

ORIGINAL

Factores asociados con malaria y arboviriasis en pacientes con síndrome febril importado: estudio de cohortes retrospectivo

Ana-Isabel López-Amorós¹, Diego Torrús-Tendero^{2,3}, Esperanza Merino de Lucas^{4,6}, Sergio Reus Bañuls^{4,6}, Vicente Boix Martínez^{4,6}, Pere Llorens Soriano^{5,6}, Isabel Escribano Cañadas^{7,8}, José-Manuel Ramos-Rincón^{2,6}

Objetivos. Definir variables predictoras de malaria y arboviriasis en pacientes que consultan por síndrome febril tras la vuelta de un viaje a zonas tropicales/subtropicales.

Método. Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas y el diagnóstico final clínico y microbiológico. Se realizó un análisis multivariante y se calcularon los índices de exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) y cocientes de probabilidad de la combinación de dichas variables.

Resultados. Se incluyeron 291 pacientes con síndrome febril, 108 tenían malaria (37,1%), 28 arboviriasis (9,6%) y 155 otras causas de fiebre (53,3%). En el análisis multivariante, los pacientes con síndrome febril con más riesgo de padecer malaria fueron los que procedían de África subsahariana [odds ratio ajustado (ORa): 45,85; IC 95%: 9,45-222,49], eran inmigrantes que visitan a familiares y amigos (VFA) (ORa = 3,55; IC 95%: 1,21-10,46), presentaban cifras de plaquetas < 150.000/mm³ (ORa = 16,47; IC 95%: 5,46-49,70) o cefalea (ORa = 10,62; IC 95%: 3,20-35,28). La combinación de estas cuatro variables tiene un cociente de probabilidad positivo (CPP) de 23,72 (IC 95%: 5,76-97,62). Los pacientes con síndrome febril que tienen más riesgo de padecer arboviriasis eran los que procedían de Centroamérica y Sudamérica (OR = 5,07; IC 95%: 1,73-14,92), presentaban exantema (OR = 5,10; IC 95%: 1,72-17,02) o artromialgias (OR = 14,50; IC 95%: 3,05-68,80). La combinación de estas tres variables tiene un CPP de 20,66 (IC 95%: 7,74-55,21).

Conclusiones. Los pacientes con síndrome febril que tienen más riesgo de padecer malaria son los que procedían de África subsahariana, eran VFA, presentaban cifras de plaquetas < 150.000/μl o cefalea, y tenían mayor riesgo de padecer arboviriasis si procedían de Centroamérica y Sudamérica, presentaban exantema o artromialgias.

Palabras clave: Malaria. Dengue. Arboviriasis. Fiebre. Viajero. Medicina del viajero. Enfermedades relacionadas con el viaje.

Factors associated with malaria and arboviral disease in patients with imported febrile syndrome: a retrospective cohort study

Objective. To identify predictors of malaria and arboviral disease in patients with febrile syndrome who seek care after traveling from tropical or subtropical locations.

Methods. Observational retrospective cohort study. We collected demographic, epidemiologic, and clinical data; laboratory findings; and the clinical and final microbiologic diagnoses. Multivariate analysis was used to calculate indices of diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, and predictive values) and coefficients of probability of combinations of variables.

Results. Data for 291 patients with febrile syndrome were included; 108 had malaria (37.1%), 28 had an arboviral disease (9.6%), and 155 had other causes of fever (53.3%). Multivariate analysis showed patients most likely to have malaria were those from sub-Saharan Africa, adjusted odds ratio (aOR) of 45.85 (95% CI, 9.45-222.49); immigrants who returned to visit friends and relatives (VFR), aOR of 3.55 (95% CI, 1.21-10.46); or had platelet concentrations <150 000/mm³, aORa of 16.47 (95% CI, 5.46-49.70) or headache, aOR of 10.62 (95% CI, 3.20-35.28). The combination of these 4 variables gave a positive probability coefficient (PPC) of 23.72 (95% CI, 5.76-97.62). Patients with febrile syndrome most likely to have an arboviral disease were those from Central or South America, OR 5.07 (95% CI, 1.73-14.92), and those who had exanthems, OR 5.10 (95% CI, 1.72-17.02) or joint pain, OR 14.50 (95% CI, 3.05-68.80). The combination of these 3 variables gave a PPC of 20.66 (95% CI, 7.74-55.21).

Conclusions. Patients with febrile syndrome with the greatest probability of having malaria are those from sub-Saharan Africa, those who are VFR, and those with platelet concentrations under 150.000/μL or headache. Arboviral disease was more likely in patients from Central and South America who had exanthems or joint pain.

Keywords: Malaria. Dengue. Arboviral diseases. Fever. Travel. Travel medicine. Travel-related disease.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud, Elda, Alicante, España.

²Unidad de Referencia de Enfermedades Importadas y Salud Internacional, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante-ISABIAL, Alicante, España.

³Área de Parasitología, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante-ISABIAL, Alicante, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante-ISABIAL, Alicante, España.

⁶Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

⁷Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante-ISABIAL, Alicante, España.

⁸Área de Microbiología, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Diego Torrús Tendero. Unidad de Referencia de Enfermedades Importadas y Salud Internacional. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante-ISABIAL. C/ Pintor Baeza, 10. 03010 Alicante, España.

Correo electrónico:

torrus_die@gva.es

Información del artículo:

Recibido: 16-9-2022
Aceptado: 20-10-2022
Online: 1-3-2023

Editor responsable:

Juan González del Castillo

DOI:10.55633/s3me/E079.2023

Introducción

La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en los viajeros procedentes de regiones tropicales y subtropicales después de la diarrea, y afecta a un 10-20% de los mismos¹⁻⁴. La fiebre suele presentarse antes de 2 semanas de la fecha de retorno, pero en alrededor del 10% de los casos lo hace después de 6 meses, e incluso años después del regreso⁵. Muchos de estos viajeros acuden a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) en primera instancia, sobre todo cuando la enfermedad causal tiene un periodo de incubación corto y los síntomas se presentan de forma aguda^{6,7}. La mayoría de profesionales sanitarios a menudo se encuentran inseguros cuando se enfrentan a un síndrome febril importado por la falta de práctica y conocimientos adquiridos sobre enfermedades tropicales, la falta de protocolos, el amplio diagnóstico diferencial y en ocasiones el difícil acceso a test diagnósticos rápidos⁸⁻¹⁰.

Algunas enfermedades tropicales pueden ser graves y potencialmente mortales cuando no son diagnosticadas y tratadas correctamente a tiempo, tales como la malaria, la fiebre tifoidea o la leptospirosis^{11,12}. La malaria es la primera causa de síndrome febril en viajeros procedentes del África subsahariana¹³⁻¹⁶ y algunos estudios han evaluado variables predictoras de malaria en pacientes con síndrome febril importado¹⁷⁻¹⁹, ninguno de ellos realizado en España.

Las arboviriasis son otra causa frecuente de fiebre en el viajero, especialmente el virus del dengue²⁰. El resto de arboviriasis presentaron un aumento de casos en áreas no endémicas a raíz de la epidemia de Chikungunya en el Índico (año 2007) y en Caribe, América central y del sur (año 2013), y posteriormente la epidemia de Zika en 2015^{21,22}. En este caso, la evolución clínica no suele presentar gravedad, pero el reconocer las arboviriasis es importante por la comorbilidad que puede generar, especialmente el virus Zika en embarazadas.

Conocer las variables predictoras de malaria y de arboviriasis en los pacientes con síndrome febril importado puede ayudar a enfrentarse de una forma más lógica al problema en los SUH, donde suelen acudir estos pacientes. El objetivo del estudio fue definir las variables epidemiológicas, clínicas o analíticas que puedan ser predictoras de malaria y arboviriasis en pacientes que consultan por síndrome febril tras la vuelta de un viaje a regiones tropicales o subtropicales.

Método

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo que recoge los pacientes atendidos en la Consulta de Enfermedades Importadas y Parasitología Clínica del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante, desde el 15 de junio de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2020 con síndrome febril tras haber realizado un viaje a regiones tropicales

o subtropicales. Los pacientes podían derivarse desde el SUH (directamente o tras ingreso hospitalario), atención primaria, Sanidad Exterior o desde organizaciones no gubernamentales (ONG). Se incluyó tanto población adulta como infantil. Se excluyeron a los pacientes procedentes de regiones no tropicales o subtropicales o cuyas historias clínicas eran incompletas. No se estableció un límite de tiempo tras el inicio de la fiebre al regreso.

Variables del estudio

Se recogieron variables demográficas y epidemiológicas (destino y tipo de viaje, si son inmigrantes, viajeros o inmigrantes con visitas a familiares y amigos –VFA–, cumplimiento de quimioprofilaxis antimalárica en los casos indicados), variables clínicas (síntomas acompañantes a la fiebre en el momento de consulta, como cefalea, artromialgias o diarrea; signos clínicos como hepatoesplenomegalia, adenopatías, exantema o artritis); y variables analíticas [leucocitos/mm³, linfocitos/mm³, plaquetas/mm³, hemoglobina (g/dl), lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/l), bilirrubina total (mg/dl), creatinina (mg/dl), AST/ALT (UI/l), proteína C reactiva (PCR) (mg/dl), índice de Quick] y el diagnóstico final clínico y microbiológico.

Los datos se han obtenido a partir de la base de datos anonimizada de registro de pacientes de la consulta y de las historias clínicas electrónicas (ORION® y MIZAR®).

Definiciones

Los pacientes se clasificaron en: (1) inmigrantes (nacidos en países tropicales, pero que actualmente viven en España), (2) VFA (población inmigrante que vive en España, pero vuelve a su lugar de origen para visitar familiares y amigos) y (3) viajeros (nacidos en España o en otro país no tropical que viaja por turismo, cooperación, trabajo, o visitas a familiares).

Diagnóstico microbiológico

Un paciente se consideró que tenía malaria si 1) se visualizaba en el frotis de sangre periférica formas parasitarias de *Plasmodium*; 2) los tests rápidos de detección de antígenos de *Plasmodium*; o 3) una Multiplex-PCR de *Plasmodium* eran positivos. Se define como diagnóstico de arboviriasis tener síntomas compatibles y presencia en sangre de anticuerpos IgM, seroconversión serológica de dos muestras (una de la fase aguda y otra a las 2-4 semanas) analizadas en paralelo, PCR positiva para virus de dengue, Zika o Chikungunya, o detección del antígeno NS1 de virus dengue.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante porcentaje y de las variables continuas mediante medias y desviaciones estándar o

medias y rango, en función de si siguen o no una distribución normal. Por otro lado, se ha realizado un análisis de las variables epidemiológicas clínicas y analíticas de la muestra total y de cada uno de los grupos, buscando diferencias entre ellos. La comparación de variables categóricas se ha realizado mediante la prueba de ji-cuadrado de Pearson. Para la comparación de las variables cuantitativas entre más de 2 grupos, se ha usado el test de ANOVA o de Mann-Whitney (pruebas no paramétricas), dependiendo de si siguen o no una distribución normal (según el test de Kolmogorov-Smirnov). Las variables que resultaron significativas en el análisis univariante ($p < 0,05$) se incluyeron en un análisis multivariante mediante regresión logística con el método "paso a paso" (*stepwise regression*) para identificar las variables asociadas de manera independiente con el diagnóstico de malaria y arbovirosis. La medida de asociación utilizada fue la *odds ratio* ajustada (ORA) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). En último lugar, se estimaron los índices de exactitud diagnóstica [sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN)] y las curvas COR (Característica Operativa del Receptor) para las variables que han resultado significativas en el análisis multivariante. Se calcularon las razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad (CP), ya que estos no se encuentran influidos por la prevalencia de la enfermedad.

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa IBM SPSS versión 22 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EE.UU.), XLSTAT 2021 (Statistical Software for Excel, Addinsoft, New York, EE.UU.) y GraphPad Prism 9.4.1 (GraphPad Software, San Diego, California EE.UU.).

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante (PI2021-086 ISABIAL 2021-0179) y al ser un estudio retrospectivo se concedió la exención del consentimiento informado. Se siguió la Guía de Buenas Prácticas Clínicas y la declaración de Helsinki.

Resultados

Entre los años 2000 y 2020, fueron atendidos en la consulta un total de 1.672 pacientes. En 398 pacientes, el motivo de consulta fue síndrome febril. De ellos, 107 fueron excluidos (7 por proceder de un viaje a una zona no tropical o subtropical, 19 al no tratarse finalmente de una enfermedad importada y 81 por no haber datos suficientes). Finalmente, se incluyeron un total de 291 pacientes. Ciento ocho (37,1%) se diagnosticaron de malaria, 28 (9,6%) de arbovirosis y 155 (53,3%) de otras enfermedades febriles. De todos ellos, 204 (70,1%) se derivaron desde el servicio de urgencias hospitalarias. En la Tabla 1, se recogen los diagnósticos finales de los pacientes.

Tabla 1. Etiología del síndrome febril en pacientes procedentes de países tropicales o subtropicales

Diagnóstico	Nº (%)
Malaria	108 (37,1)
<i>Plasmodium falciparum</i>	95 (32,6)
<i>Plasmodium vivax</i>	9 (3,1)
<i>Plasmodium ovale</i>	2 (0,7)
<i>Plasmodium malariae</i>	2 (0,7)
Arbovirosis^a	28 (9,6)
Dengue	18 (6,2)
Chikungunya	10 (3,4)
Zika	1 (0,3)
Otras enfermedades	155 (53,3)
Infección respiratoria	60 (20,6)
Diarrea del viajero	16 (5,5)
Infección tracto urinario	16 (5,5)
Enfermedad tuberculosa	15 (5,1)
Rickettsiosis	8 (2,7)
Leishmaniasis	6 (2,1)
Fiebre tifoidea	6 (2,1)
Esquistosomiasis aguda	5 (1,7)
Fiebre Q	5 (1,7)
Enfermedad sistémica	3 (1)
Enfermedad hematológica	3 (1)
Hepatitis aguda	3 (1)
Monoartritis aguda	2 (0,7)
Infección piel y partes blandas	2 (0,7)
Brucelosis	1 (0,3)
Leptospirosis	1 (0,3)
Cisticercosis	1 (0,3)
Rubeola	1 (0,3)
Toxoplasmosis	1 (0,3)

^aUn paciente fue diagnosticado de dos arbovirosis como causa de síndrome febril.

Las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la Tabla 2. De forma global, un 54% de los pacientes eran hombres y la media de edad fue de 36 años. Los pacientes con malaria eran más jóvenes y eran sobre todo VFA. El tiempo de consulta y de inicio de la fiebre tras el regreso fue más corto para los pacientes con malaria y arbovirosis. Respecto a las variables clínicas, en el grupo de malaria predominaron la cefalea y la hepatoesplenomegalia. En cuanto a los parámetros de laboratorio, los pacientes con malaria tenían más trombopenia (plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$), anemia (hemoglobina $< 12 \text{ g/dl}$), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $> 1 \text{ mg/dl}$), aumento de LDH (LDH $> 250 \text{ UI/L}$), aumento de PCR (PCR $> 10 \text{ mg/dL}$) y alteración del índice de Quick ($< 70\%$) de forma estadísticamente significativa. Los pacientes con arbovirosis presentaban con más frecuencia cefalea, exantemas y artromialgias, y valores más bajos de leucocitos, hemoglobina y PCR de forma estadísticamente significativa.

En la Tabla 3 se muestra el análisis univariante de las variables clínicas y analíticas de los grupos de pacientes con malaria y arbovirosis, y en la Tabla 4 se muestra el análisis multivariante de las variables que han resultado significativas en el análisis anterior. El diagnóstico de malaria se asocia con provenir de África subsahariana (ORA: 45,85; IC 95%: 9,45-222,49), ser VFA (ORA: 3,55; IC 95%: 1,21-10,46), tener cefalea (ORA: 10,62;

Tabla 2. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio

	Muestra global N = 291 n (%)	Malaria N = 108 n (%)	Arboviriasis N = 28 n (%)	Otros diagnósticos N = 155 n (%)	p
Sexo					0,013
Hombre	159 (54,6)	64 (59,3)	8 (28,6)	87 (56,1)	
Mujer	132 (45,4)	44 (40,7)	20 (71,4)	68 (43,9)	
Edad (años) [Media (DE)]	36 (14)	32 (15)	39 (13)	38 (13)	0,001
Tipo de paciente					
Inmigrante VFA	116 (39,9)	64 (59,3)	12 (42,9)	40 (25,8)	< 0,001
Inmigrante	64 (22)	16 (14,8)	1 (3,6)	47 (30,3)	< 0,001
Viajero	111 (38,1)	28 (25,9)	15 (53,6)	68 (43,9)	0,003
Tiempo en España^a (días)	94 (106)	108 (118)	89 (81)	82 (96)	0,273
Tiempo inicio síntomas (días) [Media (DE)]	203 (632)	46 (248)	16 (19)	356 (821)	< 0,001
Tiempo hasta consulta (días) [Media (DE)]	14 (31)	8 (16)	5 (4)	20 (39)	0,001
Continente					
África Subsahariana	172 (59,1)	100 (92,6)	2 (7,1)	70 (45,2)	< 0,001
Magreb	16 (5,5)	1 (0,9)	0	15 (9,7)	0,004
América Latina	69 (23,7)	3 (2,8)	21 (75)	45 (29)	< 0,001
Asia	34 (11,7)	4 (3,7)	5 (17,9)	25 (16)	0,005
Infección por VIH	25 (8,6)	10 (9,3)	0	15 (9,7)	0,232
Ingreso hospitalario	176 (60,5)	91 (84,3)	8 (28,6)	77 (49,7)	< 0,001
Quimioprofilaxis incompleta^b	149 (81,9)	86/92 (94)	13/14 (93)	50/76 (65)	< 0,001
Aspectos clínicos					
Cefalea	118 (40,5)	55 (51)	16 (57)	47 (30)	0,001
Exantema	33 (13,3)	1 (0,9)	15 (53)	17 (11)	< 0,001
Artromialgias	114 (39,2)	36 (33)	26 (93)	52 (33)	< 0,001
Diarrea	69 (23,7)	19 (17)	8 (28)	42 (27)	0,167
Hepatomegalia	35 (12,1)	21 (19,6)	1 (3,6)	13 (8,4)	0,008
Esplenomegalia	28 (9,7)	20 (18,7)	0	8 (5,2)	< 0,001
Adenopatías	34 (11,8)	8 (7,5)	3 (11,5)	23 (14,8)	0,201
Aspectos laboratorio					
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³) [Media (DE)]	6.753 (4.122)	6.047,8 (3.283)	5.206,4 (3.406)	7.524,8 (4.586)	0,002
Linfocitos (x 10 ³ /mm ³) [Media (DE)]	1.713 (1.627)	1.519,5 (1.605,8)	1.766,5 (2.100)	1.843 (1.529)	0,313
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³) [Media (DE)]	181 (110)	104 (64)	203 (95)	230 (108)	< 0,001
Hemoglobina (g/dL) [Mediana (RIC)]	12,9 (3,9-18,2)	12,1 (3,9-17,6)	14,1 (11,5-16,5)	13 (6,2-18,2)	0,003
AST (UI/L) [Mediana (RIC)]	29 (3-1.011)	35 (3-283)	29 (13-279)	26 (8-1.011)	0,002
ALT (UI/L) [Mediana (RIC)]	26,5 (5-622)	32 (7-396)	26,5 (10-356)	24 (5-622)	0,076
Bilirrubina [‡] (mg/dL) [Mediana (RIC)]	0,6 (0-21,5)	1,1 (0,2-21,5)	0,42 (0-2,3)	0,49 (0-12)	< 0,001
LDH [‡] (UI/L) [Media (DE)]	375 (249)	449 (276)	289 (143)	339 (229)	0,020
Cr (mg/dL) [Mediana (RIC)]	0,8 (0,3-10,1)	0,86 (0,3-10,1)	0,72 (0,4-1,3)	0,84 (0,3-4,3)	0,004
PCR (mg/dL) [Media (DE)]	7,2 (8,4)	9,6 (7,2)	2,2 (4,4)	6,3 (9,3)	< 0,001
Quick [‡] (%) [Mediana (RIC)]	87 (24-100)	83 (50-100)	100 (81-100)	88,5 (24-100)	0,006
APTT [‡] (s) [Media (DE)]	1,2 (2,4)	1,01 (0,33)	0,95 (0,12)	1,47 (3,55)	0,535

^aEn el caso de pacientes inmigrantes.

^bSe expresa sobre el total de pacientes en los que estaba indicada.

[‡]Para estas variables existen datos perdidos en cada uno de los grupos.

VFA: inmigrante que visita a familiares y amigos; VIH: virus inmunodeficiencia humana; GOT/AST: aspartato aminotransferasa; GPT/ALT: alanina aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; Cr: Creatinina; PCR: proteína C reactiva; APTT: Tiempo trombotoplastina parcial activada.

Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

IC 95%: 3,20-35,28) y presentar cifras de plaquetas < 150.000/mm³ (ORa: 16,47; IC 95%: 5,46-49,7). En el caso de las arboviriasis, las variables asociadas de forma independiente con este diagnóstico fueron proceder de Centroamérica y Sudamérica (ORa: 5,07; IC 95%: 1,73-14,92), exantema (ORa: 5,10; IC 95%: 1,72-17,02) y artromialgias (ORa: 14,5; IC 95%: 3,05-68,80).

La Tabla 5 recoge el análisis de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud de las variables identificadas en el análisis multivariante y sus combinaciones. En el caso de la malaria, los cocientes de probabilidad negativos son las que tienen

más significación en el caso de las variables tomadas de forma individual. Así, si el paciente no procede de África, la probabilidad de no tener malaria es 7 veces mayor que de tenerla (CP = 0,13). Cuando se introducen las variables combinadas, se pierde sensibilidad a costa de aumentar la especificidad y los CPP. Así, proceder de un país de África subsahariana, ser inmigrante VFA, presentar cefalea y trombopenia tiene un VPP de 93,3% (IC 95%: 84,4-100) y un CPP de 23,72 (IC 95%: 5,76-97,62).

En el caso de pacientes con arboviriasis, la combinación de proceder de Centroamérica y Sudamérica, tener

Tabla 3. Análisis univariante de las variables asociadas con el diagnóstico de malaria y arbovirosis

	Malaria		Arbovirosis	
	Odds ratio (IC 95%)	P	Odds ratio (IC 95%)	P
Sexo, varón	1,35 (0,83-2,18)	0,224	0,29 (0,13-0,69)	0,004
Edad < 35 años	1,36 (0,85-2,20)	0,224	0,52 (0,23-1,19)	0,162
África subsahariana	15,57 (6,87-35,33)	< 0,001	–	–
Centroamérica y Sudamérica	–	–	13,78 (5,54-34,31)	< 0,001
Inmigrante VFA	3,67 (2,22-6,04)	< 0,001	1,15 (0,52-2,52)	0,734
Exantema	0,04 (0,01-0,33)	< 0,001	15,71 (6,49-37,99)	< 0,001
Artromialgias	0,67 (0,41-1,10)	0,117	25,85 (5,99-111,41)	< 0,001
Cefalea	1,97 (1,22-3,21)	0,006	2,11 (0,96-4,63)	0,060
Diarrea	0,57 (0,31-1,03)	0,059	1,32 (0,56-3,16)	0,525
Hepatomegalia	2,95 (1,43-6,08)	0,003	0,25 (0,03-1,89)	0,146
Esplenomegalia	5,03 (2,13-11,87)	< 0,001	–	–
Adenopatías	0,5 (0,21-1,12)	0,085	0,97 (0,27-3,41)	0,959
Quimioprofilaxis inadecuada	6,14 (2,39-15,76)	< 0,001	–	–
Leucocitos < 5.000/mm ³	1,52 (0,94-2,48)	0,089	2,01 (0,92-4,39)	0,077
Linfocitos < 1.000/ mm ³	1,95 (1,16-3,29)	0,012	1,32 (0,59-2,95)	0,499
Plaquetas < 150.000/ mm ³	15,73 (8,60-28,75)	< 0,001	0,55 (0,24-1,25)	0,150
Hemoglobina < 12 g/dL	3,00 (1,80-5,01)	< 0,001	0,15 (0,03-0,63)	0,003
LDH ≥ 250 UI/L	3,59 (1,67-7,67)	0,001	0,68 (0,18-2,65)	0,575
Bilirrubina > 1 mg/dL	2,90 (1,77-4,75)	< 0,001	0,44 (0,18-1,07)	0,066
GOT > 50 UI/L	1,37 (0,79-2,39)	0,248	0,89 (0,35-2,33)	0,826
GPT > 50 UI/L	1,34 (0,78-2,29)	0,224	1,18 (0,49-2,79)	0,714
Índice de Quick < 70%	1,52 (0,61-3,78)	0,483	1,14 (1,08-1,21)	0,132
PCR > 10 mg/dL	2,83 (1,59-5,01)	< 0,001	0,09 (0,01-0,72)	0,005

VFA: Inmigrante que visita a familiares y amigos; GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

exantema y artromialgias es la que ofrece mayor CPP [20,66 (IC 95%: 7,74-55,21)] con un VPP de 68,7% (IC 95%: 46,0-91,5).

Se han realizado las curvas COR y calculado el área bajo la curva (ABC) para las variables que han resultado significativas en el análisis multivariante (Figura 1). En el caso de la malaria, la combinación de proceder de África, ser VFA, tener trombopenia y cefalea tiene un ABC = 0,64 (IC 95% = 0,57-0,70; $p < 0,001$), mayor que si únicamente se incluyen las variables proceder de África, ser VFA y tener trombopenia (ABC = 0,61, IC 95% = 0,55-0,68; $p < 0,001$). Para las arbovirosis, la combinación proceder de América latina, tener artromialgias y exantema tuvo un ABC = 0,68 (IC 95% = 0,60-0,76; $p < 0,001$), algo mayor que si se excluye la variable exantema (ABC = 0,63, IC 95% = 0,55-0,71; $p < 0,001$).

Tabla 4. Análisis multivariante para el diagnóstico de malaria y de arbovirosis

	Odds ratio	IC 95%	p
Malaria			
África subsahariana	45,85	9,45-222,49	< 0,001
Inmigrante VFA	3,55	1,21-10,46	0,021
Cefalea	10,62	3,20-35,28	0,000
Trombopenia	16,47	5,46-49,7	0,000
Arbovirosis			
América Latina	5,07	1,73-14,92	0,003
Exantema	5,10	1,72-17,02	0,004
Artromialgias	14,50	3,05-68,80	0,001

VFA: Inmigrante que visita a familiares y amigos.

Los valores de p en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

Discusión

El presente estudio muestra resultados concordantes a los descritos en la literatura. La malaria es la primera causa de fiebre en pacientes procedentes del África subsahariana, y el *Plasmodium falciparum* el agente etiológico más frecuente^{6,14,20}. Las causas de fiebre en pacientes no diagnosticados de malaria ni arbovirosis son similares a las series de otros trabajos^{2,3,14}, y en nuestro estudio las infecciones respiratorias, seguidas de la diarrea y las infecciones del tracto urinario, son las principales.

La prevalencia de malaria varía entre los estudios, y en nuestro trabajo es una de las más altas (37%). Los pacientes del grupo de malaria son similares a los que se pueden encontrar en otros estudios. La mayoría eran hombres VFA procedentes de África subsahariana y más jóvenes que el resto de grupos. Es sabido que el ser VFA es un factor de riesgo al asociarse con menor realización de medidas de profilaxis. Junto a los pacientes con arbovirosis, tanto el tiempo de inicio de la fiebre tras el regreso como el tiempo de consulta, eran menores que en los pacientes con otros diagnósticos, lo cual está en relación con la patogenia de la enfermedad. Las variables clínicas y de laboratorio descritas son concordantes con las características de la enfermedad y con el resto de los estudios. Presentaban más cefalea, trombopenia, elevación de LDH y de PCR respecto a los otros grupos. Los pacientes con malaria y arbovirosis tenían cifras más bajas de leucocitos que el resto. La cefalea se describe como uno de los síntomas típicos de la enfermedad (75-80%) y se relaciona con

Tabla 5. Índices de exactitud diagnóstica para pacientes con malaria y para pacientes con arbovirosis

	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Malaria						
África	93,5 (86,9-97)	51,9 (44,7-59)	53,4 (46,3-60,6)	93,1 (88,2-98)	1,95 (1,66-2,28)	0,13 (0,06-0,26)
Inmigrante VFA	59,3 (49,8-68)	71,6 (64,6-77,6)	55,2 (46,1-64,2)	74,9 (68,4-81,3)	1,52 (1,23-1,89)	0,42 (0,26-0,68)
Cefalea	50,9 (41,6-60,2)	65,6 (58,4-72,1)	46,6 (37,6-55,6)	69,4 (62,5-76,2)	1,48 (1,13-1,94)	0,75 (0,60-0,93)
Trombopenia	82,4 (74-88,5)	76 (69,2-81,6)	66,9 (58,9-74,9)	88 (82,9-93)	3,43 (2,61-4,49)	0,23 (0,15-0,35)
África + VFA	56,5 (47,1-65,4)	89,1 (83,6-92,9)	75,3 (65,9-84,7)	77,6 (72-83,3)	5,17 (3,3-8,07)	0,49 (0,39-0,61)
VFA + Trombopenia	51,9 (42,5-61)	90,7 (85,5-94,2)	76,7 (67-86,4)	76,1 (70,5-81,8)	5,58 (3,43-9,09)	0,53 (0,43-0,65)
África + Trombopenia	75,9 (67-83)	90,2 (84,9-93,7)	82 (74,5-89,5)	86,4 (81,5-91,3)	7,72 (4,92-12,12)	0,27 (0,19-0,38)
Cefalea + Trombopenia	41,7 (32,8-51,1)	91,8 (86,8-95)	75 (64-86)	72,7 (67-78,5)	5,08 (2,98-8,67)	0,64 (0,54-0,75)
África + VFA+ Trombopenia	49,1 (39,8-58,4)	96,7 (92,8-98,6)	89,8 (82,1-97,5)	76,3 (70,8-81,8)	14,97 (6,66-33,65)	0,53 (0,44-0,64)
África + VFA + Cefalea + Trombopenia	25,9 (18,6-35)	98,9 (95,8-99,9)	93,3 (84,4-100)	69,3 (63,8-74,9)	23,72 (5,76-97,62)	0,75 (0,67-0,84)
Arbovirosis						
Centroamérica y Sudamérica	75 (56,3-87,5)	82,1 (77-86,3)	30,9 (19,9-41,9)	96,9 (94,6-99,1)	4,2 (2,99-5,87)	0,30 (0,16-0,58)
Exantema	53,6 (35,8-70,4)	93,2 (89,4-95,7)	45,5 (28,5-62,4)	95 (92,3-97,6)	7,83 (4,46-13,76)	0,49 (0,33-0,74)
Artromialgias	92,9 (76-99)	66,5 (60,6-72)	22,8 (15,1-30,5)	98,9 (97,3-100)	2,78 (2,27-3,39)	0,11 (0,03-0,41)
América + Exantema	39,3 (23,6-57,6)	96,6 (93,5-98,3)	55,0 (33,2-76,8)	93,7 (90,8-96,6)	11,48 (5,21-25,29)	0,67 (0,47-0,85)
América + Artromialgias	75 (56,3-87,5)	92,8 (88,9-95,4)	52,5 (37-68)	97,2 (95,2-99,2)	10,4 (6,4-16,8)	0,27 (0,14-0,51)
Exantema + Artromialgias	50,0 (32,7-67,3)	96,6 (93,5-98,3)	60,9 (40,9-80,8)	94,8 (92,1-97,4)	14,61 (6,96-30,66)	0,52 (0,36-0,75)
América + Exantema + Artromialgias	39,3 (23,6-57,6)	98 (95,5-99,3)	68,7 (46,0-91,5)	93,8 (91,0-96,7)	20,66 (7,74-55,21)	0,62 (0,46-0,83)

VFA: inmigrante que visita a familiares y amigos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo, CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo.

la liberación de citoquinas proinflamatorias. No hay diferencias en frecuencia o intensidad entre los casos de malaria y los que desarrollan malaria cerebral. Igualmente, la trombopenia se asocia clásicamente a malaria y es de etiología multifactorial (hiperesplenismo, autoinmune, trastornos de la coagulación). En cuanto a la elevación de la PCR, existe un metanálisis²⁸ que la describe como un biomarcador para detección precoz y monitorización de la gravedad de la malaria de forma estadísticamente significativa al compararla con casos de malaria leve o fiebre por otras causas. No obstante, no describen qué enfermedades se incluyen en el grupo de fiebre por otras causas. En nuestro caso, sí se han incluido tanto enfermedades bacterianas como víricas o sistémicas.

Son varios los estudios que han intentado diseñar un modelo predictivo para el diagnóstico de malaria en zonas no endémicas^{15,17-19,23-25}. Los resultados de estos son difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de la población que recogen (algunos incluyen pacientes asintomáticos)¹⁸ y porque las variables escogidas son en ocasiones subjetivas y poco reproducibles. Existe también variabilidad en cuanto al tiempo de desarrollo de la fiebre desde que el paciente regresa del viaje. En algunos trabajos se limita a 3 meses¹⁹ y en otros a 6 meses¹⁷. Es sabido que la infección por *P. vivax* y *P. ovale* puede ocasionar fiebre a largo plazo por la activación de hipnozoitos hepáticos y la liberación de merozoitos a la sangre, que solo se detectarían realizando una determinación durante el pico febril. También la malaria por *P. malariae* y menos frecuentemente por *P. falciparum* pueden manifestarse clínicamente años después de la infección. Por este motivo, acotar el tiempo de desarrollo de la fiebre podría infraestimar la prevalencia de malaria.

En este estudio, al igual que en el de Bottieau *et al.*²⁴, la cefalea es una variable que se incluye en el modelo predictivo final. No obstante, cabe destacar que al ser un síntoma, y por tanto subjetivo, podría ser una limitación. En otros estudios, la esplenomegalia^{19,24} (medida por exploración física) ha resultado ser una variable predictora, no obstante, en nuestro caso no se ha incluido en el modelo final. Esto probablemente sea debido a la baja prevalencia en nuestra muestra (únicamente un 9,7%), ya que únicamente se han incluido aquellos pacientes donde se especificaba la presencia o ausencia de este hallazgo en la exploración física. Otras variables clínicas que han mostrado asociación en otros estudios ha sido el dolor abdominal¹⁸, los vómitos^{18,24}, mialgias¹⁸, sudoración¹⁹ y fiebre sin foco²⁴, que no se han recogido en nuestro estudio. El haber realizado una quimioprofilaxis inadecuada también se incluye en el análisis multivariante de otros estudios^{18,19,24}, pero no en el nuestro, debido a la falta de información en las historias clínicas. En cuanto a las variables analíticas, otros estudios muestran asociación con anemia¹⁹, leucopenia¹⁹, eosinófilos bajos (< 5%)¹⁹, elevación de ALT y LDH²⁴. En nuestro caso, la anemia, la leucopenia, y la elevación de LDH resultaron significativas en el análisis univariante pero no en el análisis multivariante. Del mismo modo, la hiperbilirrubinemia, que es un parámetro que en otros estudios ha resultado predictora de malaria^{15,24}, no se incluye en nuestro modelo final, probablemente por la falta de datos en la recogida.

Las arbovirosis son una causa cada vez más frecuente de fiebre tras un viaje^{20,21,26}, especialmente el dengue²⁷. En nuestro estudio fue la más frecuente, probablemente con relación a que las epidemias de Zika y Chikungunya han sido posteriores en el tiempo y el número de datos recogidos es menor. De hecho, entre los estudios que

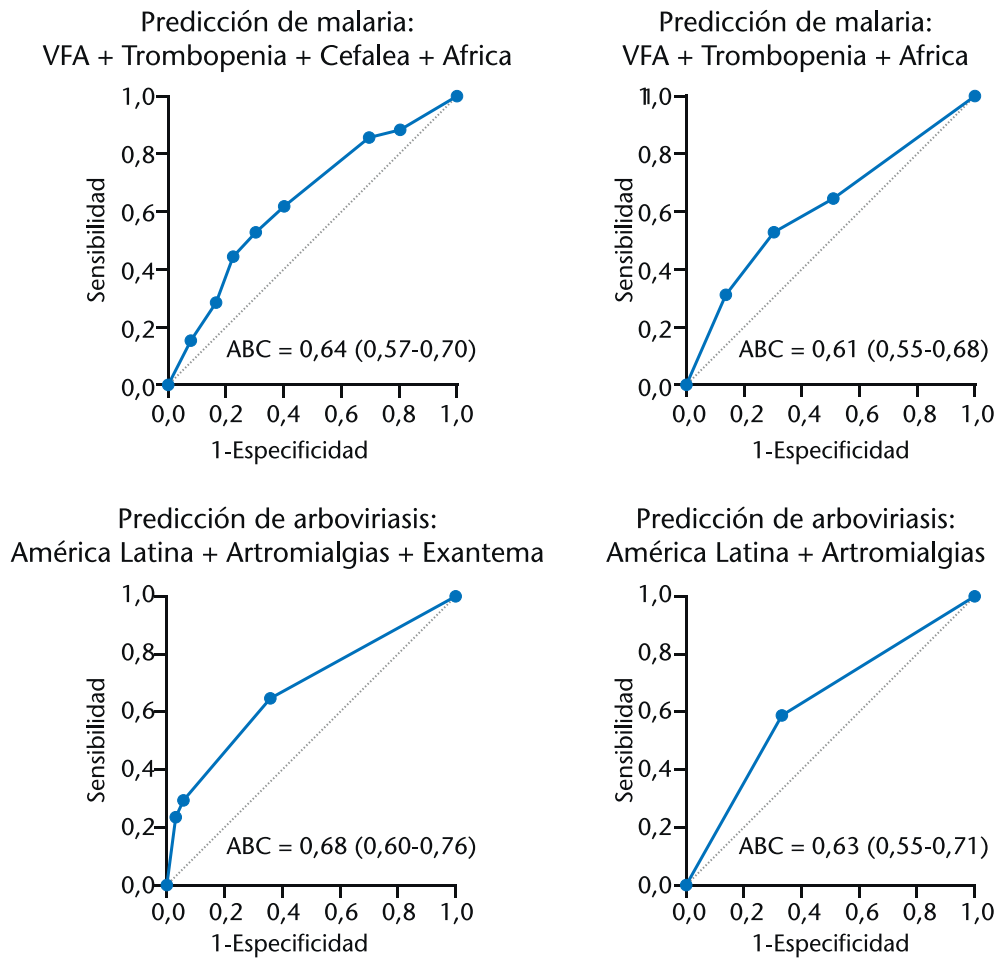


Figura 1. Curvas de la característica operativa del receptor (COR) de las variables combinadas predictoras de malaria y arbovirisias.

VFA: inmigrante que visita a familiares y amigos; ABC: área bajo la curva.

analizan variables predictivas, el estudio de Bottieu *et al.*²⁴ es el único que incluye arbovirisias y exclusivamente Dengue. En él, se hace un análisis de riesgo para los pacientes con dengue, comparándolo frente a otras causas de fiebre, excluyendo la malaria. En ese caso, existe más probabilidad de tener la enfermedad si se proviene de Centroamérica y Sudamérica (CPP = 29), Asia del Sur o el del Pacífico (CPP = 3,3), se tiene leucopenia (CPP = 3,3), exantema (CPP = 2,8) o trombocitopenia (CPP = 2). En nuestro estudio, las arbovirisias fueron hasta 20 veces más frecuente en pacientes con artromialgias, exantema y procedentes de Centroamérica y Sudamérica, por lo que únicamente con variables clínicas se puede hacer una aproximación diagnóstica. Aunque la mayoría de las veces cursan de manera asintomática o con síntomas leves, la aparición de síntomas implica un mayor riesgo de desarrollar complicaciones durante o tras la enfermedad, como el dengue grave, el síndrome de Guillain-Barré, microcefalia asociada al Zika, o las artalgias poschikungunya²⁹, por lo que su reconocimiento es importante, especialmente en los servicios de urgencias, que muchas veces es el primer lugar de contacto con el paciente.

Las ABC, calculadas para ambos modelos predictivos, se encuentran a medio camino entre la no discriminación (ABC = 0,5) y la discriminación perfecta (ABC = 1). El único trabajo realizado que aporta curvas COR es el de Casalino *et al.*¹⁷. No obstante, no utiliza un modelo combinado, sino que aporta una curva para variables clínicas y otras para variables de laboratorio. Su estudio concluye que ninguna de las variables, sola o combinada, tiene la suficiente sensibilidad o especificidad para permitir el diagnóstico de malaria. El trabajo de D'Acromont *et al.*¹⁹ es el único que habla de iniciar un tratamiento antimalárico empírico si la probabilidad postest es mayor del 80%, aunque reconoce que este umbral es arbitrario. En nuestro caso, la probabilidad postest es de 89% para la combinación de las variables, con un CPP más alto para malaria.

Consideramos que la principal fortaleza de nuestro estudio es ser el primero, según nuestro conocimiento, que evalúa los factores predictores de malaria en España e incluye además arbovirisias. Por otra parte, los modelos predictivos se han construido a partir de variables clínicas y analíticas disponibles en cualquier servicio de urgencias.

Respecto a las limitaciones, en primer lugar se trata de un estudio retrospectivo de más de 20 años, por lo que algunos datos no se han podido recoger al no disponer de las historias informatizadas y algunos pacientes se han excluido al no haber una confirmación microbiológica por no disponer de las técnicas de diagnóstico actuales. En segundo lugar, el tamaño muestral para arboviriasis es bajo y probablemente haya influido a la hora de mostrar asociación con alguna variable. En tercer lugar, aunque la población incluida es joven, el número de niños es escaso como para extrapolar los resultados a esta población. Y en último lugar, es un estudio de un único centro y los resultados obtenidos pudieran no ser extrapolables a otras regiones de España.

En conclusión, el proceder de África subsahariana, ser VFA, tener trombopenia (plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$) y cefalea se asocian de forma independiente con malaria. Esto supone que ante cualquier paciente con síndrome febril importado que presente estas cuatro características se debería intentar realizar un diagnóstico parasitológico temprano, y en el caso de centros donde no exista disponibilidad de test, el diagnóstico se vaya a demorar y el paciente esté grave, iniciar un tratamiento antimalárico empírico. Los viajeros con síndrome febril que proceden de Centroamérica y Sudamérica y tienen artromialgias tienen una elevada probabilidad de tener arboviriasis.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente estudio.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimientos: Al personal de Microbiología, de Urgencias y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas que han contribuido con su trabajo en la aproximación diagnóstica del cuadro febril tras un viaje a zona tropical y subtropical.

Bibliografía

- Aparicio Azcárraga P, Torrús Tendero D, Treviño Maruri B. Guía de aproximación al viajero con fiebre al regreso del trópico. Guía SEIMC 2006. (Consultado 22 Junio 2022). Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-GuiaClinica1_2006_Viajero.pdf
- Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina JA, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M, et al. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:528-34.
- Zubero Sulibarría Z, Santamaría Jáuregui JM, Muñoz Sánchez J, Teira Cobo R, Baraia-Etxaburu Arteché J, Cisterna Cáncer R. Enfermedades importadas "tropicales": experiencia de una consulta especializada en un hospital general. *Rev Clin Esp*. 2000; 200:533-7.
- GeoSentinel Surveillance Network. GeoSentinel Surveillance of Illness in Returned Travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med*. 2013;158:456-68.
- Ramírez-Olivencia G, Herrero MD, Subirats M, de Juanes JR, Peña JM, Puente S. Paludismo importado en adultos. Perfil clínico, epidemiológico y analítico. *Rev Clin Esp*. 2012;212:1-9.
- Valle Borrego B, García Romo E, Olabarrieta Arnal I, Orizales Lago CM, Jesús Merino F. Emerging and imported diseases diagnosed in the emergency department of a hospital in Madrid. *Emergencias*. 2018;30:332-5.
- Pigott DC. Emergency department evaluation of the febrile traveler. *J Infect*. 2007; 54:1-5.
- Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: Prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:142-9.
- Wan MM, Doan Q, Kissoon N. The knowledge needs for Canadian paediatric emergency physicians in the diagnosis and management of tropical diseases: A national physician survey. *Paediatr Child Health*. 2020;26:138-44.
- Bejarano Redondo G, García-Lamberechts EJ, Gil Mosquera M, Jiménez Morillas F, López Izquierdo R, Modol Deltell JM, et al. Current status of medical care of emerging infectious diseases at hospital emergency services in Spain. *An Sist Sanit Navar*. 2021; 44:153-61.
- Comelli A, Guarner ME, Tomasoni LR, Fanetti Zamboni A, Moreno Pavón B, Zanotti P, et al. Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria in children: characteristics and useful factors in the risk stratification. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102-96.
- González A, Nicolás JM, Muñoz J, Castro P, Mas J, Valls ME, et al. Severe imported malaria in adults: retrospective study of 20 cases. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81:595-9.
- Fuertes PZ, Pérez-Ayala A, Molina JAP. Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in Spanish travelers. *J Travel Med*. 2010; 17:303-9.
- Moya Notario N, Hernández-Cabrera M, Carranza-Rodríguez C, Pisos-Álamo E, Jaén-Sánchez N, Pérez-Arellano JL. Síndromes febriles en el viajero que regresa de regiones tropicales atendidos en una unidad monográfica. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:436-42.
- Doherty JF, Grant AD, Bryceson ADM. Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *QJM*. 1995;88:277-81.
- GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the Geosentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1560-8.
- Casalino E, le Bras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med*. 2002;162:1625-30.
- Ansart S, Perez L, Thellier M, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers seen as outpatients. *J Travel Med*. 2010;17:124-9.
- D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pécoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: An aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:481-6.
- Grobusch MP, Weld L, Goorhuis A, Hamer DH, Schunk M, Jordan S, et al. Travel-related infections presenting in Europe: A 20-year analysis of Euro Trav Net surveillance data. *Lancet Reg Health Eur*. 2020;1:100001.
- Fernandez-Garcia MD, Bangert M, de Ory F, Potente A, Hernandez L, Lasala F, et al. Chikungunya virus infections among travellers returning to Spain, 2008 to 2014. *Euro Surveill*. 2016;21:30336.
- Crespillo-Andújar C, Díaz-Menéndez M, Trigo E, Arsuaga M, De la Calle F, Lago M, et al. Characteristics of Zika virus infection among international travelers: A prospective study from a Spanish referral unit. *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101543.
- Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53:518-21.
- Bottieau E, Clerinx J, van den Enden E, van Esbroeck M, Colebunders R, van Gompel A, et al. Fever after a stay in the tropics: Diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine*. 2007;86:18-25.
- Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21:272-6.
- Redondo-Bravo L, Ruiz-Huerta C, Gomez-Barroso D, Sierra-Moros MJ, Benito A, Herrador Z. Imported dengue in Spain: a nationwide analysis with predictive time series analyses. *J Travel Med*. 2019;26:72.
- Su CP, Wang YY, Ku KC, Fang CT. Clinical and epidemiological characteristics of imported dengue fever among inbound passengers: Infrared thermometer-based active surveillance at an international airport. *PLoS One*. 2019;14:e0225840.
- Wilairatana P, Mahannop P, Tussato T, Hayeedoloh I, Boonhok R, Klangbud W, et al. C-reactive protein as an early biomarker for malaria infection and monitoring of malaria severity: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:22033.
- Wong E, Suárez JA, Naranjo L, Castrejón-Alba MM. Arbovirus Rash in the Febrile Returning Traveler as a Diagnostic Clue. *Curr Trop Med Rep*. 2021;8:91-8.