla M, Hernández González E, et al. La atención al inmigrante: del aluvión a la solución razonable.: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.; 2002.
17. Rodríguez A, González E, Herrero M. Motivos de consulta urgente de inmigrantes africanos magrebíes en un centro de atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1999;113(14):556-7.
18. Roca Saumell C, Balanzo Fernández X, Fernández Roure JL, Pujol Ribera E, Corachán Cuyás M. Caracterización demográfica, motivos de consulta y morbilidad prevalente en la comunidad de inmigrantes africanos de la comarca del Maresme. *Med Clin (Barc)* 1999;112(6):215-7.
19. de la Morena Fernández J, Valero Garcés C. Comunicación médica con la población inmigrante sin fluidez en la lengua de contacto. *Rev Clin Esp* 2005;205(6):287-9.
20. Lagares Serrano D, Mora Arias JI. Morbilidad en inmigrantes subsaharianos en un área urbana. *Med Clin (Barc)* 2004;122(11):437-8.
21. Martín Laso M. El paciente inmigrante en atención primaria. ¿Estamos preparados? *Aten Primaria* 2001;28(2):89-90.
22. Jansa JM, García de Olalla P. Salud e inmigración: nuevas realidades y nuevos retos. *Gac Sanit* 2004;18 Suppl 1:207-13.
23. Balanzó. Enfermedades importadas y medicina de la inmigración. *Aten Primaria* 1991;8(7):527-528.
24. Esteban y Pena MM. Motivos de consulta y características demográficas de una comunidad de inmigrantes "sin papeles" en el distrito de Usera-Villaverde (Madrid). *Aten Primaria* 2001;27(1):25-8.
25. Jansa JM, Villalbi JR. La salud de los inmigrantes y la atención primaria. *Aten Primaria* 1995;15(5):320-7.
26. Pérez Cuadrado S, Muñoz Avalos N, Robledo Sánchez A, Sánchez Fernández Y, Pallas Alonso CR, de la Cruz Bertolo J. Características de las mujeres inmigrantes y de sus hijos recién nacidos. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):3-8.

27. Jauma Pou RM, Vinamata B. Morbilidad atendida de la población inmigrante africana en un centro de salud. *Aten Primaria* 1994;13(6):283-9.
28. Muñoz E, Nebot M, Minguell D, Rovira G. Cobertura vacunal en población inmigrada en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):759.
29. Navarro JA, Bernal PJ. Inmigración y enfermedades inmunoprevenibles. *Vacunas* 2001;2(3):110-117.
30. Olivan Gonzalvo G. Menores extranjeros en el sistema de protección de la Comunidad de Aragón (España). *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):35-41.
31. Rodríguez A, González E, Herrero M. Motivos de consulta urgente de inmigrantes africanos magrebíes en un centro de atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1999;113(14):556-7.
32. Madueño Pulido A, Godoy Sánchez F, Rodríguez Miranda M, Robles A, Vargas Ortega D, Parrilla Ruíz F. Urgencias e Inmigración: necesidades de adaptación. Actualización. *Revista de la SEMG* 2003;56:467-474.
33. Costas S, Rodríguez Benítez T, Perera C, Colominas R, Millán J, Santana M, et al. Características de la atención a inmigrantes en un Servicio de Urgencias Hospitalario. *Enf Emerg* 2006;8(2):52.
34. Junyent M, Núñez S, Miró O. Urgencias médicas del inmigrante adulto. *An Sist Sanit Navar* 2006;29 Suppl 1:27-34.
35. Salazar A, Navarro-Calderón E, Abad I, Alberola V, Almela F, Borrás R, et al. Diagnósticos al alta hospitalaria de las personas inmigrantes en la ciudad de Valencia (2001-2002). *Rev Esp Salud Publica* 2003;77(6):713-23.
36. Cots F, Castells X, Olle C, Manzanera R, Varela J, Vall O. Perfil de la casuística hospitalaria de la población inmigrante en Barcelona. *Gac Sanit* 2002;16(5):376-84.
37. Roca Saumell C, Balanzó Fernández X, Fernández Roure JL, Pujol Ribera E, Corachán Cuyás M. Caracterización demográfica, motivos de consulta y morbilidad prevalente en la comunidad de inmigrantes africanos de la comarca del Maresme. *Med Clin (Barc)* 1999;112(6):215-7.
38. Diallo D, Tchernia G. Sickle cell disease in Africa. *Curr Opin Hematol* 2002;9(2):111-6.
39. Vázquez Villegas J, Galindo Pelayo JP, Luján Jiménez R, Gámez Gámez E, Ramos Muñoz JA, Lorente Serna J, et al. Atención inicial al paciente inmigrante en atención primaria. *Medicina de Familia (And)* 2000;1(2):162-168.

40. Aparicio P, Rodríguez E, Garate T, Molina R, Soto A, Alvar J. **Terapéutica antiparasitaria.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(10):579-92; quiz 593-4, 604.
41. Agyemang C, Bhopal R. **Is the blood pressure of people from African origin adults in the UK higher or lower than that in European origin white people? A review of cross-sectional data.** *J Hum Hypertens* 2003;17(8):523-34.
42. Brewster LM, Clark JF, van Montfrans GA. **Is greater tissue activity of creatine kinase the genetic factor increasing hypertension risk in black people of sub-Saharan African descent?** *J Hypertens* 2000;18(11):1537-44.
43. Cook JC, Wong E, Haywood LJ. **Creatine kinase: race-gender differences in patients hospitalized for suspected myocardial infarction.** *J Natl Med Assoc* 1990;82(4):249-54.
44. Worrall JG, Phongsathorn V, Hooper RJ, Paice EW. **Racial variation in serum creatine kinase unrelated to lean body mass.** *Br J Rheumatol* 1990;29(5):371-3.
45. Wong ET, Cobb C, Umehara MK, Wolff GA, Haywood LJ, Greenberg T, et al. **Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population.** *Am J Clin Pathol* 1983;79(5):582-6.
46. Olivan Gonzalvo G. **Menores extranjeros en el sistema de protección de la comunidad de Aragón (España).** *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):35-41.
47. Olivan Gonzalvo G. **Evaluación del estado de salud y nutrición de los adolescentes inmigrantes ilegales de origen magrebí.** *An Esp Pediatr* 2000;53(1):17-20.
48. Olivan Gonzalvo G. **Diferencias en el estado de nutrición y salud entre adolescentes inmigrantes ilegales de Marruecos y Argelia.** *Med Clin (Barc)* 2004;122(10):372-4.
49. Paricio Talayero JM, Santos Serrano L, Fernández Feijoo A, Ferriol Camacho M, Rodríguez Serrano F, Brañas Fernández P. **Examen de salud de niños de la República Árabe Saharaui Democrática de vacaciones en España.** *An Esp Pediatr* 1998;49(1):33-39.
50. Montoya Saez PP, Torres Cantero AM, Torija Isasa ME. **La alimentación de los inmigrantes marroquíes de la Comunidad de Madrid: factores que influyen en la selección de los alimentos.** *Aten Primaria* 2001;27(4):264-70.
51. Aparicio Aparicio MD, Muñoz Galán MD, Alarcón Díaz I, Ortega Domínguez JA. **Inmigración, nuevas enfermedades: tetania hipocalcémica nutricional.** *Aten Primaria* 2002;30(10):662.
52. Stauffer WM, Kamat D, Walker PF. **Screening of international immigrants, refugees, and adoptees.** *Prim Care* 2002;29(4):879-905.

53. Sanz B, Torres AM, Schumacher R. Características sociodemográficas y utilización de servicios sanitarios por la población inmigrante residente en un área de la Comunidad de Madrid. *Aten Primaria* 2000;26(5):314-8.
54. Salazar A, Navarro-Calderón E, Abad I, Alberola V, Almela F, Borrás R, et al. Diagnósticos al alta hospitalaria de las personas inmigrantes en la ciudad de Valencia (2001-2002). *Rev Esp Salud Pública* 2003;77(6):713-23.
55. Siniestralidad Laboral. Periodo julio 2005-junio 2006: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2006.
56. Brawley OW. Population categorization and cancer statistics. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(1):11-9.
57. Ademuyiwa FO, Olopade OI. Racial differences in genetic factors associated with breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(1):47-53.
58. Gadgeel SM, Kalemkerian GP. Racial differences in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(1):39-46.
59. Reddy S, Shapiro M, Morton R, Jr., Brawley OW. Prostate cancer in black and white Americans. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(1):83-6.
60. Gaston KE, Kim D, Singh S, Ford OH, 3rd, Mohler JL. Racial differences in androgen receptor protein expression in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;170(3):990-3.
61. Hung HC, Huang MC, Lee JM, Wu DC, Hsu HK, Wu MT. Association between diet and esophageal cancer in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(6):632-7.
62. Benjamín M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(1):87-93.
63. Haworth EA, Soni Raleigh V, Balarajan R. Cirrhosis and primary liver cancer amongst first generation migrants in England and Wales. *Ethn Health* 1999;4(1-2):93-9.
64. Seeff LB, Hoofnagle JH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene* 2006;25(27):3771-7.
65. García-Campayo J, Sanz Carrillo C. Salud mental en inmigrantes: el nuevo desafío. *Med Clin (Barc)* 2002;118(5):187-91.
66. Pertíñez Mena J, Viladas Jene L, Clusa Gironella T, Menacho Pascual I, Nadal Gurpegui S, Muns Sole M. Estudio descriptivo de trastornos mentales en minorías étnicas residentes en un área urbana de Barcelona. *Aten Primaria* 2002;29(1):6-13.
67. Castillo R, Waitzkin H, Ramírez Y, Escobar JI. Somatization in primary care, with a focus on immigrants and refugees. *Arch Fam Med* 1995;4(7):637-46.

68. **Martínez-Salio A, Oliet C, Porta-Etessam J, Bermejo-Pareja F. Análisis de la demanda asistencial de la población inmigrante en una consulta de Neurología extrahospitalaria. Neurología 2003;18(8):425-30.**
69. **Sabbioni ME, Eugster S. Interactions of a history of migration with the course of pain disorder. J Psychosom Res 2001;50(5):267-9.**
70. **Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003;362(9387):887-99.**
71. **Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, García I, Cabrera P, et al. Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(7):1165-70.**
72. **Pérez-Arellano JL, Alcazar-Montero MC, Jiménez-López A. Alveolar macrophage: origin, kinetics and relationship with cells of the alveolo-interstitial region. Allergol Immunopathol (Madr) 1990;18(3):175-83.**
73. **Pérez Arellano J, Losa García J, García Martín M. Organización funcional del macrófago alveolar. Arch Bronconeumol 1990;26:305-316.**
74. **OMS, editor. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. Geneva; 2004.**
75. **OMS. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2003.316 Reprint; 2003.**
76. **CDC. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. MMWR 1989:1-25.**
77. **Reichman LB. Changes in the transmission of tuberculosis in New York. N Engl J Med 2002;347(18):1453-5; author reply 1453-5.**
78. **Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. Eur Respir J 2002;19(4):765-75.**
79. **Caminero JA. Inmigración y tuberculosis a escala mundial. Enf Emerg 2001;3(3):121-122.**
80. **Ruíz Manzano J. Tuberculosis e inmigración. Med Clin (Barc) 2000;114(7):257-8.**

81. Wolleswinkel-van BJ, Nagelkerke NJ, Broekmans JF, Borgdorff MW. The impact of immigration on the elimination of tuberculosis in The Netherlands: a model based approach. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):130-6.
82. Alcaide Megías J, Altet Gómez MN, Canela-Soler J, Pina Gutiérrez JM, Mila Auge C, de Souza Galvao ML, et al. Estudio de la infección tuberculosa en adultos. *Rev Clin Esp* 2003;203(7):321-8.
83. Grupo de trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2000;114(14):530-7.
84. Castilla J, Sobrino P, Barrasa A. La tuberculosis en personas infectadas por el VIH en España. *Enf Emerg* 2002;4(4):207-209.
85. Caminero Luna JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Alonso JL, Daryanany RD, Carrillo T, et al. Epidemiología de la enfermedad tuberculosa en la isla de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)* 1991;97:8-13.
86. Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Pavón JM, Esparza R, Cabrera P. The epidemiology of tuberculosis in Gran Canaria, Canary Islands, 1988-92: effectiveness of control measures. *Tuber Lung Dis* 1995;76(5):387-93.
87. Caminero Luna JA, Rodríguez de Castro F, Cuyás Domínguez J, Cabrera Navarro P. La inmigración en Canarias y su posible influencia sobre la frecuencia de tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2001;116(14):556-7.
88. Valles X, Sánchez F, Panella H, García De Olalla P, Jansa JM, Cayla JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002;118(10):376-8.
89. Grupo de trabajo de los talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)* 2003;121(14):549-57.
90. Orcau A. Casos importados y control en Barcelona. *Enf Emerg* 2004;6(4):246-248.
91. Ordobás M, Cañellas S. Tuberculosis en personas de origen extranjero en la Comunidad de Madrid. *Enf Emerg* 2004;6(4):245-246.
92. Boldu J, Cascante JA, Pascal I, Abú-Shams K, Urtiaga M, Hueto J. Impacto de la inmigración en la tasa de incidencia de tuberculosis en Navarra en los últimos 9 años. *Arch Bronconeumol* 2003;39(Supl 2):158.

93. Cerezo J, Mahillo B, Pereira M, García J, Guillén J, Picó M. Epidemiología de la tuberculosis en Andalucía. Años 1997-2000. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;20(supl 1):191.
94. Ciruelos E, López de Santamaría E, Baranda F, Atxotegui V, Urra E, López L, et al. Evolución epidemiológica de la tuberculosis en un área sanitaria. *Arch Bronconeumol* 2003;39(supl 2):133.
95. García Pérez F, Almonacid C, Sanz J, Ordobas M, Ancochea J. Tuberculosis en el área sanitaria 2 de Madrid en el periodo 1994-2000: Evolución de la incidencia y de los factores de riesgo asociados. *Arch Bronconeumol* 2003;39(supl 2):141.
96. Martín V, Alonso M, Ramos J, Otero A, Cortizo J, Travieso S. Incidencia de la tuberculosis respiratoria en la provincia de León según el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria 1992-1999. *Rev Esp Salud Pública* 2002;76(239-248).
97. Díez F, Rogado MC, Álvarez R, Delgado M, Hidalgo MA, Salas J. Tuberculosis e inmigración en el poniente almeriense. Impacto en la incidencia y efectividad del tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20((supl 1)):191.
98. Iglesias Gozalo MJ, Rabanaque Hernández MJ, Gómez López LI. La tuberculosis en la provincia de Zaragoza. Estimación mediante el método captura-recaptura. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):249-54.
99. Rodríguez Valín E. Situación actual de la tuberculosis en España: incidencia y mortalidad desde 1995. Características de los casos de tuberculosis y meningitis tuberculosa declarados en 2000. *SEMERGEN* 2002;28(7):395-400.
100. Chirveches Pérez E, Peleato Catalán MD, Cabello Díaz MS, Torne Cachot J. Enfermedad tuberculosa en inmigrantes de la comarca del Garraf. *Aten Primaria* 2001;28(7):508-9.
101. Navarro P, Cañas F, Cabrera J, Angel-Moreno A, Martín-Sánchez AM, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis en inmigrantes en el Área Sur de Gran Canaria: un perfil diferente. In: 4º Congreso SEMTSI. Valencia, 18-22 de Julio; 2004. p. 176.
102. Bernabeu Mora R, Martínez Garcerán J, Carratalá Torregrosa J, Ibáñez Cuerda M, Gonzalo Jiménez N, García Pachón E, et al. Impacto de la inmigración sobre la tuberculosis en la comarca alicantina del Bajo Segura. *Arch Bronconeumol* 2003;39(supl 2):158.

103. Chemtob D, Leventhal A, Weiler-Ravell D. Screening and management of tuberculosis in immigrants: the challenge beyond professional competence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(10):959-66.
104. Chin DP, DeRiemer K, Small PM, de León AP, Steinhart R, Schechter GF, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S. -born and foreign-born persons. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1797-803.
105. Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Mannsaaker T, Caugant DA. Deciphering an Outbreak of Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):67-72.
106. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341(20):1491-5.
107. García de Olalla P, Cayla JA, Mila C, Jansa JM, Badosa I, Ferrer A, et al. Tuberculosis screening among immigrants holding a hunger strike in churches. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12 Suppl 3):S412-6.
108. Jansa JM. Inmigración extranjera en el estado español. Consideraciones desde la salud pública. *Rev Esp Salud Pública* 1998;72(3).
109. Durán E, Cabezos J, Ros M, Terre M, Zarzuela F, Bada JL. Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1996;106(14):525-8.
110. García Vidal J, López del Vallado JM, García de Olalla Rizo P, Barnes Vayes I, Cayla Buqueras JA. Enfermedades infecciosas y características sociodemográficas de los inmigrantes extranjeros del centro penitenciario de hombres de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 1998;72(3):197-208.
111. Rivas Clemente FP, Nacher Conches M, Corrillero Martín J, García-Herreros Madueno MT. Prevalencia de infección tuberculosa entre los inmigrantes magrebíes. *Med Clin (Barc)* 2000;114(7):245-9.
112. Lacalle Rodríguez-Labajo M, Gil Juberias G, Sagardui Villamor JK, González López E, Martínez Ruíz R, Orden Martínez B. Resultados de la aplicación de un examen de salud en población inmigrante. *Aten Primaria* 2000;25(9):634-8.
113. Fernández Sanfrancisco MT, Díaz Portillo J, Sánchez Romero JM, Pérez Fernández A, Vadillo Andrade J. Prevalencia de infección tuberculosa en la población de inmigrantes en Ceuta, España. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75(6):551-8.

114. Salinas Solano C, Altube Urrengoetxea L, España Yandiola PP, Capelastegui Saiz A, Quintana López JM. Tuberculosis en la población inmigrante de Bilbao. *Arch Bronconeumol* 2002;38(11):506-10.
115. Huerga H. Infección tuberculosa en inmigrantes procedentes de América Latina. *Med Clin (Barc)* 2002;119(3):117.
116. Huerga H, López-Vélez R. Infectious diseases in sub-Saharan African immigrant children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):830-4.
117. Alcaide Megías J, Altet Gómez MN, de Souza Galvao ML, Jiménez Fuentes MA, Mila Auge C, Solsona Peiró J. Búsqueda activa de tuberculosis en inmigrantes de Barcelona. *Arch Bronconeumol* 2004;40(10):453-8.
118. Ramos JM, Pastor C, Masiá Mf M, Cascales E, Royo G, Gutiérrez-Rodero F. Examen de salud en la población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(10):540-542.
119. López-Vélez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(1):115-21.
120. Masvidal Aliberch RM, Gil BM, Vall Mayans M, Zabaleta del Olmo E, Carnero Olmedo E, Rodríguez de la Rubia Rodríguez-Manzaneque C. Estudio de la infección tuberculosa en una zona de gran incidencia de tuberculosis y con un elevado porcentaje de inmigrantes. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):22-7.
121. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002;346(19):1453-8.
122. Diel R, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):2952-60.
123. Palomo Pinto M, Rodríguez Martín-Millares C, Ayerbe Mateo-Sagasta T. Un estudio de contactos de tuberculosis en inmigrantes marroquíes. *Rev Esp Salud Pública* 1996;70(3):345-9.
124. García de Viedma D, Chaves F, Iñigo J. TB en inmigrantes: ¿es importada? *Enf Emerg* 2004;6(4):248-249.
125. Pena MJ, Caminero JA, Campos-Herrero MI, Rodríguez-Gallego JC, García-Laorden MI, Cabrera P, et al. Epidemiology of tuberculosis on Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax* 2003;58(7):618-22.

126. **Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. J Clin Microbiol 2001;39(6):2213-8.**
127. **Bwire R, Nagelkerke N, Keizer ST, Annee-van Bavel J, Sijbrant J, van Burg JL, et al. Tuberculosis screening among immigrants in The Netherlands: what is its contribution to public health? Neth J Med 2000;56(2):63-71.**
128. **Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, de Haas PE, van Soolingen D. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* depending on the age and sex of source cases. Am J Epidemiol 2001;154(10):934-43.**
129. **Bonvin L, Zellweger JP. Mass miniature X-ray screening for tuberculosis among immigrants entering Switzerland. Tuber Lung Dis 1992;73(6):322-5.**
130. **Vázquez Torres MC, Otero Puime A. Tuberculosis en inmigrantes: intervalo desde la llegada a España hasta el diagnóstico de la infección. Med Clin (Barc) 2004;122(20):796.**
131. **Diz S, Uriarte M, Sánchez P, Navas E, Gómez-Manpaso E, Moreno L, et al. Epidemiología y clínica de la tuberculosis en inmigrantes. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20((Supl 1)):192.**
132. **Martínez Lacasa J. Características diferenciales de la tuberculosis en inmigrantes. Visión de un hospital. Enf Emerg 2002;4(4):193-194.**
133. **Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla S, Padilla I, Cerdán L, et al. Evolución de la tuberculosis con confirmación microbiológica en población inmigrante (1999-2003). In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.**
134. **Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clinicoepidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22(6):315-8.**
135. **Diz S, López-Vélez R, Gómez E, Gómez Manpaso E, Moreno L, Fortún J, et al. Impacto de la inmigración en la epidemiología y clínica de la tuberculosis en un hospital terciario de Madrid. Enf Infecc Microbiol Clin 2004;22(Supl 1):26.**
136. **Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. Emerg Infect Dis 2004;10(4):736-9.**
137. **Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, Onorato IM, Castro KG. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. Jama 1997;278(4):304-7.**

138. Huerga H, López-Vélez R, Navas E, Gómez-Mampaso E. Clinicoepidemiological features of immigrants with tuberculosis living in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(3):236-7.
139. Sanz Gallardo MI, Jaén F, Palenque E. Enfermedad tuberculosa en población inmigrante en un hospital general de la comunidad de Madrid. In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.
140. Robles P, Rivas P, Goyenechea A, Górgolas M, Esteban J, Fernández-Guerrero ML. Epidemiología y espectro clínico de la tuberculosis en Madrid: Impacto del SIDA y la Inmigración. In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.
141. Migliori GB, Fattorini L, Vaccarino P, Besozzi G, Saltini C, Orefici G, et al. Prevalence of resistance to anti-tuberculosis drugs: results of the 1998/99 national survey in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(1):32-8.
142. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344(17):1294-303.
143. Ramos J, Masiá M, Rodríguez J, Padilla S, Cerdán L, Padilla I, et al. Evolución de la tuberculosis con confirmación microbiológica en población inmigrante. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2004;22(Supl 1):25.
144. Esteban J, Granizo JJ, Álvarez-Castillo MC, Soriano F. Drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* strains in immigrants: is there a real threat everywhere? *Clin Microbiol Infect* 2004;10(4):335-6.
145. Caminero Luna JA. Comentarios a la reciente normativa de tratamiento de la tuberculosis de la ATS/CDC/IDS. *Arch Bronconeumol* 2003;39(9):379-81.
146. Maldonado Díaz de Losada J. Características diferenciales de la TBC en inmigrantes. Visión de un centro de tratamiento directamente observado. *Enf Emerg* 2002;4(4):194-196.
147. Anibarro L, Lires JA, Iglesias F, Vilarino C, Baloria A, de Lis JM, et al. Factores sociales de riesgo para la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes con tuberculosis en Pontevedra. *Gac Sanit* 2004;18(1):38-44.
148. Cayla JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tanguis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):458-64.

149. Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):419-25.
150. Verver S, van Soolingen D, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121-9.
151. Menzies D. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? *CMAJ* 2003;169(10):1035-6.
152. Coker RJ, Bell A, Pitman R, Hayward A, Watson J. Screening programmes for tuberculosis in new entrants across Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):1022-6.
153. Binkin NJ, Zuber PL, Wells CD, Tipple MA, Castro KG. Overseas screening for tuberculosis in immigrants and refugees to the United States: current status. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1226-32.
154. Coker R, van Weezenbeek KL. Mandatory screening and treatment of immigrants for latent tuberculosis in the USA: just restraint? *Lancet Infect Dis* 2001;1(4):270-6.
155. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med* 2002;347(23):1850-9.
156. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):780-9.
157. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, Menzies D. Comparison of cost-effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2079-86.
158. Toyota M, Morioka S. A case of isoniazid-resistant tuberculosis diagnosed during chemoprophylaxis with isoniazid. *Kekkaku* 2001;76(10):663-6.
159. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-76.
160. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002;34(3):365-70.
161. Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060-7.

162. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847-50.
163. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):670-6.
164. Fairshter RD, Randazzo GP, Garlin J, Wilson AF. Failure of isoniazid prophylaxis after exposure to isoniazid-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975;112(1):37-42.
165. Martínez Sanchís A, Calpe Calpe JL, Llavador Ros G, Ena Muñoz J, Calpe Armero A. Prevención primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniácida: eficacia de un programa de control, 1997-2002. *Arch Bronconeumol* 2005;41(1):27-33.
166. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sánchez F, Jiménez-Fuentes A, De Souza ML, García JF, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(3):276-81.
167. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *Jama* 2000;283(11):1445-50.
168. Center for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(31):735-9.
169. Blum RN, Polish LB, Tapy JM, Catlin BJ, Cohn DL. Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status. *Chest* 1993;103(6):1670-4.
170. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):443-7.
171. Tost J, Martínez Lacasa J, Cayla Buqueras JA, Alcaide J, Sánchez F, Martínez JA. Isoniazida frente a rifampicina-pirazinamida en contactos VIH de tuberculosis

- pulmonar bacilífera. **Análisis preliminar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(supl 1):222-223.**
172. Saravanja M, Terre M, Ros M, Bada JL. **Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1999;112(9):359.**
173. Matteelli A, Casalini C, Raviglione MC, El-Hamad I, Scolari C, Bombana E, et al. **Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1653-5.**
174. Lee WM. **Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-45.**
175. OMS. **Hepatitis B. Fact Sheet VHO/204. (Accesible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>).**
176. Andre F. **Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000;18 Suppl 1:S20-2.**
177. Echevarría JM, Avellón A. **Hepatitis B virus genetic diversity. *J Med Virol* 2006;78 Suppl 1:S36-42.**
178. Rehmann B, Nascimbeni M. **Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5(3):215-29.**
179. Grob PJ. **Hepatitis B: virus, pathogenesis and treatment. *Vaccine* 1998;16 Suppl:S11-6.**
180. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. **HBV virological assessment. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S71-6.**
181. Chan HL, Hussain M, Lok AS. **Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology* 1999;29(3):976-84.**
182. Schaefer S. **Hepatitis B virus: significance of genotypes. *J Viral Hepat* 2005;12(2):111-24.**
183. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. **Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40(4):1207-9.**
184. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. **Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 8):2059-73.**
185. Echevarría-Mayo JM. **Etiología y patogenia de las hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(1):45-56.**

186. **Sánchez Borge B, Garcinuño S, Mantecón MA, Fernández JM, Fernández Salazar L, Arranz MT, et al. Genotipos de VHB en Castilla y León. In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.**
187. **Martín S, Mané N, Portero F, Parra A, Lobera J, Marco T, et al. Genotipos del virus B en el área de la comunidad de Madrid. In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.**
188. **Suárez A, Sánchez C, Vázquez E, Picazo JJ. Virus de la hepatitis B: Prevalencia de genotipos en hepatitis crónica. In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.**
189. **Echevarría JM, León P. Hepatitis B virus genotypes identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):452-4.**
190. **Pena-López MJ, Suárez-Bordón P, García-Bardeci D, Rodríguez-San Román JL, Pérez-González MC, Lafarga-Capuz B. Genotipos del virus de la hepatitis B en portadores crónicos en la isla de Gran Canaria. Características clinicoepidemiológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(7):415-8.**
191. **Suzuki S, Sugauchi F, Orito E, Kato H, Usuda S, Siransy L, et al. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the Cote d'Ivoire: complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E. *J Med Virol* 2003;69(4):459-65.**
192. **Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(6):643-50.**
193. **Odemuyiwa SO, Mulders MN, Oyedele OI, Ola SO, Odaibo GN, Olaleye DO, et al. Phylogenetic analysis of new hepatitis B virus isolates from Nigeria supports endemicity of genotype E in West Africa. *J Med Virol* 2001;65(3):463-9.**
194. **Kao JH, Chen DS. HBV genotypes and outcome of HBV infection. *Hepatology* 2005;41(1):216; author reply 216.**
195. **Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* 1999;6(4):299-304.**
196. **Chen CH, Lee CM, Lu SN, Changchien CS, Eng HL, Huang CM, et al. Clinical significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes and precore and core promoter mutations affecting HBV e antigen expression in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2005;43(12):6000-6.**
197. **Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33(6):998-1002.**

198. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36(6):1425-30.
199. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43(S1):S173-S181.
200. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2006;101 Suppl 1:S1-6.
201. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38(4):533-40.
202. Vargas V. Métodos no invasivos para predecir la fibrosis hepática en la hepatitis por el virus C crónica. *Med Clin (Barc)* 2005;124(20):775-7.
203. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(2):222-30.
204. Pérez Arellano JL. Manual de patología general. Barcelona: Masson, S.A.; 2006.
205. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42 Suppl(1):S22-36.
206. Alter MJ, Moyer LA. Interpreting hepatitis B serologies. *Semin Dial* 2001;14(5):402-3.
207. Badur S, Akgun A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* 2001;21(3):229-37.
208. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62(4):450-5.
209. Knoll A, Hartmann A, Hamoshi H, Weislmaier K, Jilg W. Serological pattern "anti-HBc alone": characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006;12(8):1255-60.
210. Al-Mekhaizeem KA, Miriello M, Sherker AH. The frequency and significance of isolated hepatitis B core antibody and the suggested management of patients. *CMAJ* 2001;165(8):1063-4.
211. Colomina-Rodríguez J, González-García D, Burgos-Teruel A, Fernández-Lorenz N, Guerrero-Espejo A. Significado de la reactividad aislada anti-HBc como único marcador de la infección de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(2):80-5.

212. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):409-14.
213. Sherman M. Optimizing management strategies in special patient populations. *Am J Gastroenterol* 2006;101 Suppl 1:S26-31.
214. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *Aids* 2005;19(3):221-40.
215. Dienstag JL. Looking to the future: new agents for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2006;101 Suppl 1:S19-25.
216. Jacobson IM. Therapeutic options for chronic hepatitis B: considerations and controversies. *Am J Gastroenterol* 2006;101 Suppl 1:S13-8.
217. Wright TL, Avunduk C, Dienstag JL, Freston JW, Jacobson IM, Nord HJ, et al. Advancing patient care: integrating new data. *Am J Gastroenterol* 2006;101 Suppl 1:S32-9.
218. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S3-25.
219. Belza MJ, Clavo P, Ballesteros J, Menéndez B, Castilla J, Sanz S, et al. Condiciones sociolaborales, conductas de riesgo y prevalencia de infecciones de transmisión sexual en mujeres inmigrantes que ejercen la prostitución en Madrid. *Gac Sanit* 2004;18(3):177-83.
220. Gutiérrez M, Tajada P, Álvarez A, De Julián R, Baquero M, Soriano V, et al. Prevalence of HIV-1 non-B subtypes, syphilis, HTLV, and hepatitis B and C viruses among immigrant sex workers in Madrid, Spain. *J Med Virol* 2004;74(4):521-7.
221. García-Samaniego J, Soriano V, Enríquez A, Lago M, Martínez ML, Muno F. Hepatitis B and C virus infections among African immigrants in Spain. *Am J Gastroenterol* 1994;89(10):1918-9.
222. López-Vélez R, Turrientes C, Gutiérrez C, Mateos M. Prevalence of hepatitis B, C, and D markers in sub-Saharan African immigrants. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(4):650-2.
223. Roca C, Balanzo X, Fernández-Roure JL, Sauca G, Savall R, Gascón J, et al. Enfermedades importadas en inmigrantes africanos: estudio de 1.321 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2002;119(16):616-9.

224. Rodríguez C, Castilla J, Del Romero J, Lillo A, Puig ME, García S. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B y necesidades de vacunación en colectivos de alto riesgo. *Med Clin (Barc)* 2003;121(18):697-9.
225. Romea Lecumberri S, Durán Pla E, Cabezos Oton J, Bada Ainsa JL. Situación inmunológica de la hepatitis B en inmigrantes. Estrategias de vacunación. *Med Clin (Barc)* 1997;109(17):656-60.
226. Vall Mayans M, Arellano E, Armengol P, Escriba JM, Loureiro E, Saladie P, et al. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otras infecciones de transmisión sexual en inmigrantes de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(4):154-6.
227. Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo De La Guerra G, Álvarez Navascués C, García López R. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del Área Sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(6):347-52.
228. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)* 2002;119(3):90-5.
229. García-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodríguez T, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis* 1996;28(1):17-20.
230. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Bayas JM, et al. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992;8(5):640-4.
231. INE. Explotación Estadística del Padrón Municipal a 1 de enero de 2005. Datos definitivos. Nota de prensa del Instituto Nacional de Epidemiología a 17 de Enero. 2006.
232. Gjorup IE, Skinhoj P, Bottiger B, Plesner AM. Changing epidemiology of HBV infection in Danish children. *J Infect* 2003;47(3):231-5.
233. Chiaramonte M, Pupo A, Menegon T, Baldo V, Malatesta R, Trivello R. HBV and HCV infection among non-European Union immigrants in North-East Italy. *Epidemiol Infect* 1998;121(1):179-83.
234. Olivan-Gonzalvo G. Prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis en una población de niños inmigrantes en riesgo social. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(4):250.

235. Bruguera M, Forns X. **Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quién puede protegerse?** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):443-7.
236. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. **Global epidemiology of hepatitis B virus.** *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10 Suppl):S158-68.
237. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. **Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates.** *Bull World Health Organ* 1999;77(10):801-7.
238. Hutin YJ, Hauri AM, Armstrong GL. **Use of injections in healthcare settings worldwide, 2000: literature review and regional estimates.** *Bmj* 2003;327(7423):1075.
239. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. **Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus.** *Ann Intern Med* 2001;135(9):759-68.
240. Barnett ED. **Infectious disease screening for refugees resettled in the United States.** *Clin Infect Dis* 2004;39(6):833-41.
241. Echevarría JM, Avellón A, Magnius LO. **Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Spain: identification of viral genotypes and prediction of antigenic subtypes by limited sequencing.** *J Med Virol* 2005;76(2):176-84.
242. Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil S, Alloui C, et al. **Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France).** *J Med Virol* 2006;78(3):335-40.
243. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. **Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study.** *Gastroenterology* 2003;125(2):444-51.
244. Jiménez Fabrega X, Carballo Almeida A, Batalla Martínez C, Comin Bertran E, Cuenca Oliva AM, Ezpeleta García A, et al. **Prevalencia de la infección por los virus de la hepatitis B, C e inmunodeficiencia humana en usuarios de drogas.** *Aten Primaria* 1999;24(6):368-71.
245. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. **Hepatitis viral en población inmigrada y en niños adoptados. Un problema de magnitud desconocida en España.** *Med Clin (Barc)* 2001;117(15):595-6.
246. Lindh M, Horal P, Norkrans G. **Acute hepatitis B in Western Sweden--genotypes and transmission routes.** *Infection* 2000;28(3):161-3.

247. Fisker N, Pedersen C, Lange M, Nguyen NT, Nguyen KT, Georgsen J, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus infections in Denmark. *J Clin Virol* 2004;31(1):46-52.
248. Gjorup IE, Smith E, Borgwardt L, Skinhoj P. Twenty-year survey of the epidemiology of hepatitis B in Denmark: effect of immigration. *Scand J Infect Dis* 2003;35(4):260-4.
249. Fisker N, Georgsen J, Stolborg T, Khalil MR, Christensen PB. Low hepatitis B prevalence among pre-school children in Denmark: saliva anti-HBc screening in day care centres. *J Med Virol* 2002;68(4):500-4.
250. Cobelens FG, van Schothorst HJ, Wertheim-Van Dillen PM, Ligthelm RJ, Paul-Steenstra IS, van Thiel PP. Epidemiology of hepatitis B infection among expatriates in Nigeria. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):370-6.
251. Chen LH, Barnett ED, Wilson ME. Preventing infectious diseases during and after international adoption. *Ann Intern Med* 2003;139(5 Pt 1):371-8.
252. Smacchia C, Di Perri G, Boschini A, Parolin A, Concia E. Immigration, HIV infection, and sexually transmitted diseases in Europe. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14(5):233-7.
253. Delgado-Iribarren A, Calvo M, Pérez A, del Álamo M, Cercenado S. Control serológico del usuario de drogas por vía parenteral: algo se puede prevenir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18(1):2-5.
254. Saiman L, Aronson J, Zhou J, Gómez-Duarte C, Gabriel PS, Alonso M, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics* 2001;108(3):608-12.
255. WHO. Hepatitis C. Fact Sheet VHO/164. Revised October 2000.
256. Madhava V, Burgess C, Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2002;2(5):293-302.
257. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006;127(3):113-7.
258. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(1):20-5.
259. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):1-16.

260. **Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat 1999;6(1):35-47.**
261. **WHO. Safety of injections. Fact Sheet WHO/231. Revised April 2002.**
262. **Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmisión de los virus de la hepatitis B, la hepatitis C y la inmunodeficiencia humana a través de inyecciones peligrosas en el mundo en desarrollo: estimaciones regionales basadas en un modelo. Bulletin of the World Organization. 1999;77(10):801-807.**
263. **Aguilera Guirao A, Romero Yuste S, Regueiro BJ. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(4):264-76.**
264. **Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. Lancet 2003;362(9401):2095-100.**
265. **Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006;44 Suppl 1:S19-24.**
266. **Soler M, Moreno V, Sanjosé S, Ribes J, Kogevinas M, Bosch FX. Cáncer atribuible a agentes infecciosos en España. Gac Sanit 1999;13(90):9242.**
267. **Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. Hepatology 2002;36(5 Suppl 1):S135-44.**
268. **Laguno M, Sánchez-Tapias JM, Murillas J, Fornis X, Blanco JL, Martínez E, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en pacientes con y sin infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(1):32-40.**
269. **d'Aronde C, Munteanu M, Moussalli J, Thibault V, Naveau S, Simon A, et al. A prospective assessment of an 'a la carte' regimen of PEG-interferon alpha2b and ribavirin combination in patients with chronic hepatitis C using biochemical markers. J Viral Hepat 2006;13(3):182-9.**
270. **Gil-Guerrero L, Sarobe P, Prieto J. Nuevos tratamientos para la hepatitis C. Med Clin (Barc) 2006;127(3):104-12.**
271. **Morente A, De Julián R, Tajada P, Cuevas D, Cuesta T, Baquero M, et al. Patrones serológicos del virus de la hepatitis C en población inmigrante Africana. In: XI congreso de la SEIMC; 2004; Bilbao; 2004.**

272. Ros Cervera G, Álvarez Fernández M, Moreno Galarza G, Merida Martos AM. Prevalencia de hepatitis virales en inmigrantes adultos pakistaníes atendidos en un centro de salud. *Med Clin (Barc)* 2005;125(8):317.
273. Romero M, Gómez D, Giménez MJ, Molina A, Córdoba J, Gobernado M. Prevalencia de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis en población inmigrante. En: 3er Congreso SEMTSI. Cuenca, 28 Febrero-2 Marzo; 2002. p. 24-25.
274. Bernier L, Willems B, Delage G, Murphy DG. Identification of numerous hepatitis C virus genotypes in Montreal, Canada. *J Clin Microbiol* 1996;34(11):2815-8.
275. Meyer MF, Wedemeyer H, Monazahian M, Dreesman J, Manns MP, Lehmann M. Prevalence of hepatitis C in a German prison for young men in relation to country of birth. *Epidemiol Infect* 2006;1-7.
276. Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC, Durándo P, Gasparini R, et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005;76(3):327-32.
277. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003;9(7):839-43.
278. Alaeus A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):455-63.
279. Janssens W, Buve A, Nkengasong JN. The puzzle of HIV-1 subtypes in Africa. *Aids* 1997;11(6):705-12.
280. Holguin A, Álvarez A, Pena MJ, Artiles F, Molina L, Soriano V. HIV-positive immigrants in the Canary Islands, Spain: implications for public health in Europe. *HIV Clin Trials* 2003;4(3):184-92.
281. Arien KK, Abraha A, Quinones-Mateu ME, Kestens L, Vanham G, Arts EJ. The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates. *J Virol* 2005;79(14):8979-90.
282. Jenny-Avital ER, Beatrice ST. Erroneously low or undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) ribonucleic acid load, determined by polymerase chain reaction, in West African and American patients with non-B subtype HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2001;32(8):1227-30.
283. Alaeus A, Lidman K, Sonnerborg A, Albert J. Subtype-specific problems with quantification of plasma HIV-1 RNA. *Aids* 1997;11(7):859-65.
284. Swanson P, de Mendoza C, Joshi Y, Golden A, Hodinka RL, Soriano V, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genetic diversity on

performance of four commercial viral load assays: LCx HIV RNA Quantitative, AMPLICOR HIV-1 MONITOR v1.5, VERSANT HIV-1 RNA 3.0, and NucliSens HIV-1 QT. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3860-8.

285. Rodés B, Toro C, Jiménez V, Soriano V. Viral response to antiretroviral therapy in a patient coinfecting with HIV type 1 and type 2. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):e19-21.

286. Rodés B, Holguin A, Soriano V, Dourana M, Mansinho K, Antunes F, et al. Emergence of drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 2-infected subjects undergoing antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2000;38(4):1370-4.

287. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther* 2004;9(1):3-12.

288. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9(1):57-65.

289. Bocket L, Cheret A, Deuffic-Burban S, Choisy P, Gerard Y, de la Tribonniere X, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther* 2005;10(2):247-54.

290. Alexander CS, Montessori V, Wynhoven B, Dong W, Chan K, O'Shaughnessy MV, et al. Prevalence and response to antiretroviral therapy of non-B subtypes of HIV in antiretroviral-naive individuals in British Columbia. *Antivir Ther* 2002;7(1):31-5.

291. Pillay D, Walker AS, Gibb DM, de Rossi A, Kaye S, Ait-Khaled M, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtypes on virologic response and emergence of drug resistance among children in the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 5 trial. *J Infect Dis* 2002;186(5):617-25.

292. Pieniazek D, Rayfield M, Hu DJ, Nkengasong J, Wiktor SZ, Downing R, et al. Protease sequences from HIV-1 group M subtypes A-H reveal distinct amino acid mutation patterns associated with protease resistance in protease inhibitor-naive individuals worldwide. HIV Variant Working Group. *Aids* 2000;14(11):1489-95.

293. Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, Bourgeois A, Liegeois F, Toure-Kane C, et al. Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naive patients. *J Clin Microbiol* 2000;38(11):3919-25.

294. Quinones-Mateu ME, Albright JL, Mas A, Soriano V, Arts EJ. Analysis of pol gene heterogeneity, viral quasispecies, and drug resistance in individuals infected with group O strains of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998;72(11):9002-15.

295. Descamps D, Collin G, Letourneur F, Apetrei C, Damond F, Loussert-Ajaka I, et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997;71(11):8893-8.
296. Kinomoto M, Appiah-Opong R, Brandful JA, Yokoyama M, Nii-Trebi N, Ugly-Kwame E, et al. HIV-1 proteases from drug-naive West African patients are differentially less susceptible to protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):243-51.
297. Julg B, Goebel FD. HIV genetic diversity: any implications for drug resistance? *Infection* 2005;33(4):299-301.
298. ONUSIDA/OMS. Panorama general de la epidemia de SIDA. In: Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2006. Ginebra: Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA; 2006.
299. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2005. Ginebra: UNAIDS/WHO; 2005.
300. Vigilancia epidemiológica del Sida en España. Registro nacional de casos de Sida en España. Actualización a 31 de Diciembre de 2005. En: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo.; 2006. (Accesible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_sida.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_sida.jsp) ).
301. Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med* 2003;9(7):847-52.
302. Briz V, Poveda E, Soriano V. Entrada del virus de la inmunodeficiencia humana en las células: mecanismos y posibilidades terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2006;126(9):341-8.
303. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003;9(7):853-60.
304. Letvin NL, Walker BD. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nat Med* 2003;9(7):861-6.
305. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 2001;134(9 Pt 1):761-76.
306. Miró JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(10):643-59.
307. Kasten MJ. Human immunodeficiency virus: the initial physician-patient encounter. *Mayo Clin Proc* 2002;77(9):957-62; quiz 962-3.

308. Orenstein R. Presenting syndromes of human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc* 2002;77(10):1093-102; quiz 1102.
309. Polo R, José Galindo M, Martínez E, Álvarez J, Arévalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de la GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(2):96-117.
310. Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162(1):97-9.
311. Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. *HIV Medicine* 2006. [www.HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com). Paris: Flying Publisher; 2006.
312. Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med* 2005;353(16):1702-10.
313. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004;350(10):1023-35.
314. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-5):1-41.
315. Royce RA, Sena A, Cates W, Jr., Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336(15):1072-8.
316. Elwy AR, Hart GJ, Hawkes S, Petticrew M. Effectiveness of interventions to prevent sexually transmitted infections and human immunodeficiency virus in heterosexual men: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1818-30.
317. Mofenson LM. U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-18):1-38; quiz CE1-4.
318. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. En; 2006 (Accesible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/> ).
319. Gerberding JL. Clinical practice. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med* 2003;348(9):826-33.
320. Vigilancia Epidemiológica de los casos de SIDA en España. Registro nacional de los casos de SIDA. Actualización a 30 de Junio de 2005. Informe Semestral nº 1 Año

2005. En: Centro nacional de Epidemiología. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA.; (Accesible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/sida/principalsida.htm> ).
321. Situación de la infección por VIH en Inmigrantes. In: Centro Nacional de Epidemiología. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA; 2004. (<http://cne.isciii.es/htdocs/sida/principalsida.htm>).
322. Castilla J, Sobrino P, del Amo J. HIV infection among people of foreign origin voluntarily tested in Spain. A comparison with national subjects. *Sex Transm Infect* 2002;78(4):250-4.
323. López De Munain J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clinicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2001;117(17):654-6.
324. Jaén A, Casabona J, Esteve A, Miró JM, Tural C, Ferrer E, et al. Características clinicoepidemiológicas y tendencias en el tratamiento antirretroviral de una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Cohorte PISCIS. *Med Clin (Barc)* 2005;124(14):525-31.
325. García de Olalla P, Lai A, Jansa JM, Bada JL, Cayla JA. Características diferenciales del sida en inmigrantes extranjeros. *Gac Sanit* 2000;14(3):189-94.
326. Ramos JM, Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Escolano C. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH en extranjeros en Elche, España (1998-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(8):469-73.
327. Guillén Martín S, Ramos Amador J, Resino García R, Bellón Cano J. Cambios epidemiológicos en nuevos diagnósticos de infección por el VIH-1 en niños. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(3):199-202.
328. Cervero Jiménez M, Torres Perea R, Jurdado JJ, Del Álamo Rodríguez M, Del Valle Lolarte P, Vicente Martín C, et al. Características epidemiológicas y nuevas tendencias de la infección por VIH en el área 9 de la Comunidad de Madrid. In: XI Congreso de la SEIMC. Bilbao; 2004.
329. Belza MJ. Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain, 2000-2001. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):279-82.
330. Ortiz M, Muñoz L, Bernal A, Rodríguez A, Zorraquino A, Vadillo J, et al. Molecular characterization of non-B HIV type 1 subtypes from Africa in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(18):1967-71.

331. Holguin A, Rodés B, Dietrich U, Soriano V. Human immunodeficiency viruses type 1 subtypes circulating in Spain. *J Med Virol* 1999;59(2):189-93.
332. Holguin A, Álvarez A, Soriano V. High prevalence of HIV-1 subtype G and natural polymorphisms at the protease gene among HIV-infected immigrants in Madrid. *Aids* 2002;16(8):1163-70.
333. Lospitao E, Álvarez A, Soriano V, Holguin A. HIV-1 subtypes in Spain: a retrospective analysis from 1995 to 2003. *HIV Med* 2005;6(5):313-20.
334. Álvarez M, García F, Martínez NM, Bernal C, Vela CM, Angulo GP, et al. Introduction of HIV type 1 non-B subtypes into Eastern Andalusia through immigration. *J Med Virol* 2003;70(1):10-3.
335. Toro C, Soriano V, Tuset C, Aguilera A, Caballero E, de Lejarazu RO, et al. Infection with retroviruses other than HIV-1 in Spain: a retrospective analysis for HIV-2, HTLV-I, and/or HTLV-II. *HIV Clin Trials* 2002;3(5):397-402.
336. Toro C, Rodés B, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Bassani S, et al. Infecciones por VIH-2 y HTLV-I/II en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(3):177-82.
337. Toro C, Soriano V. Situación actual de la infección por el VIH-2 y HTLV- 1/2 en España: luces y sombras. *Med Clin (Barc)* 2005;124(16):616-7.
338. Del Amo J, Petruckevitch A, Phillips A, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, et al. Disease progression and survival in HIV-1-infected Africans in London. *Aids* 1998;12(10):1203-9.
339. Staehelin C, Rickenbach M, Low N, Egger M, Ledergerber B, Hirschel B, et al. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. *Aids* 2003;17(15):2237-44.
340. López-Vélez R. Infección por el VIH en inmigrantes. En: J. González-García SM, R. Rubio, editor. *Infección por VIH 2002*. Madrid: Scientific Communication Management, S.L.; 2003. p. 11-30.
341. Perales-Fraile I, Ramos-Martínez A, Asensio-Vegas A, Martín-Jiménez T. Características de la infección VIH en población inmigrante. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(6):407-8.
342. Harms G, Feldmeier H. HIV infection and tropical parasitic diseases - deleterious interactions in both directions? *Trop Med Int Health* 2002;7(6):479-88.
343. Corbett EL, Steketee RW, ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. *Lancet* 2002;359(9324):2177-87.

344. Dukers NH, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *Aids* 2003;17(12):1717-30.
345. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003;361(9370):1715-22.
346. Chakrabarti A. Microbiology of systemic fungal infections. *J Postgrad Med* 2005;51 Suppl 1:S16-20.
347. Walker M, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):1005-15.
348. Organización Mundial de la Salud. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. Genova: Organización Mundial de la Salud; 2001.
349. Vall Mayans M, Sanz Colomo B, Loureiro Varela E, Armengol Egea P. Infecciones de transmisión sexual en Barcelona mas allá del 2000. *Med Clin (Barc)* 2004;122(1):18-20.
350. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2002. *Boletín epidemiológico semanal* 2003;11(14):157-168.
351. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):29-49.
352. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect* 2005;81(6):448-52.
353. Clyne B, Jerrard DA. Syphilis testing. *J Emerg Med* 2000;18(3):361-7.
354. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect* 1999;1(12):1035-49.
355. Workowski KA, Levine WC, Wasserheit JN. U.S. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann Intern Med* 2002;137(4):255-62.
356. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:1040-1047.
357. Horton J. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol* 2003;19(11):527-531.
358. Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol* 2001;48:285-375.
359. Stephenson LS, Holland CV, Cooper ES. The public health significance of *Trichuris trichiura*. *Parasitology* 2000;121 Suppl:S73-95.
360. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med* 2004;351(8):799-807.

361. Cremades Romero MJ, Pellicer Ciscar C, Menéndez Villanueva R, Ricart Olmos C, Pastor-Guzmán A, Estelles Piera F, et al. Infección por *Strongyloides stercoralis* en pacientes con patología bronquial obstructiva. Arch Bronconeumol 1997;33(8):384-8.
362. Watkins BM. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. Trends Parasitol 2003;19(11):477-479.
363. Sarinas PS, Chitkara RK. Ascariasis and hookworm. Semin Respir Infect 1997;12(2):130-7.
364. Jarabo MT, García-Morán NP, García-Morán JI. Prevalencia de parasitosis intestinales en una población escolar. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995;13(8):464-8.
365. Martín-Sánchez AM, Elcuaz R, Pardo J, Tabares J, López-Orge H, Hernández-Cabrera M, et al. Registro de parasitosis en Gran Canaria. Estudio retrospectivo de un año(III). Helmintosis e infestaciones por artrópodos. En: 3er Congreso SEMTSI. Cuenca, 28 Febrero-2 Marzo; 2002. p. 37-38.
366. Jorgensen T, Montresor A, Savioli L. Effectively controlling strongyloidiasis. Parasitol Today 1996;12(4):164.
367. Dorris M, Viney ME, Blaxter ML. Molecular phylogenetic analysis of the genus *Strongyloides* and related nematodes. Int J Parasitol 2002;32(12):1507-17.
368. Díaz J, Igual R, Alonso MC, Moreno MJ. Estudio del parasitismo intestinal en inmigrantes de la comarca de La Safor (Comunidad Valenciana). Med Clin (Barc) 2002;119(1):36.
369. Alcaraz CO, Adell RI, Sánchez PS, Blasco MJ, Sánchez OA, Aunon AS, et al. Characteristics and geographical profile of strongyloidiasis in healthcare area 11 of the Valencian community (Spain). J Infect 2004;49(2):152-8.
370. Cremades Romero MJ, Martínez García MA, Menéndez Villanueva R, Cremades Romero ML, Peman García JP. Infección por *Strongyloides stercoralis* en un paciente con obstrucción crónica al flujo aéreo corticodependiente. Arch Bronconeumol 1996;32(8):430-1.
371. Rotger M, Serra T, de Cárdenas MG, Morey A, Vicente MA. Increasing incidence of imported schistosomiasis in Mallorca, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(11):855-6.
372. Sánchez PR, Guzmán AP, Guillén SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. Qjm 2001;94(7):357-63.
373. Román-Sánchez P, Pastor-Guzmán A, Moreno-Guillén S, Igual-Adell R, Suner-Generoso S, Tornero-Estébanez C. High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among

farm workers on the Mediterranean coast of Spain: analysis of the predictive factors of infection in developed countries. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(3):336-40.

374. Segovia Hernández M, Martínez Toldos C. La significación clínica de la parasitación de *Strongyloides stercoralis* en nuestro medio. *Rev Clin Esp* 2001;201(2):57-8.

375. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:208-217.

376. Lim S, Katz K, Kraiden S, Fuksa M, Keystone JS, Kain KC. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *Cmaj* 2004;171(5):479-84.

377. Upadhyay D, Corbridge T, Jain M, Shah R. Pulmonary hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. *Am J Med* 2001;111(2):167-9.

378. Melrose WD. Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Int J Parasitol* 2002;32(8):947-60.

379. Walther M, Muller R. Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). *Adv Parasitol* 2003;53:149-93.

380. Hoerauf A, Buttner DW, Adjei O, Pearlman E. Onchocerciasis. *Bmj* 2003;326(7382):207-10.

381. Savani DM, Sharma OP. Eosinophilic lung disease in the tropics. *Clin Chest Med* 2002;23(2):377-96, ix.

382. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest* 1998;113(6):1673-9.

383. Melrose WD, Turner PF, Pisters P, Turner B. An improved Knott's concentration test for the detection of microfilariae. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(2):176.

384. Carranza C, Pardo J, Hernández-Cabrera M, Martín T, Martín-Sánchez AM, Muro A, et al. Especificidad del ICT filariasis (Binax®) en el diagnóstico de la infección por *Wuchereria bancrofti*. In: 4º Congreso SEMTSI. Valencia, 18-22 de Julio; 2004. p. 198.

385. Melrose WD, Durrheim DD, Burgess GW. Update on immunological tests for lymphatic filariasis. *Trends Parasitol* 2004;20(6):255-7.

386. Ross AGP, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002;346(16):1212-1220.

387. Fenwick A, Savioli L, Engels D, Robert Bergquist N, Todd MH. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol* 2003;19(11):509-15.

388. Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Trop* 2002;82(2):139-46.
389. Southgate VR, Wright CA, Laaziri HM, Knowles RJ. Is *Planorbium metidjensis* compatible with *Schistosoma haematobium* and *S. bovis*? *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1984;77(4):409-506.
390. Elcuaz R, Armas M, Ramírez M, Noguera FJ, Bolaños M, Quinones I, et al. Brote de esquistosomiasis en un grupo de viajeros procedentes de Burkina Fasso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16(8):367-9.
391. Bou A, Gascón J, Eugenia Valls M, Corachán M. Fiebre de Katayama en turistas españoles: análisis de 25 casos. *Med Clin (Barc)* 2001;116(6):220-2.
392. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. *Clin Chest Med* 2002;23:433-443.
393. Pardo J, Carranza C, Turrientes MC, Pérez Arellano JL, López Vélez R, Ramajo V, et al. Utility of *Schistosoma bovis* adult worm antigens for diagnosis of human schistosomiasis by enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot techniques. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(6):1165-70.
394. Corachán M. Schistosomiasis and international travel. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):446-50.
395. Umezawa ES, Stolf AM, Corbett CE, Shikanai-Yasuda MA. Chagas' disease. *Lancet* 2001;357(9258):797-9.
396. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001;1(2):92-100.
397. Muñoz J, Gascón J. Enfermedad de Chagas importada. *Enf Emerg* 2005(7):134-138.
398. Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin (Barc)* 2005;125(6):230-5.
399. Corti M. AIDS and Chagas' disease. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14(11):581-8.
400. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2(12):751-62.
401. Alarcón F. Neurocysticercosis: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2006;43 Suppl 1:S93-S100.
402. García HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 2005;4(10):653-61.
403. White AC, Jr. Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu Rev Med* 2000;51:187-206.

404. **Giménez-Roldán S, Díaz F, Esquivel A. Neurocisticercosis e inmigración. Neurología 2003;18(7):385-8.**
405. **Puente S, Subirats M, González M, Lago M, Martínez ML, González-Lahoz JM. Tumoraciones subcutáneas recurrentes en mujer ecuatoguineana. Rev Clin Esp 1995;195(10):716.**
406. **Rodríguez R, Miranda C, Martínez M, Naval G, Domínguez LM, de Toro JM. Prurito e hiperpigmentación en mujer africana. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992;10(3):169-70.**
407. **Cuadros JA, Martínez R, Lizasoain M, Alos JI. Prurito generalizado y eosinofilia en paciente procedente de Guinea Ecuatorial. Enferm Infecc Microbiol Clin 1990;8(6):388-9.**
408. **Hernández Machin B, Borrego Hernando L, Baez Acosta B, Martín Sánchez AM, Hernández Hernández B, Pérez Arellano JL. Inmigrante con hiperpigmentación unilateral en extremidades inferiores y eosinofilia. Rev Clin Esp 2003;203(1):47-9.**
409. **Puente S, Subirats M, Martínez ML, Lago M, Bru F, González-Lahoz JM. Lesiones cutáneas despigmentadas en mujer ecuatoguineana. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995;13(5):313-4.**
410. **López-Calleja AI, Torres L, Revillo MJ, Clavel A, Arazo P. Dolor cólico en hipogastrio y eosinofilia en paciente procedente de Gambia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(6):315-6.**
411. **Díaz Conradi A, Tello Pérez LM, Clapés Ferrán R, Massaguer Cabrera J, Delgado Pérez R, Alayeto Ortega J. Masa abdominal y eosinofilia en un niño de origen etíope. An Pediatr (Barc) 2006;64(4):399-400.**
412. **Font Puig C, Ruíz Postigo JA, Muñoz Batet C, Pardos Arnal F, Corachán Cuyás M. Neurocisticercosis en España. A propósito de 4 casos observados en pacientes inmigrados de países endémicos. An Med Interna(Madrid) 1999;16(2):89-91.**
413. **Ortega-Herrera R, Fernández-Segura ME, Gómez de Travededo YCI. Inmigrante ecuatoriana con cefalea. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22(4):248-9.**
414. **Zubero Sulibarría Z, Santamaría Jaúregui JM, Muñoz Sánchez J, Teira Cobo R, Baraia-Etxaburu Arteche J, Cisterna Cáncer R. Enfermedades importadas «tropicales»: experiencia de una consulta especializada en un hospital general. Rev Clin Esp 2000;200(10):533-7.**

415. Huerga Aramburu H, López-Vélez R. Estudio comparativo de la patología infecciosa en niños inmigrantes de distintas procedencias. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(1):16-21.
416. Carrillo Casas E, Iglesias Pérez B, Gómez i Prat J, Guinovart Florensa C, Cabezos Oton J. Cribaje de microfilariasis sanguínea (*Loa Loa*) en la población inmigrante de zonas endémicas. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78(5):623-30.
417. Martín Sánchez AM, Hernández García A, González Fernández M, Afonso Rodríguez O, Hernández Cabrera M, Pérez Arellano JL. Parasitosis intestinales en población inmigrante subsahariana asintomática. Gran Canaria 2000. *Rev Clin Esp* 2004;204(1):14-7.
418. Roca C, Balanzo X, Sauca G, Fernández-Roure JL, Boixeda R, Ballester M. Uncinariasis importada por inmigrantes africanos: estudio de 285 casos. *Med Clin (Barc)* 2003;121(4):139-41.
419. Roca C, Balanzo X, Gascón J, Fernández-Roure JL, Vinuesa T, Valls ME, et al. Comparative, clinic-epidemiologic study of *E*infections in travellers and immigrants in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(3):219-23.
420. Roca C, Gascón J, Font B, Pujol T, Valls ME, Corachán M. Neurocysticercosis and population movements: analysis of 23 imported cases in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(6):382-4.
421. Terraza S, Pujol T, Gascón J, Corachán M. Neurocisticercosis: ¿una enfermedad importada? *Med Clin (Barc)* 2001;116(7):261-3.
422. Elcuaz R, Martín-Sánchez AM, Muro A, García-Bardeci D, Sanz Peláez O, Angel-Moreno A, et al. Registro de parasitosis en Gran Canaria. Estudio retrospectivo de 1 año. Aspectos generales. En: 3er Congreso SEMTSI. Cuenca, 28 Febrero-2 Marzo; 2002. p. 35.
423. Elcuaz R, Tabares J, López-Orge H, Bordes A, García-Bardeci D, Afonso O, et al. Registro de parasitosis en Gran Canaria. Estudio retrospectivo de 1 año (II). Protozoosis. In: 3er Congreso SEMTSI. Cuenca, 28 Febrero-2 Marzo; 2002. p. 36-37.
424. Ramos Rincón JM, Pastor Polo C, Masía Canuto MM, Gutiérrez Rodero F. Alteraciones del hemograma en el examen de salud de la población inmigrante. *Med Clin (Barc)* 2002;119(18):718-9.
425. Carranza C, Pardo J, Hernández Cabrera M, Martín-Domínguez T, Sanz Peláez O, Angel-Moreno A, et al. Aetiological diagnosis of eosinophilia in 200 recent asymptomatic West african immigrants. *Rev Clin Esp* 2004;2004(Supl 1):53.

426. Laso FJ, Mateos F, Ramos R, Herrero F, Pérez-Arellano JL, González-Buitrago JM. Amplitud de distribución del tamaño eritrocitario en el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica. *Med Clin (Barc)* 1990;94(1):1-4.
427. Haddy TB, Rana SR, Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin Med* 1999;133(1):15-22.
428. Rezvani K, Flanagan AM, Sarma U, Constantinovici N, Bain BJ. Investigation of ethnic neutropenia by assessment of bone marrow colony-forming cells. *Acta Haematol* 2001;105(1):32-7.
429. Phillips D, Rezvani K, Bain BJ. Exercise induced mobilisation of the marginated granulocyte pool in the investigation of ethnic neutropenia. *J Clin Pathol* 2000;53(6):481-3.
430. Ezeilo GC. A comparison of the haematological values of cord bloods of African, European and Asian neonates. *Afr J Med Med Sci* 1978;7(3):163-9.
431. Hershman D, Weinberg M, Rosner Z, Alexis K, Tiersten A, Grann VR, et al. Ethnic neutropenia and treatment delay in African American women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(20):1545-8.
432. Pastorek JG, Guillory BA, Veith RW. Infection After Gynecologic Surgery: Implications of Racial Leukopenia in Black Women. *Medscape Womens Health* 1996;1(4):3.
433. Black HR, Quallich H, Gareleck CB. Racial differences in serum creatine kinase levels. *Am J Med* 1986;81(3):479-87.
434. Ama PF, Simoneau JA, Boulay MR, Serresse O, Theriault G, Bouchard C. Skeletal muscle characteristics in sedentary black and Caucasian males. *J Appl Physiol* 1986;61(5):1758-61.
435. Shiddo SA, Huldt G, Jama H, Nilsson LA, Ouchterlony O, Warsame M, et al. Reference ranges for IgG, IgM and IgA in the serum of urban and rural Somalis. *Trop Geogr Med* 1994;46(1):27-31.
436. Pieters H, Brand CE, Badenhorst PN, Hendricks ML. Immunoglobulin G subclass concentrations in South African adults: ethnic differences and reference ranges. *Br J Biomed Sci* 1997;54(2):104-9.
437. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O. Reference distributions for immunoglobulins A, G, and M: a comparison of a large cohort to the world's literature. *J Clin Lab Anal* 1998;12(6):371-7.

438. Singh J, Dudley AW, Jr., Kulig KA. Increased incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in blacks and its age-related differences with whites on the basis of a study of 397 men and one woman in a hospital setting. *J Lab Clin Med* 1990;116(6):785-9.
439. Sahlas DJ, MacLean JD, Janevski J, Detsky AS. Clinical problem-solving. Out of Africa. *N Engl J Med* 2002;347(10):749-53.
440. Puente S, Subirats M, Benito A, Rubio JM, González-Lahoz JM. Hyperreactive malarial splenomegaly in Europeans: report of five cases. *J Travel Med* 2001;8(6):322-4.
441. Sandoval N, Siles-Lucas M, Pérez-Arellano JL, Carranza C, Puente S, López-Aban J, et al. A new PCR-based approach for the specific amplification of DNA from different *Schistosoma* species applicable to human urine samples. *Parasitology* 2006;133(Pt 5):581-7.
442. Sanz-Peláez O, Redondo Z, Carballo S, Santana OE, Hernández Cabrera M, Pérez Arellano JL. Prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* en una muestra de inmigrantes subsaharianos asintomáticos recién llegados a Gran Canaria. *Enf Emerg* 2006;8(2):109.
443. Echevarría JM, León P, Pozo F. Reactividad para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en ausencia de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del virus de la hepatitis B: un patrón serológico atípico de significado diverso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(1):6-12.
444. Lada O, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of "a" determinant variants. *J Virol* 2006;80(6):2968-75.
445. López-Vélez R, García Camacho A. Epidemiología y transmisibilidad de la cisticercosis. *Rev Clin Esp* 1997;197(9):602-3.
446. Toro C, Jiménez V, Rodríguez C, Del Romero J, Rodés B, Holguin A, et al. Molecular and epidemiological characteristics of blood-borne virus infections among recent immigrants in Spain. *J Med Virol* 2006;78(12):1599-608.
447. Vallejo A, Gutiérrez M, Soriano V. HTLV-I/II infection among immigrants to Spain. *Vox Sang* 1994;67(1):79-80.
448. Mansueto S, Miceli MD, Di Blasi P, Alleto G, Amico A, Mancuso S, et al. Antibodies anti HTLV-I/II in Sicilian residents, in drug addicts, and in African immigrants. *Eur J Epidemiol* 1995;11(3):359-60.

449. **Ansaldi F, Comar M, D'Agaro P, Grainfenberghi S, Caimi L, Gargiulo F, et al. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II infection among immigrants in northern Italy. Eur J Epidemiol 2003;18(6):583-8.**
450. **Toro C, Soriano V. Infecciones por VIH-2 y HTLV-1/2 en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(8):481-2.**
451. **Toro C, Rodés B, Poveda E, Soriano V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. Transplantation 2003;75(1):102-4.**
452. **Toro C, Benito R, Aguilera A, Bassani S, Rodríguez C, Calderón E, et al. Infection with human T lymphotropic virus type I in organ transplant donors and recipients in Spain. J Med Virol 2005;76(2):268-70.**