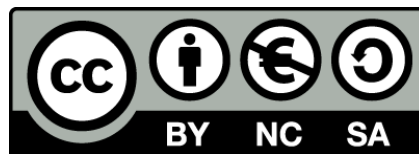




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Actualización en la epidemiología de la estrogiloidiasis

Ángela Martínez Pérez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Medicina
i Ciències de la Salut

*Actualización en la
epidemiología de la
estrongiloidiasis*

TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO
DE PUBLICACIONES

PROGRAMA DOCTORADO MEDICINA
E INVESTIGACIÓN TRANSVERSAL

TRABAJO PRESENTADO POR:

ANGELA MARTINEZ PEREZ

Para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

DIRECTORES:

DRA. ANA REQUENA MENDEZ Y DR. JOAN GENÉ BADÍA

Barcelona, junio 2021



Los doctores Ana Requena Méndez y Joan Gené Badía

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada “Actualización en la epidemiología de la estrongiloidiasis” ha sido realizada por Ángela Martínez Pérez bajo su dirección y tutela en el Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona.

El trabajo reúne las condiciones necesarias para aspirar al grado de DOCTOR en Medicina en el marco del programa de doctorado “Medicina i Recerca Translacional” y está en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente.

Se hace constar a los efectos oportunos, en Barcelona a 3 de junio de 2021.

Dra. Ana Requena Méndez

Dr. Joan Gené Badía

Para Mahamadou, Daniel N.F y Shiva.

“L’essentiel est invisible aux yeux”

Antoine de Saint Exupéry

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es sobre todo el fruto de la supervisión de mi directora, Ana Requena Méndez y de mi tutor, Joan Gené. Quiero agradecerles su disponibilidad, sus ánimos, buena predisposición y sus acertados comentarios a la hora de conducir tanto el presente texto como la línea investigadora de esta tesis doctoral. Gracias a los dos.

Gracias también al otro Joan (Mitjavila), pues fue el primero en mostrarme el largo camino de la investigación hecha en atención primaria. Gracias también a los demás compañeros del actual Consorci de Atenció Primària en Salut Barcelona Esquerra (CAPSBE), donde no sólo empezó mi formación como médico, sino también como investigadora. Gracias por enseñarme que la buena práctica clínica convive con la cercanía al paciente y la sociedad a la que atendemos. Sin olvidar vuestra capacidad de formar, la capacidad docente y el incalculable potencial de los profesionales que me han rodeado los últimos años. Merecen especial mención mis compañeros del CAP Casanova, mi segunda casa, por haberme hecho ver que más importante que lo que uno hace, es junto a quien lo hace. Laia, Anto, amigas, doctoras, doctorandas e intrépidas varias: Gracias.

Desde aquí quiero acordarme también del profesor Carlos Muñoz, quien en la Facultad de Medicina de Valencia, intentando enseñarme inmunología y microbiología clínica en las tutorías, me hizo ver lo importante que era formarse en patología infecciosa.

Gracias también a Claudia Fortuny, Jose Luis Blanco, Marta Clavo, Nuria Serre y Emilia Sanchez por la preparación que me ofrecieron antes de ir a India, y por el apoyo que en todo momento siguieron dándome desde Barcelona mientras yo trabajaba en el actual Infectious Diseases Center. Sin olvidar su apoyo a mi regreso. En este sentido, y en otros muchos, quiero agradecer a Ethel Sequeira que se fijase en mí para vivir esa experiencia, primera de otras tantas que han venido después. Y gracias le sigo dando por todo lo que además ha ido haciendo por mí.

Agradezco al personal del sanatorio de Fontilles y a los organizadores de aquel curso de Experto en Dermatología Tropical todo lo que me mostraron sobre el tema, práctico y teórico, así como sobre el mundo de la cooperación y la Salud Internacional. Gracias a los compañeros de aquella entrañable experiencia, en la que acudir cada mes a una leprosería fue algo que hice con alegría e ilusión.

Merece especial mención mi paso por la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*. Allí conocí personas, profesores y compañeros, que me aportaron muchísimo en lo profesional y en lo personal. Gracias a todos por seguir estando ahí como si no hubieran pasado los años, formando parte de una hermandad de *Alumni*. *Thank you so much, you know who you are*.

Por supuesto quiero agradecer a los miembros de la Unidad de Tropical del Hospital Ramón y Cajal no sólo lo mucho que me enseñaron sobre investigación y Salud Internacional, sino también el gran apoyo personal que me brindaron en los momentos difíciles. Rogelio, Begoña, Francesca, Pepe, Nacho y Liliana: Gracias por haber estado ahí mostrándome tantas cosas valiosas mientras yo pasaba el luto.

Gracias a todos los colegas colaboradores de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional por haber cedido sus datos, y por haber colaborado tanto en los trabajos que realizamos juntos. En especial gracias a Nano, Moncef y Jose Luis, por compartir sus buenas ideas y oportunos comentarios.

Gracias a Lola e Isabel, de Medicus Mundi Castilla La Mancha. Gracias a Ana Mingo y al resto de los Amigos del Cayapas. Gracias a MSF-OCBA y a los compañeros de SOS-refugiats. Sin estas experiencias, tampoco existirían otras.

Y en lo personal quiero agradecer a mi madre los ratos que ha ejercido de abuela mientras yo escribía este texto. Gracias a mi hermana por el apoyo moral. Gracias a Inés y a Dani por revisarlo, por animarme y escuchar a veces mis lamentos.

Y sobre todo gracias a Alberto Basurto, quien básicamente lo ha hecho todo y más. Gracias por hacer de padre, ser pareja, mayordomo, chófer, jefe de mantenimiento, secretario, y crítico objetivo e incansable. Gracias, en definitiva, por estar ahí y acompañarme.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS:.....	1
1 RESUMEN DEL PROYECTO DE TESIS.....	3
Abstract.....	5
2 INTRODUCCIÓN.....	7
2.1 Ciclo biológico de <i>S.stercoralis</i> y sus implicaciones	7
2.2 Epidemiología actual de <i>S.stercoralis</i> y el papel de la migración.	11
2.3 Espectro clínico de la infección por <i>S.stercoralis</i>	19
2.4 Factores de riesgo	23
2.5 Retos diagnósticos de la infección por <i>S.stercoralis</i>	25
2.6 Del tratamiento y sus barreras de acceso.....	27
2.7 Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional.	29
3 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO:	31
3.1 Justificación	31
3.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO:	37
4 OBJETIVOS	39
4.1 Objetivo principal	39
4.2 Objetivos secundarios.....	39
5 ASPECTOS ÉTICOS	41
6 RESUMEN BREVE DE LOS ARTÍCULOS.....	43
6.1 Vigilancia de la estrongiloidiasis en pacientes ingresados en España (1998-2014)	43
6.2 Manejo de estrongiloidiasis severa en centros de referencia de España. ..	61
6.3 Manifestaciones clínicas asociadas con estrongiloidiasis en inmigrantes y el potencial impacto de la inmunosupresión: Un estudio de casos y controles. ...	77
7 DISCUSIÓN	93

8 CONCLUSIONES.....	103
9 BIBLIOGRAFÍA	105
10 ANEXOS	117
Anexo 1: Is strongyloidiasis endemic in Spain?.....	117
Anexo 2: Aprobación Comité ético estudios 1 y 2.....	121
Anexo 3: Comité ético estudio 3 Pathogens	123
Anexo 4: Formulario solicitud CMBD	125
Anexo 5: Cuestionario recogida datos estudio 3.....	131

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Ciclo biológico de <i>Strongyloides stercoralis</i>	8
Figura 2: Número de estudios publicados por país entre 1989 y 2014, con localización indicada.	11
Figura 3: Localización del área de La Safor.	14
Figura 4: Países donde la estrongiloidiasis es endémica.....	17
Figura 5: Búsqueda bibliográfica del término MeSH <i>Strongyloides stercoralis</i> en el buscador Pubmed	32

ABREVIATURAS:

CMDB: Conjunto Mínimo Básico de Datos

ECDC: European Center for Disease Prevention and Control

EEUU: Estados Unidos

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FDA: Food and Drug Administration

HTLV-1: Virus Linfotrópico de células T humanas tipo 1.

IC: Intervalo de Confianza

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IFAT: Immunofluorescence Antibody Test

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III

LIPS: Luciferase-immunoprecipitation System

NTD: Neglected Tropical Diseases

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PCR: Polymerase Chain Reaction

REDIVI: Red Cooperativa para estudio de Infecciones Importadas por Inmigrantes y Viajeros

RIQ: Rango Intercuartílico

RR: Risk Ratio o Riesgo Relativo

SD: Standard Deviation

SEMETS: Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional

VFR: Visiting Friends and Relatives

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS:

Tesis en formato de compendio de artículos. La tesis consta de CUATRO objetivos, uno general y tres objetivos específicos, y TRES artículos. Todos los artículos dan respuesta al objetivo principal: Evaluar la situación epidemiológica de la estrongiloidiasis en España, y el papel de la inmigración, así como de los nuevos factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad. Cada uno de ellos responde además a cada uno de los diferentes objetivos específicos.

Artículo 1:

Belhassen-García M, Alonso-Sardón M, **Martinez-Perez A**, Soler C, Carranza-Rodriguez C, Pérez-Arellano JL, et al. Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014). Plos ONE. 2017;12(12):e0189449.

Factor de Impacto y cuartil según *Journal Citation Report 2019-2020*: 2.740 Q2

Área de conocimiento: Medicina

Objetivo relacionado: Analizar la incidencia de la estrongiloidiasis en España a nivel hospitalario a partir los datos disponibles entre 1998 y 2014.

Artículo 2:

Martinez-Perez A, Roure Díez S, Belhassen-Garcia M, Torrús-Tendero D, Perez-Arellano JL, Cabezas T, et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2018;12(2):e0006272.

Factor de Impacto y cuartil según *Journal Citation Report 2019-2020*: 3.885, Q1

Área de conocimiento: Medicina

Objetivo relacionado: Describir los casos de enfermedad grave por *Strongyloides stercoralis* atendidos en centros de referencia, su perfil epidemiológico, sus antecedentes patológicos y sus presentaciones clínicas.

Artículo 3:

Martinez-Pérez A, Soriano-Pérez MJ, Salvador F, Gomez-Junyent J, Villar-Garcia J, Santin M, et al. Clinical Features Associated with Strongyloidiasis in Migrants and the Potential Impact of Immunosuppression: A Case Control Study. *Pathogens*. 2020;9(6):507

Factor de Impacto y cuartil según *Journal Citation Report 2019-2020* 3.018, Q2
Área de conocimiento: Medicina.

Objetivo relacionado: Determinar los factores de riesgo asociados con la estrongiloidiasis en inmigrantes residentes fuera de un área endémica.

1 RESUMEN DEL PROYECTO DE TESIS.

La estrongiloidiasis es una enfermedad que presenta un amplio espectro clínico causada por el nematodo *Strongyloides stercoralis* (*S.stercoralis*). Este geohelminto se transmite a través de la piel cuando ésta entra en contacto directo con suelos contaminados por larvas del parásito, por lo que es propio de lugares donde existen pobres condiciones de saneamiento (1). Su distribución mundial es muy heterogénea, aunque es más frecuente en zonas tropicales, subtropicales y áreas templadas. De hecho, esta patología fue una vez endémica en algunas zonas de humedales de la península ibérica (2). En las últimas décadas algunos autores han descrito un aparente resurgimiento de la enfermedad atribuido al incremento de casos importados (3). Por lo que el perfil de paciente con estrongiloidiasis conocido previamente parece haber cambiado en nuestro país.

Se estima que esta parasitosis suele ser asintomática, pero la concurrencia de algunas comorbilidades (sobre todo las que amenazan al sistema inmune) conduce a la aparición de cuadros graves con una mayor letalidad. Sin embargo, en personas inmunocompetentes, se desconocen los factores de riesgo específicos asociados con el desarrollo de síntomas, así como su frecuencia de aparición y presentaciones específicas.

Tradicionalmente el diagnóstico está basado en la observación directa del parásito por técnicas de microscopía óptica, lo cual es altamente específico, pero presenta una sensibilidad inferior al 30% (4). En los últimos años se ha demostrado la utilidad de la serología en el diagnóstico de la infección, dada su alta sensibilidad y su elevada simplicidad y practicidad en la práctica rutinaria (4). No obstante, presenta sensibilidad cruzada con otros helmintos y su sensibilidad parece disminuir en la población inmunosuprimida (5).

El principal objetivo de esta tesis es verificar la tendencia epidemiológica al alza de la estrongiloidiasis en España, su potencial impacto y el papel que en ello tiene la inmigración, así como determinar factores asociados con el desarrollo de la enfermedad.

Inicialmente se realizó una revisión sistemática de casos publicados en España, donde se evidenciaba que en la actualidad la estrongiloidiasis es probablemente una patología reemergente debido a los casos importados (Anexo 1).

El primer estudio de esta tesis, encaminado a determinar la carga de la estrongiloidiasis en nuestro sistema hospitalario, utilizó todos los datos disponibles en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Se identificó un aumento en la incidencia de 0,01 a 0,10 x 100.000 personas/año en 15 años. Esto supuso un coste medio global por paciente de 17.122 ± 97.968 euros. La mortalidad global en este estudio fue del 7,9%(6).

El segundo estudio se diseñó para definir el perfil clínico y epidemiológico presente en las formas graves de esta patología, usándolas como patología centinela. Se realizó una revisión retrospectiva de todos los casos identificados en centros de referencia en las últimas dos décadas. El diagnóstico se realizó por identificación directa de larvas. Sólo se recurrió a la serología en la mitad de los pacientes, y ésta tuvo una sensibilidad del 100%. Se encontró que el 94,4% de los casos eran importados, y que en la mayoría de ellos el uso de corticoides o la presencia de una coinfección por algún retrovirus precedían al desarrollo de estas formas graves. La mortalidad en este estudio fue del 11,1% (7).

El tercer trabajo de esta tesis es un estudio de casos y controles diseñado para determinar factores de riesgo asociados con estrongiloidiasis crónica o no grave. Los casos se aparejaron en función del servicio donde los pacientes fueron atendidos. El dolor abdominal, la epigastralgia, la eosinofilia y los niveles elevados de IgE se asociaron con la presencia de estrongiloidiasis, así como proceder de América Latina; aunque estas asociaciones fueron menos evidentes en el caso de los pacientes inmunosuprimidos. El tiempo necesario para determinar la respuesta al tratamiento parece ser mayor a seis meses en muchos casos.

Por lo tanto, se concluye que la incidencia en nuestro país se ha multiplicado por diez en los últimos años, con un elevado coste y una elevada mortalidad. Actualmente los casos autóctonos son anecdóticos. Se debe sospechar y cribar siempre en personas procedentes de áreas endémicas, especialmente de Latinoamérica, con especial hincapié en pacientes con causas de inmunosupresión y en aquellos que manifiesten clínica digestiva o hallazgos analíticos clásicos como es la eosinofilia o la elevación de IgE, siendo estas últimas manifestaciones menos evidentes en población inmunosuprimida.

Abstract

Strongyloides stercoralis (*S.stercoralis*) causes strongyloidiasis, a disease with a wide clinical spectrum and a heterogeneous global distribution. Direct skin contact with contaminated soil is the main factor for transmission, what is more frequent in areas with poor access to sanitation, and in tropical, subtropical and temperate areas. Indeed, strongyloidiasis was once endemic in some wetlands of the Spanish Mediterranean coast. In the last decades, this infection has reemerged due to imported cases. Thus, the classical patient profile seems to have changed.

Strongyloidiasis seems to be mainly asymptomatic, although some comorbidities (especially those affecting the immune system) can lead to severe and often fatal outcomes. Factors associated with disease development remain unknown in immune-competent hosts, along with its frequency and clinical presentation.

Diagnosis has been based on direct parasite identification through traditional direct microscopy, what is highly specific but has very poor sensibility, often around 30%. Serology has recently been proved to be useful in diagnosis, as it is also highly specific, simple and practical in a routine basis. Nevertheless, it can cross-react with other helminths and its sensitivity might decrease in immunosuppressed individuals. The main objective of this thesis is to assess the epidemiological trend of strongyloidiasis in Spain, its impact in the health system and the potential role of migration, alongside with risk factors for disease development.

A systematic review of published cases in Spain was initially carried out, showing that strongyloidiasis is reemerging due to imported cases. The first study in this thesis aimed to estimate the impact of strongyloidiasis in our sanitary system. Data were obtained from the *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (CMBD). Hospital admissions reached from 0.01 to 0.10 x 100.000 person/years in 15 years, with an average cost of 17 122 ± 97 968 euros. Crude mortality was 7.9%. The second study aimed to describe the clinical and epidemiological profile of severe cases. A retrospective review of all the severe cases attended at reference centers was performed. In every case, larvae were identified by optic microscopy techniques or at necropsy. Serology was performed in half of the patients, with 100% sensitivity. 94.4% of the cases were imported. Corticoid use and/or a retrovirus coinfection were present in most of them. Mortality was 11.1%. The third work in this thesis is a case-

control study aiming to identify factors associated with simple strongyloidiasis. Cases were matched according to the service/department where they were screened. Abdominal pain, epigastralgia, eosinophilia and raised IgE levels, along with coming from Latin America were associated with strongyloidiasis, although these associations were less evident in those immunosuppressed. The appropriate time needed to determine treatment response might be longer than six months.

We conclude that strongyloidiasis incidence has increased by tenfold in our country, what has a high cost and huge mortality. Autochthonous cases are rare. People coming from endemic areas should be screened, especially those from Latin America and those presenting with an immunosuppression condition. Disease should be suspected in the presence of gut symptoms, eosinophilia and raised IgE levels, although these last manifestations might be more infrequent in immunocompromised individuals.

2 INTRODUCCIÓN.

2.1 Ciclo biológico de *S.stercoralis* y sus implicaciones

La estrongiloidiasis es una infección causada por el parásito *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*), y muy ocasionalmente por *Strongyloides fuelleborni*, el cual infecta principalmente a primates no humanos y produce en el humano infecciones de manera muy esporádica (8, 9). Recientemente, se ha iniciado un proyecto internacional para completar la caracterización genética de ambos, y así poder conocer más exactamente la distribución geográfica de los diferentes genotipos y sus implicaciones en la medicina y en el campo de la veterinaria (8).

S. stercoralis fue identificado por primera vez en 1876. Aun así, su ciclo biológico, su etiopatogenia y sus implicaciones clínicas no se acabaron de describir hasta la década de los años 30. Es un geohelminto que presenta un ciclo de vida fascinante, mucho más complejo que el de la mayoría de los nematodos (gusanos redondos), dividido en un ciclo de vida libre y otro de desarrollo en el huésped, como se ilustra en la figura 1 (10, 11). En este último, presenta una capacidad potencial de multiplicación y de autoinfección, lo que convierte a este parásito en una excepción entre los otros helmintos que infectan al ser humano (12). Su clínica viene condicionada por este particular ciclo biológico en el huésped, el cual puede alargar la presencia del parásito en el paciente durante décadas. De hecho, se han descrito casos de infección por el parásito hasta 75 años después de la exposición inicial (13). Por otro lado, su ciclo de vida libre condiciona su epidemiología.

Fig. 1 Life cycle of *Strongyloides stercoralis*

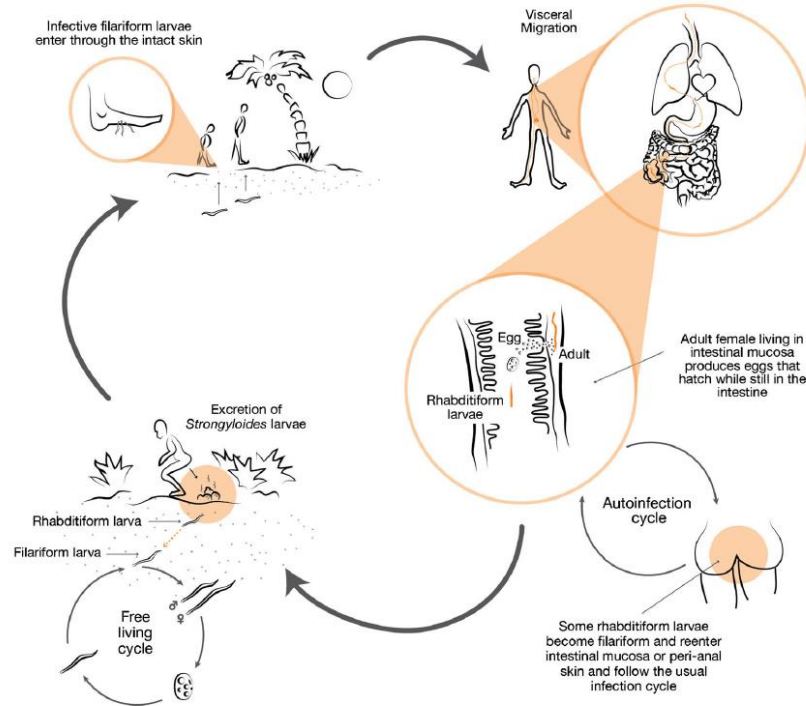


Figura 1: Ciclo biológico de *Strongyloides stercoralis*. Extraída de *Curr Trop Med Rep* (2014) 1: 207-215 (14)

Si se dan las condiciones de temperatura y humedad adecuadas, el ciclo en el suelo puede durar tan solo 36 horas (15). Las larvas rhabditiformes eliminadas en las heces de un huésped anterior pueden evolucionar por dos vías:

1. Se desarrollan a parásitos adultos con capacidad de vida libre y de diferenciación sexual, cuyas hembras producen huevos que evolucionan a larvas rhabditiformes. Estas pueden completar su desarrollo a gusanos adultos, o hasta larvas filariformes.
2. Las larvas rhabditiformes evolucionan directamente a larvas filariformes, las cuales pueden penetrar la piel del ser humano.

La infección primaria en humanos se produce tras el contacto de la piel con el suelo contaminado por larvas filariformes. En el huésped, el ciclo de *S.stercoralis* es complejo y dura aproximadamente un mes (11). Tras el paso cutáneo, las larvas migran por el torrente sanguíneo hacia los pulmones, atraviesan los capilares pulmonares, ascienden por el árbol bronquial hacia la faringe, son deglutidas y alcanzan el intestino delgado, donde maduran. El parásito se instala en la submucosa del duodeno, donde las hembras adultas producen huevos. Estos huevos dan origen a nuevas larvas rhabditiformes. La gran mayoría de estas

larvas son excretadas a través de las heces. No obstante, algunas de estas larvas se convierten en filariformes en el intestino grueso, penetran la pared intestinal (autoinfección interna) o la piel perianal (autoinfección externa), y vuelven a completar un ciclo infeccioso normal. Gracias a estos ciclos de autoinfección a partir de larvas maduradas en el propio organismo, el parásito puede persistir durante décadas en un mismo huésped sin la necesidad de una reinfección exógena (11).

Independientemente de esta transmisión natural del parásito a través de la piel, recientemente se han dado casos de transmisión del parásito a través del trasplante de órganos sólidos y de células medulares (16-19).

2.2 Epidemiología actual de *S.stercoralis* y el papel de la migración.

Si bien las cifras exactas son controvertidas, se cree que puede haber entre 30 y 100 millones de personas infectadas a nivel mundial (20, 21) aunque estimaciones más recientes sugieren que en el mundo existen unos 614 millones de casos, a fechas de 2017 (1). *S.stercoralis* es un parásito cuya transmisión a humanos sucede principalmente en zonas donde las condiciones de saneamiento son deficientes (9). En todo caso, sobrevive mejor durante su ciclo de vida libre en suelos húmedos y cálidos, como humedales o arrozales. Por tanto, aunque está distribuido a nivel global y puede encontrarse como agente infeccioso en cualquier lugar menos en los polos, se le considera sobre todo endémico en zonas tropicales, subtropicales y ciertas áreas templadas (7, 20). Paralelamente, su distribución mundial es muy heterogénea, como se muestra en la figura 2. Esto es debido sobre todo a la ausencia de estudios en algunas zonas, a la diversidad de las poblaciones estudiadas, y a la distinta sensibilidad de las técnicas empleadas en cada región (21).

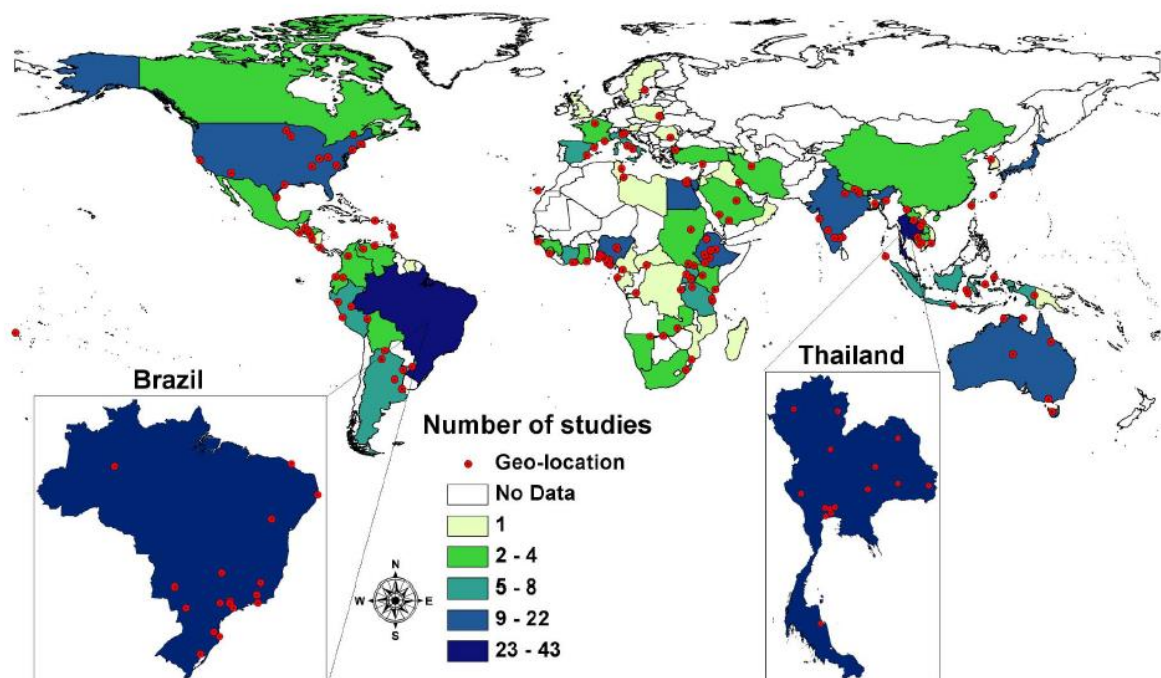


Figura 2: Número de estudios publicados por país entre 1989 y 2014, con localización indicada. Brasil y Tailandia se despliegan aparte. Extraída de “Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors.”(21)

La cuenca mediterránea ha sido considerada clásicamente como endémica. En nuestro país, algunos estudios publicados hace más de dos décadas definieron prevalencias de hasta un 20%, por lo que para algunos autores España es un país endémico (20, 21). Esta afirmación es controvertida (22), pues estos estudios son series de casos realizados principalmente con población rural de edad avanzada, cuya principal ocupación reconocida era la agricultura tradicional, como los arrozceros de humedales levantinos (23-25). Dada la naturaleza crónica de la infección, y puesto que existió transmisión activa en el sur de Europa o de EEUU en épocas previas a la mecanización del campo, el acceso al saneamiento o a la sanidad (26, 27), todavía se pueden reportar casos en individuos que nunca han salido de su país en estas zonas.

¿Es la estrogiloidiasis endémica en España?

Una revisión sistemática del año 2015, trabajo que precedió a la presente tesis, concluyó que los casos autóctonos eran anecdóticos en la literatura reciente (22). Esta publicación ha sido incluida al completo en el anexo 1.



VIEWPOINTS

Is Strongyloidiasis Endemic in Spain?

Angela Martinez-Perez, Rogelio Lopez-Velez*

En febrero de dicho año 2015 se publicó este artículo de revisión, donde se disertaba sobre el origen de los casos publicados en España en las dos décadas previas. Si bien esta publicación no forma parte de la presente tesis en sí misma, sí constituye parte de la revisión bibliográfica inicial. El objetivo de este trabajo era verificar el origen predominante de los casos de estrogiloidiasis publicados en nuestro territorio, a fin de considerarnos un país endémico como lo habían sugerido otros autores (20, 21). Partíamos de la hipótesis de que la transmisión de *S.stercoralis* en España estaba ya interrumpida, y que por tanto las estrategias de Salud Pública encaminadas a controlar la eventual reemergencia de la enfermedad debían estar más encaminadas al cribado de los casos importados.

Métodos de la búsqueda:

Se realizó una revisión sistemática con dos revisores. Las bases consultadas fueron: PubMed, EMBASE, Scielo y LILACS. Adicionalmente se realizó una “búsqueda en gris” de casos publicados pero no indexados, a partir de las bibliografías mencionadas en cada publicación seleccionada y revisando los casos clínicos presentados en comunicaciones a congresos.

Los términos de búsqueda fueron adaptados a cada base y comprendieron: “*Strongyloides stercoralis*”, “soil-transmitted helminthiasis” and “Spain”. La combinación guía utilizada, a partir de la cual se adaptaron las otras búsquedas fue la de términos MeSH de pubmed: (Strongy [MeSH] AND Spain), con el filtro “Humans”. Se seleccionaron artículos en cualquier lengua publicados hasta

septiembre de 2014. Se excluyeron los artículos duplicados. Todos los artículos fueron revisados al completo, buscando información sobre si se trataba de casos clínicos aislados o series de casos. La variable principal fue el origen geográfico de los pacientes. En aquellas publicaciones en las que se especificaba un origen español, y la ausencia de viajes fuera de nuestro territorio, los casos fueron considerados autóctonos.

Tras llevar a cabo la búsqueda original y descartar los duplicados, se encontraron 20 artículos candidatos. Tras la primera fase de lectura (títulos y abstracts) se descartaron 4 de ellos al no presentar casos clínicos. Tras la lectura completa de los artículos se determinó que 6 hacían referencia a casos importados, 2 artículos eran series de casos tanto autóctonos e importados, y otros 6 trabajos se referían a casos autóctonos únicamente. Entre estos últimos, 4 provenían del área de La Safor en Valencia.

Se concluyó que los casos autóctonos eran anecdóticos y se daban en hombres de más de 60 años, ligados frecuentemente a exposición laboral pasada relacionada con la agricultura, sobre todo en el área de La Safor (Valencia).



Figura 3: Localización del área de La Safor, tomado de “Is trongyloidiasis endemic in Spain?”(22)

También en 2016, Pacheco-Tenza et al., describieron una serie de casos identificados en un hospital de la Vega Baja de Murcia (área sospechosa de ser endémica), donde hasta la tercera parte de pacientes eran personas de edad

avanzada que nunca habían salido de nuestro país, lo que sugiere una posible transmisión antigua del parásito (2). Por otro lado, Duvignaud publicó ese mismo año el caso de una adolescente diagnosticada de infección reciente por *S.stercoralis*, y atribuyó la adquisición del parásito a las visitas estivales a España de la menor (28). Estas publicaciones reflejan la controversia de considerar a nuestro país en su conjunto como un área endémica dentro de Europa.

Sn embargo, la mayoría de autores piensan que estos casos autóctonos son actualmente algo anecdótico (22), puesto que casi todos los casos descritos en la literatura reciente son casos importados de otras áreas geográficas con menor acceso al saneamiento (29-31).

El papel de la migración:

El número de migrantes a nivel mundial fue de 272 millones en 2019, según la Organización Internacional para las Migraciones. España es uno de los diez países con más población nacida fuera de sus fronteras, con un total de 5.326.089 personas extranjeras y 2.372.227 españoles nacidos en el extranjero, lo que supone un 16,26% de la población peninsular total en el primer semestre de 2020. El fenómeno de la inmigración en nuestro país es un hecho creciente. El número de extranjeros nacidos fuera de España aumentó en 580.788 personas durante ése periodo, casi un 3% que el equivalente al año 2019 (32). Esto nos convierte en el segundo país con mayor incremento neto de inmigración en los últimos diez años, tras los Estados Unidos (33).

Más del 40% de estos inmigrantes provienen de otros países comunitarios. Entre los residentes no comunitarios destacan sobre todo los procedentes de América Latina, que suponen casi la cuarta parte del total, y aquellos que vienen del Norte de África (15%) y de África Subsahariana (10%) (32), siendo todos estos países endémicos para *S.stercoralis*. Cuando se analizan los datos de origen por países, casi 4,2 millones de extranjeros provienen de países con un gradiente sanitario positivo con el nuestro. Esto significa que los servicios sanitarios en destino mejoran respecto a aquellos de origen, aunque el acceso a los primeros no siempre esté garantizado. No obstante, la mayoría de estos inmigrantes son gente sana en edad laboral.

Es sabido que las poblaciones móviles pueden modificar la epidemiología de ciertas infecciones, puesto que pueden introducir infecciones transmisibles en el país de destino dando lugar a brotes, o bien reintroducir infecciones ya erradicadas (34, 35). En otros casos, la incidencia de infecciones de distribución global se ve modificada, puesto que los casos nuevos en la población recién llegada afectan al cómputo total, a pesar de que los casos autóctonos disminuyen (36). Muchas de estas infecciones pueden permanecer asintomáticas durante largos periodos de tiempo, siendo transmisibles mientras no se diagnostiquen (37, 38). Por ello, identificar y tratar las enfermedades infecciosas importadas puede tener un impacto importante tanto en la salud individual de los pacientes como a nivel de salud pública (39, 40).

Respecto a la estrogiloidiasis importada, es difícil hacer asunciones debido a la heterogeneidad de los datos. Sobre la distribución del parásito por países sabemos que está parcheada debido a la ausencia de estudios publicados en muchos lugares, así como a la disparidad de las poblaciones estudiadas y de las técnicas empleadas para diagnosticarlo en cada lugar. A efectos de esta tesis se consideran áreas endémicas aquellas consideradas como tales por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), figura 4, y por la red homóloga de vigilancia epidemiológica Geosentinell (41, 42). Algunas directrices han sido publicadas en una reciente revisión, donde se aconseja ofrecer cribado sistemático con serología a todos aquellos procedentes de Asia, África, Oriente Medio, Oceanía y América Latina (41).

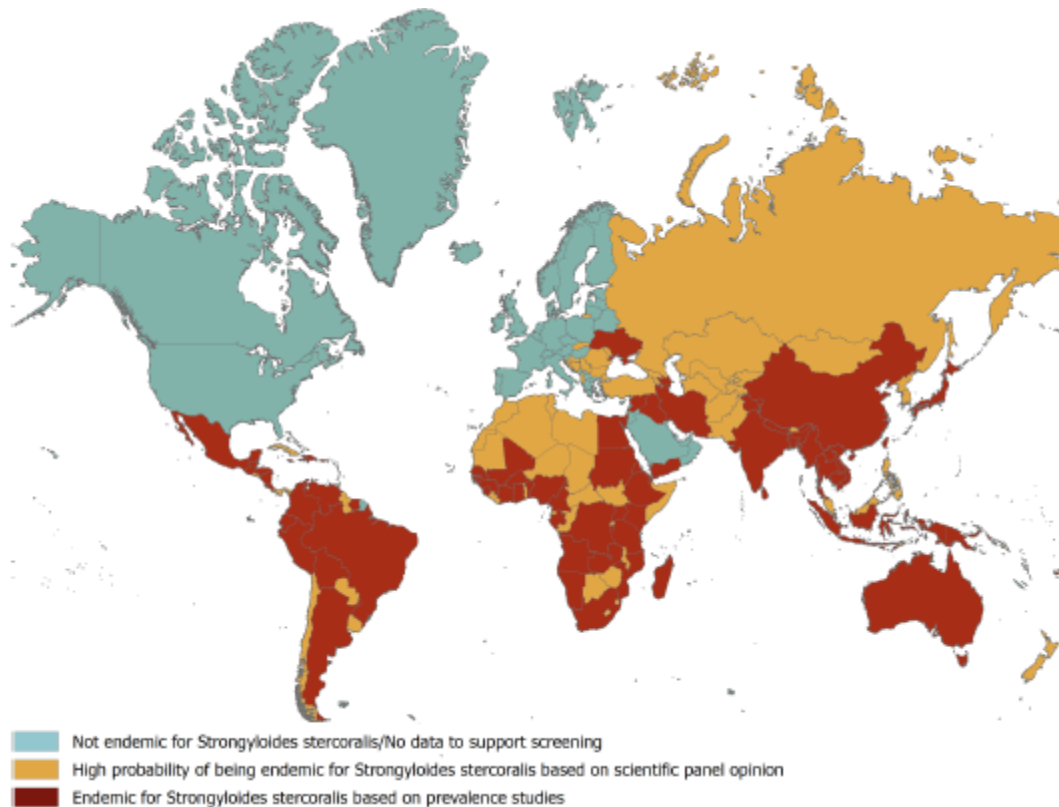


Figura 4: Países donde la estrogiloidiasis es endémica. Extraído de “Public health guidance on screening and vaccination of migrants in the EU EEA”(41).

El más reciente metaanálisis de estrogiloidiasis en población inmigrante mostró una seroprevalencia global del 12,2%, mientras que la prevalencia basándose en estudios que usaban microscopía de heces fue del 1,8% (43). En este mismo estudio destacaban tres áreas geográficas con alta prevalencia: Sudeste Asiático y el Pacífico (17,3%), África Subsahariana (14,6%) y América Latina y el Caribe (11,4%) (43). Por otro lado, en una revisión previa se encontraron datos de estudios hechos en refugiados africanos y del sudeste asiático, donde se encontraron tasas del 4,3% y del 0,8% usando microscopía de heces de manera aislada (21); mientras que ésta aumentó hasta el 77% al utilizar técnicas serológicas en los asiáticos (44). En nuestro país, la mayoría de estudios publicados de estrogiloidiasis son series de casos importados. Entre estos casos importados destacan aquellos diagnosticados entre la población inmigrante (66,9%) o los llamados VFRs o *Visiting Friends and Relatives* (27,1%) y en menor medida, aunque también a destacar, se dan casos entre viajeros, tal y como revelan los datos de la Red Española de Infecciones Importadas (+Redivi) (3). De hecho, un estudio de prevalencia con base hospitalaria realizado en nuestro país encontró que un 9% de los inmigrantes

criados mediante serología presentan evidencia serológica de la infección (45). Las mayores tasas de serologías positivas en nuestro país se han dado en inmigrantes procedentes de Bolivia, 14,4%. (46).

2.3 Espectro clínico de la infección por *S.stercoralis*.

La infección por *S.stercoralis* tiene un amplísimo espectro clínico que puede variar entre la total ausencia de síntomas y el desarrollo de formas graves de la enfermedad con una alta letalidad (47), como el síndrome de hiperinfección y la estrongiloidiasis diseminada. Siguiendo la historia natural de la infección podemos distinguir entre (47) infección aguda e infección crónica.

Infección Aguda

Suele ser asintomática o paucisintomática en la mayoría de los casos. De notarse algún síntoma, éstos suelen estar relacionados con la migración de la larva por el organismo; el paciente puede referir o presentar rash pruriginoso, eritematoso y muchas veces localizado a nivel del punto por donde ha penetrado la larva filariforme. A medida que sucede la migración larvaria desde el tracto pulmonar inferior hacia la tráquea, el paciente puede experimentar irritación faríngea y tos seca. Seguidamente puede presentar diarrea, estreñimiento, dolor abdominal inespecífico o tipo cólico intermitente y anorexia (48).

Infección Crónica.

Se sabe que esta fase crónica cursa de manera asintomática en la mayoría de los casos, aunque se desconoce el porcentaje real de pacientes que presentan síntomas o qué condiciona su aparición. Aquellos pacientes que presentan síntomas clínicos lo hacen sobre todo a nivel cutáneo o digestivo, o bien pulmonar (9, 48).

Los síntomas cutáneos incluyen urticaria crónica y larva currens recurrente. Ésta última se manifiesta como un rash serpiginoso o maculopapular, muy pruriginoso, de predominio en extremidades inferiores (principalmente a nivel crural), nalgas y área perineal, y se relaciona con ciclos de autoinfección. Se ha descrito un avance del mismo de hasta 10 cm/hora (9).

Entre los síntomas digestivos se ha descrito la sensación de plenitud postprandial, epigastralgia, pirosis y las alteraciones del ritmo deposicional con episodios intermitentes de diarrea y estreñimiento, así como el dolor abdominal inespecífico. Más raras son las presentaciones donde se positiviza la sangre oculta en heces, o

se observa un sangrado digestivo macroscópico. Y también son infrecuentes, aunque están descritas, las manifestaciones clínicas similares a una enfermedad inflamatoria crónica tipo Colitis Ulcerosa, o el hallazgo de pólipos en exploraciones endoscópicas.

Los síntomas pulmonares suelen ser la tos no productiva, y en menor medida tos productiva, así como cierto grado de disnea que puede aumentar con el esfuerzo, todo ello atribuible a la irritación bronquial producida por las larvas del parásito, y que pueden conducir a confundir el cuadro con una neumonitis o una enfermedad pulmonar como el asma (49, 50).

Otros síntomas más infrecuentes son la artritis, las arritmias cardíacas y los síndromes de malabsorción, así como el síndrome nefrótico o el asma recurrente.

Síndrome de hiperinfección y estrogiloidiasis diseminada

El síndrome de hiperinfección y la estrogiloidiasis diseminada son las dos manifestaciones más graves de la estrogiloidiasis. Ambas se suelen presentar en presencia de una alteración del sistema inmune del individuo, por ejemplo al recibir tratamiento prolongado con corticoides, lo que da lugar a ciclos acelerados de autoinfección y a una carga exagerada de larvas migrando por los tejidos del paciente. En el síndrome de hiperinfección, la invasión larvaria se limita al tracto gastrointestinal y pulmonar; mientras que en la enfermedad diseminada la presencia de larvas se puede observar en otros órganos no habituales. En ausencia de tratamiento, estas manifestaciones clínicas presentan una altísima letalidad de hasta el 63% (51).

Desafortunadamente no hay evidencia clara de quiénes pueden llegar a presentar estas manifestaciones clínicas, ni tampoco qué pacientes serían los más susceptibles. Los pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos en tratamiento con corticoides o con coinfección por algunos retrovirus como el VIH o el HTLV-1(52), parecen ser más susceptibles al síndrome de hiperinfección por *S.stercoralis* o infección diseminada. Otras comorbilidades que parecen predisponer al desarrollo de estas formas graves de la infección por *S. stercoralis* son malnutrición crónica, neoplasias, trasplante de órganos, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo o insuficiencia renal (53, 54).

Ambas entidades parecen ser infrecuentes en nuestro medio y sus manifestaciones clínicas aparentemente son muy variadas, según se extrae principalmente de la publicación de casos clínicos (51). Los siguientes son síntomas y signos clínicos descritos por aparatos:

1. Manifestaciones gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea disentérica o no disentérica, dolor abdominal, íleo paralítico, edema intestinal u obstrucción intestinal, ulceración de mucosas, hemorragia intestinal masiva y peritonitis.
2. Manifestaciones pulmonares: Tos, sibilancias, disfonía, disnea y hemoptisis. En las exploraciones complementarias se podrá apreciar neumonitis o infiltrados intersticiales difusos con o sin consolidaciones asociadas.
3. Síntomas cutáneos: Rash maculopapular extenso y recurrente, en cualquier localización, acompañado de prurito intenso.
4. Las manifestaciones neurológicas dependerán de la localización de las larvas en el sistema nervioso. Estas se han reportado en líquido cefalorraquídeo, en los vasos meníngeos, así como en el espacio epidural, subdural y subaracnoideo. Además, la traslocación bacteriana a nivel digestivo (51), y la subsecuente sepsis puede conducir a la presentación de meningitis aséptica o por gram-negativos.
5. Manifestaciones sistémicas: Pueden incluir edemas periféricos y ascitis secundaria a hipoalbuminemia, secundaria a enteropatía con pérdida proteica. Durante el desarrollo de estas formas graves, las larvas filariformes invasivas pueden transportar bacterias de la luz intestinal al torrente sanguíneo y al sistema nervioso central, produciendo bacteriemia y meningitis (6). En ambos contextos también se ha descrito el Síndrome de Secreción inadecuada de Hormona Antidiurética.

Aunque es fácil confirmar el diagnóstico de la hiperinfección y la enfermedad diseminada por *S.stercoralis* identificando el parásito, ya que son situaciones donde se presenta una alta carga parasitaria, a menudo los clínicos no las sospechan a tiempo. Este retraso diagnóstico es atribuible a la frecuente presentación concomitante de sepsis bacteriana por traslocación intestinal.

Hallazgos de laboratorio

La eosinofilia y niveles elevados de IgE suponen los principales hallazgos de laboratorio (31, 47, 55, 56), como sucede en la mayoría de enfermedades parasitarias intestinales producidas por helmintos.

En el caso concreto de la infección por *S.stercoralis*, la eosinofilia parece presentarse con más frecuencia que en otras infecciones parasitarias intestinales (57), encontrándose en torno al 57% y el 63% en algunas series (47, 58). Se ha sugerido como explicación biológicamente plausible el hecho de que los parásitos adultos de *S.stercoralis* viven dentro de la lámina submucosa del intestino, por lo que la activación de la respuesta inmune Th2 podría desencadenar una mayor atracción de eosinófilos a este nivel (4). Si bien es cierto que en la infección crónica por este parásito, la eosinofilia puede ser un hallazgo intermitente con un bajo valor predictivo negativo, se ha propuesto la eosinofilia como un marcador de sospecha de la infección, sobre todo en individuos asintomáticos (4, 56, 59). No obstante, la eosinofilia tiene un bajo valor predictivo positivo de cara a diagnosticar estas infecciones en viajeros procedentes de países endémicos (15%), es decir, que la ausencia de eosinofilia no descarta la infección (60).

El aumento de los niveles de inmunoglobulina IgE, frecuentemente asociado también a eosinofilia, es otro hallazgo común en la infección crónica por *S.stercoralis*, con tasas que varían entre el 38% y el 59% (61, 62).

2.4 Factores de riesgo

El principal factor de riesgo para la adquisición del parásito es caminar descalzo por suelos contaminados con larvas filariformes (25), tal y como se ha explicado en el apartado de ciclo biológico.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de síntomas clínicos, se han de distinguir aquellos que favorecen el desarrollo de estrongiloidiasis crónica simple y los asociados al desarrollo de las formas graves. En ambos sentidos sería destacable el papel de los corticoides. Se estima que esta terapia aumenta entre 2 y 3 veces el riesgo de infección por *S.stercoralis* en áreas endémicas (54), pero también que el inicio de corticoides en pacientes previamente infectados puede inducir el desarrollo de formas graves y fatales de la enfermedad (51, 54). Estudios en primates no humanos sugieren que los corticoides reducen la respuesta eosinofílica inmune y que disminuyen la respuesta inmune en los mastocitos yeyunales, lo que favorecería la multiplicación y diseminación del parásito (63).

Destacan también las coinfecciones por los retrovirus, especialmente aquella por HTLV-1 y VIH. Esta coinfección supone un incremento del riesgo de estrongiloidiasis de más del doble, según un metaanálisis realizado por Shär et al., quienes encontraron una OR agrupada de 2,48 para esta coinfección. Aunque esta asociación no resultó significativa (21). Además la eficacia del tratamiento antiparasitario es menor en estos pacientes debido a una exacerbación en la expresión del IF- γ y la TGF- β (64). Esto último podría estar también relacionado con un mayor riesgo de presentar formas graves (65). También se ha sugerido que la coinfección por *S.stercoralis* acorta la evolución a leucemia de células T, común en estos pacientes (66).

La infección por el VIH parece doblar el riesgo de infección por el parásito (21), el cual se ha identificado como agente causal en el Síndrome de Reconstitución Inmune (67). A pesar de esto, son pocos los estudios que relacionan esta coinfección con el desarrollo de formas graves de estrongiloidiasis (21). En estos pacientes está en duda el rol adicional de los tratamientos concomitantes con corticoides por otras causas (51).

Se ha publicado mucho sobre la concurrencia de la estrongiloidiasis con otros procesos neoproliferativos. Por ejemplo, en Estados Unidos se ha calculado una

incidencia de *S.stercoralis* de 1/10.000 cánceres diagnosticados (27). Muchas de estas patologías tienen la capacidad de disregular la respuesta inmune celular, si bien la heterogenia de su etiopatogenia hace imposible metaanalizar los resultados, y el factor de confusión de los tratamientos inmunosupresores no puede descartarse (21). Entre éstos últimos, vuelve a cobrar importancia el papel de los corticoides en el desarrollo de formas graves (51). Entre todos los cánceres, hay quien ha observado una especial asociación con neoplasias digestivas, tal vez por su elevada frecuencia, especialmente en áreas endémicas como Brasil, donde se ha observado un OR de 6,7 (63). Se especula con que el hábitat intestinal del parásito y la secreción de sustancias por el mismo puedan contribuir al desarrollo de estas neoplasias (27).

También algunos estados de malnutrición, la diabetes y la insuficiencia renal crónica han sido relacionados con el desarrollo de la infección; o bien otras patologías concomitantes, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (21, 31). El alcoholismo parece incrementar mucho el riesgo de padecer la infección (OR 6,69), lo que se ha atribuido a la capacidad del etanol de alterar el metabolismo de las hormonas esteroideas (21).

2.5 Retos diagnósticos de la infección por *S.stercoralis*

Actualmente no existe un “gold standard” que sea a la vez sensible y específico para el diagnóstico de la infección por *S.stercoralis*.

Los métodos clásicos de diagnóstico se basan en la identificación de larvas del parásito en muestras seriadas de heces (9), lo que supone una gran diferencia respecto a otros helmintos, cuyo diagnóstico directo radica en la identificación de huevos en las heces. No obstante, los pacientes con infección crónica por *S.stercoralis* suelen tener una carga parasitaria baja o bien la excreción de larvas es intermitente, por lo que la búsqueda directa de estas en heces suele tener una baja sensibilidad, en general inferior al 30% (4). De hecho, se pueden llegar a necesitar siete muestras seriadas para elevar la sensibilidad diagnóstica al 100% (68). La sensibilidad puede variar también en función de la clínica del paciente (normalmente secundaria también a la carga parasitaria) y de la práctica del microscopista que realiza el examen. Entre estos métodos de detección directa, los más rentables son el cultivo larvario en placas de agar y el método de Baermann, con valores de sensibilidad del 89% (95% CI; 86-92) al 100% (95% CI; 100-100), y una especificidad del 72% (95% CI 67-76) al 100% (95% CI; 100-100), respectivamente (4).

Otros métodos de detección directa del parásito incluyen aquellos basados en biología molecular, como la PCR (*Polymerase Chain Reaction* por sus siglas en inglés). En 2018, Buonfrate et al. publicaron una revisión sistemática de estas técnicas donde describían una sensibilidad del 61.8% al poner la serología como técnica de cribado de referencia, y del 56,5% en el caso de la PCR en tiempo real (69). Si bien estos datos desaconsejan su uso como técnica de cribado, sí es cierto que serían de utilidad en la confirmación diagnóstica dada su alta especificidad de entre el 93 al 95%(69). Desafortunadamente, estas técnicas son además costosas y están poco extendidas.

Se han desarrollado varios ensayos de inmunodiagnóstico que mejoran la sensibilidad en el diagnóstico de la infección por *S.stercoralis*. Bisoffi et al. analizaron cinco de estas técnicas y describieron una sensibilidad de entre el 75 y el 94% correspondiente a las técnicas Luciferase-immunoprecipitation system (LIPS) e Inmunofluorescente Antibody Test (IFAT), respectivamente; con una

especificidad de entre el 98 y el 100% en la prueba comercial mediante técnica de ELISA-BORDIER y LIPS, respectivamente (70). El principal inconveniente de estas pruebas serológicas se debe a que presentan reacciones cruzadas con otras infecciones causadas por helmintos, como las filarias, la esquistosomiasis o el *Ascaris lumbricoides* (4). Esto puede conducir a sobreestimar la prevalencia de la enfermedad en estudios realizados en áreas endémicas utilizando sólo serología. No obstante, en la actualidad, la serología es considerada la técnica de elección dada su simplicidad y reproducibilidad.

Hoy por hoy, la serología es la herramienta aconsejada en pacientes procedentes de áreas endémicas, no sólo en el diagnóstico de pacientes sintomáticos y asintomáticos (es decir, en el cribado), sino también en el seguimiento de la estrongiloidiasis y en la valoración de respuesta al tratamiento antiparasitario (70, 71). Por otro lado, en pacientes inmunosuprimidos, la sensibilidad de estas técnicas parece ser menor (4, 72, 73).

2.6 Del tratamiento y sus barreras de acceso

Al igual que en otras enfermedades desatendidas, las opciones terapéuticas específicas para *S.stercoralis* son escasas. Clásicamente se han utilizado los benzimidazoles como el albendazol y thiabendazol (principalmente el primero), en dosis y regímenes variables a falta de evidencia que avalase el mejor tratamiento. La ivermectina, una mezcla de avermectinas (derivados macrocíclicos de lactona producidas por la actinobacteria *Streptomyces avermitilis*), también es eficaz frente a *S.stercoralis*. Esto último fue un hallazgo fortuito de la compañía Merck & Co., quien la desarrolló para su uso veterinario durante los años 80 (74).

Una revisión sistemática publicada en 2016 en la base Cochrane comparó la ivermectina con los benzimidazoles mencionados. Los autores concluyeron que la ivermectina inducía cura parasitológica en mayor medida que el albendazol (RR 1,79, RIQ 1,55-2,08), con un perfil de seguridad similar (RR 0,80, RIQ 0,59-1,09); y que alcanzaba el mismo nivel de cura parasitológica que el thiabendazol (RR 1'01, RIQ 0,96-1,20), presentando sin embargo menos efectos secundarios (RR 0,31, RIQ 0,20-0,50). Esta misma revisión sugería que una dosis doble de ivermectina, siguiendo la posología recomendada de 200 µg/Kg, no parecía aumentar la tasa de curación. Otro estudio publicado por Navarro M. et al. tampoco encontró mayor beneficio terapéutico aumentando la posología por encima de 400 µg /Kg (75).

Posteriormente, el ensayo clínico Strong-Treat evaluó la eficacia de una dosis de ivermectina frente a cuatro dosis administradas según el esquema: días 1, 2, 15 y 16, con una eficacia del 86 y el 85% respectivamente, es decir, no se encontró ninguna ventaja en el tratamiento con múltiples dosis (76). En todos los ensayos clínicos se ha observado que la ivermectina es un fármaco seguro con pocos efectos adversos, e incluso un metaanálisis reciente confirma que puede administrarse durante el embarazo (77, 78). Por todo ello, las actuales guías clínicas recomiendan la ivermectina como tratamiento de elección (41, 79).

Las pautas de tratamiento recomendadas en la actualidad dependen de la presentación de la enfermedad.

Estrongiloidiasis simple intestinal:

De elección: Ivermectina, en dosis única oral de 200 µg/kg durante 1 o 2 días. Según la *Food and Drug Administration* (FDA) presenta las siguientes contraindicaciones relativas: coinfección por *Loa Loa*, personas de menos de 15 Kg de peso, embarazo y lactancia. Alternativa: Albendazol, en dosis oral de 400 mg dos veces al día durante una semana. Las contraindicaciones incluyen la sensibilidad a cualquier benzimidazol y estar en el primer trimestre de embarazo. En aquellos pacientes que presenten persistencia de síntomas tras haberse identificado el parásito en heces, se recomienda repetir dicho examen de heces a las 2 o 4 semanas de completar el tratamiento, indicándose una nueva tanda del mismo si persistieran las formas parasitarias.

Síndrome de hiperinfección o estrongiloidiasis diseminada.

De entrada, se debe interrumpir o disminuir el tratamiento inmunosupresor que haya favorecido el desarrollo de estas entidades. La ivermectina, a razón de 200 µg/kg al día por vía oral hasta la total desaparición de las formas parasitarias en esputo o en heces durante dos semanas. En caso de malabsorción o de no tolerar la vía oral, algunos estudios han descrito la eficacia de la vía rectal. También existen formulaciones subcutáneas de uso veterinario (74).

No obstante, la ivermectina en nuestro país sólo está aprobada por la Agencia Española del Medicamento como tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea pápulo-pustular en pacientes adultos (80), a pesar de estar reconocida su indicación para la estrongiloidiasis. Además, al no estar comercializada la presentación oral en nuestro país, su dispensación sólo puede realizarse como medicación extranjera desde centros hospitalarios (81).

2.7 Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional.

Durante el Primer Congreso Europeo de Medicina Tropical (Hamburgo, 1995) se sugirió al grupo de españoles presentes en dicho encuentro que crearan su propia sociedad y se agruparan en la Federación Europea de Sociedades de Medicina Tropical.

Tres años después se celebraba en Chinchón el Congreso Constituyente de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI), entre el 22 y 24 de enero de 1998. La SEM-TSI se formalizó el 23 de abril de 1998 quedando registrada en el Ministerio del Interior como Sociedad Científico-Benéfica con vocación de aunar esfuerzos en respecto a la clínica, la investigación y proyectos de cooperación relacionados con la Medicina Tropical y la Salud Internacional. Actualmente, la SEM-TSI cuenta con más de 500 socios de diversos perfiles profesionales en múltiples áreas relacionadas con las Enfermedades Tropicales y la Salud Internacional. Entre los objetivos de esta sociedad destaca el de promocionar, promover y apoyar las iniciativas de carácter científico de los socios, mediante la creación de grupos de trabajo. Estos grupos de trabajo cuentan con una financiación limitada, gestionada desde la sociedad y dirigida a promover estudios y guías clínicas del área de la SEM-TSI (82).

Destacan entre estos el grupo de trabajo en Geohelminthos, y el grupo STRONG-SEM-TSI, creados ambos en el año 2014. Gracias a la colaboración multidisciplinar de sus miembros se definieron objetivos comunes para dar luz a distintas lagunas de conocimiento sobre la infección por *S.stercoralis*. Fruto de la colaboración con estos grupos son las tres publicaciones de las que está compuesta esta tesis.

3 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO:

3.1 Justificación

La Organización Mundial de la Salud considera a la estrongiloidiasis como una enfermedad desatendida u olvidada, o NTD (*Neglected Tropical Disease* por sus siglas en inglés) (83). Este concepto hace referencia a un conjunto de enfermedades infecciosas para las que se carece de herramientas diagnósticas y de terapias seguras y efectivas, a las que se dedican pocos recursos y en las que se desarrolla muy escasa investigación. Normalmente afectan a millones de personas, aunque las estimaciones epidemiológicas son también inexactas y sesgadas por las malas técnicas diagnósticas. Los ciclos de transmisión se perpetúan por las condiciones ambientales, y estas se mantienen a su vez por las malas condiciones de vida y de higiene. Estas enfermedades se concentran actualmente en los entornos de pobreza extrema, en algunos suburbios urbanos y en las zonas de conflicto. Es decir, se ven favorecidas por el empobrecimiento de la población. En esta línea, la presente tesis se justifica en sí misma como medio de alcanzar el objetivo 3.3 de los nuevos Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030 de las Naciones Unidas relativo al fin de las epidemias de infecciones transmisibles (84).

Lamentablemente, la estrongiloidiasis sigue siendo un problema de salud pública infraestimado tal como lo era a principios de siglo, incluso en países que ahora consideramos de renta elevada. El 1901, el Professor William Sydney Thayer publicó una revisión titulada “On the Occurrence of *Strongyloides intestinalis* in the United States,” donde concluía que la diarrea asociada con *Strongyloides intestinalis* ocurría en los Estados Unidos y que ésta era más frecuente de lo que previamente se suponía, y aconsejaba aumentar su detección. Más de un siglo después, la mayoría de asuntos clave respectivos a este parásito (más tarde renombrado *Strongyloides stercoralis*) siguen siendo prácticamente los mismos, a pesar de que esta patología se ha convertido en importada gracias a los movimiento migratorios (3, 9), por lo que los investigadores están prestando cada vez más atención a esta infección (12).

Ciertamente, en los últimos años la sociedad científica y los profesionales sanitarios vienen demostrando un creciente interés en la infección por *S.stercoralis*, como demuestra por ejemplo el aumento de búsquedas con el término Mesh correspondiente en el buscador pubmed (85), el cual ofrecía 82 resultados para el año 2019, mientras que en 1992 sólo se encontraban 18:

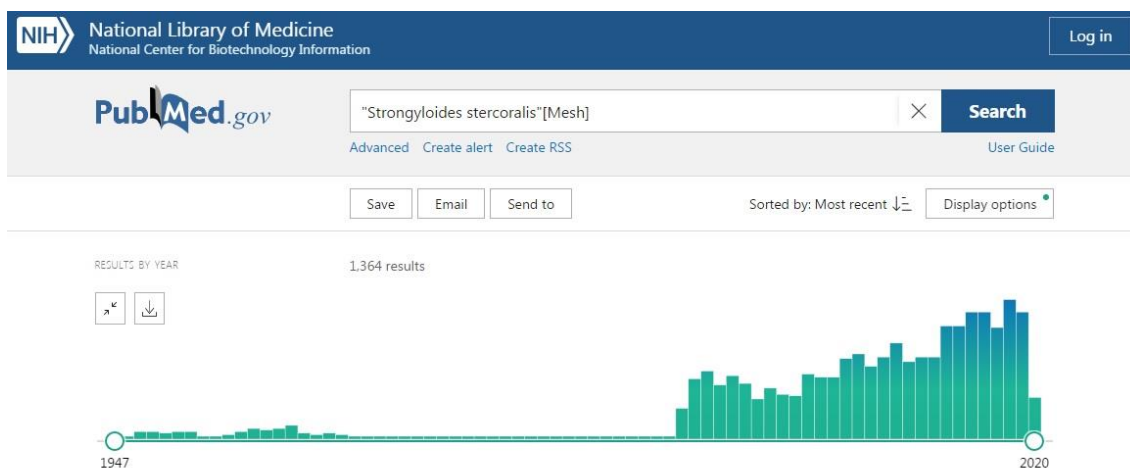


Figura 5: Búsqueda bibliográfica del término MeSH Strongyloides stercoralis en el buscador Pubmed. Tomada de dicha web con fecha 31 noviembre 2020 (85).

Si bien las publicaciones relativas a este parásito y las referencias al mismo van aumentando en los últimos años, existen pocos estudios publicados que evalúen la prevalencia real de la estrongiloidiasis en zonas no endémicas, o el posible aumento en la incidencia de casos en nuestro país que sospechan algunos expertos. De cara a responder esta cuestión se planteó el primer estudio presentado en esta tesis.

El nivel de infradiagnóstico y de diagnóstico tardío en nuestro país es alto. De hecho, un trabajo reciente indica que los clínicos y los estudiantes de último año de medicina reconocen una falta de conocimiento de la enfermedad (86). Esto tiene importantes implicaciones pronósticas para el individuo, pues cuanto más grave es la presentación clínica, más se asocia a letalidad (87). Desde que se inician los síntomas, la clínica puede motivar múltiples visitas médicas y tratamientos inadecuados antes que el médico diagnostique una estrongiloidiasis, contando con que tenga las herramientas diagnósticas a su alcance. La infección por *S.stercoralis* es una entidad que puede conllevar gran morbilidad (87), y una gran mortalidad en

caso de presentarse una forma grave (51). Lamentablemente se desconoce qué porcentaje de infectados desarrollan síntomas, y tan sólo los reportes de casos han sugerido qué perfil de paciente es el que desarrolla estas formas graves, cuya presentación clínica está además mal caracterizada, pues se basa en la recopilación de casos aislados. El segundo estudio de esta tesis pretende contribuir a aclarar este último aspecto.

Para que los profesionales sanitarios sospechen la enfermedad, es importante tener bien definido el perfil epidemiológico y los factores de riesgo asociados con la adquisición de la infección, y el desarrollo de la enfermedad. Si bien las actuales guías clínicas han redefinido las indicaciones de cribado en inmigrantes asintomáticos y en los VIH, la evidencia sobre la que se basan sigue siendo escasa. Frecuentemente, pacientes procedentes de los trópicos presentan eosinofilia sin un diagnóstico etiológico confirmado y reciben tratamiento antihelmíntico de forma empírica con desaparición posterior de la eosinofilia (56). Se estima que un porcentaje bastante elevado de estos pacientes con eosinofilia sin causa determinada presentan una infección por *S.stercoralis* subyacente (56). Junto a esto, destaca también la falta de datos clínicos, especialmente en pacientes con formas graves, que permitan caracterizar mejor la enfermedad o su asociación con factores de riesgo. La mayoría de la información sobre estas formas graves proviene de casos clínicos publicados de manera aislada o recogidos en revisiones sistemáticas, pero no de un análisis multicéntrico realizado de manera simultánea, como se plantea en el segundo estudio de esta tesis. Por otro lado, muchos de estos casos son identificados mediante serología, y sin confirmación parasitológica de la infección (88). Sería de importancia mayor conocer el perfil epidemiológico de los casos confirmados, como suelen ser los casos graves. Así como poder valorar el papel de estas serologías con estudios clínicos multicéntricos.

Existen múltiples series de casos que describen infecciones por *S.stercoralis* en nuestro país, la mayoría de ellos publicados por centros especializados en parasitología clínica y medicina tropical, o en hospitales comarcales de áreas endémicas en el caso de pacientes autóctonos (2, 29, 30, 47). La mayoría de estas series describen casos importados por inmigrantes o viajeros, puesto que probablemente son los más frecuentes y los de mayor relevancia de cara a adoptar nuevas estrategias de salud pública, aunque esto no permite estimar el peso de los casos autóctonos. Como se mencionó en la introducción, aún persiste cierta

polémica sobre el hecho de considerar nuestro país como endémico (22). Lo que implicaría admitir que en nuestro medio todavía existe transmisión activa. Puesto que *S.stercoralis* es un geohelminto que transmite a través de la piel cuando el huésped entra en contacto con el suelo contaminado, el hecho de encontrar casos autóctonos debería llevar a las autoridades de Salud Pública a mejorar las condiciones de saneamiento, así como a insistir a las poblaciones en riesgo de la pertinencia de caminar calzado. Sin embargo, al valorar el papel de la inmigración en la reemergencia de casos, obligaría a plantear estrategias dirigidas a esta población.

Los resultados esperados de los dos estudios clínicos que conforman esta tesis (estudio 2 y estudio 3), ayudarán a definir el origen de los pacientes y su perfil epidemiológico, confirmando la naturaleza importada de esta patología (41).

Beneficios de esta investigación, aplicabilidad y validez

Los estudios que componen esta tesis contribuirán a valorar la utilidad de las recientes guías de detección y tratamiento de la estrongiloidiasis basada en la evidencia, y confirmar su aplicabilidad en personas en riesgo, de acuerdo a criterios de eficiencia en los hospitales nacionales, contribuyendo por tanto a una mejora de los sistemas de salud. Estos datos son necesarios para poder recomendar la implementación del cribado sistemático de la estrongiloidiasis en nuestro sistema sanitario.

Otro valor añadido de los estudios presentados es que se trata de proyectos colaborativos entre multitud de centros españoles, constituyendo una red para el diagnóstico y el tratamiento de la estrongiloidiasis que pretende mejorar la práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud, así como contribuir a la investigación básica, clínica y epidemiología de esta enfermedad. El hecho de trabajar en red con un objetivo común fomenta la creación de sinergias entre los diferentes centros, que implementarán protocolos conjuntos en los diferentes hospitales, tanto a nivel clínico como de laboratorio. Todo ello confiere a los resultados y conclusiones de esta tesis una gran validez externa, y los hace aplicables en otros países de la cuenca mediterránea que comparten nuestra epidemiología.

3.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Hipótesis:

La estrongiloidiasis en nuestro país es una enfermedad reemergente, más detectada en las últimas décadas por el incremento de los movimientos migratorios, pero también por la implementación de nuevas técnicas diagnósticas, así como por la aparición de nuevos factores de riesgo asociados a una mayor morbilidad para su desarrollo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Evaluar la situación epidemiológica de la estrongiloidiasis en España y el papel de la inmigración, así como de posibles factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad.

Al inicio de esta tesis se propusieron tres estudios para alcanzar objetivo principal:

Objetivo estudio 1: Analizar la incidencia de la estrongiloidiasis en España a nivel hospitalario a partir de los datos hospitalarios disponibles en las últimas décadas.

Objetivo estudio 2: Describir los casos de enfermedad grave por *Strongyloides stercoralis* atendidos en centros de referencia, su perfil epidemiológico, sus antecedentes patológicos y sus presentaciones clínicas.

Objetivo estudio 3: Determinar los factores de riesgo asociados con la estrongiloidiasis en inmigrantes residentes fuera de un área endémica.

4.2 Objetivos secundarios

1. Cuantificar el impacto de la estrongiloidiasis a nivel hospitalario en las últimas dos décadas, en términos de mortalidad y costes.
2. Valorar el papel de la serología en el diagnóstico de la enfermedad durante la práctica clínica actual.
3. Establecer la respuesta al tratamiento y la adecuación del seguimiento.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Los distintos estudios se realizaron siguiendo los principios básicos de la declaración de Helsinki según su versión revisada de 2013.

Los estudios 1 y 2 se englobaron dentro del mismo proyecto colaborativo de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional, el cual fue presentado al Comité de Ética del Hospital Vall de Hebró de Barcelona, que actuaba como centro coordinador en el proyecto, y aprobado en fecha 01/01/2016 bajo el título “*Distribución de la strongiloidiasis diseminada/síndrome de hiperinfestación por S. stercoralis en la Península Ibérica*” (Código PR (AG) 03/2016) (anexo 2).

El tercer estudio se considera una extensión del proyecto “Hacia la implementación del cribado sistemático de la strongiloidiasis en personas en riesgo: Mejoras en el diagnóstico y evaluación de estrategias de prevención”. Dicho estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona con fecha 24/04/2014 y HCB/2014/0321 (anexo 3). En el mismo se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los casos participantes del estudio, pero en el caso de los controles se solicitó la exención de obtención de dicho consentimiento, lo que fue concedido tras consultar con el mismo comité mediante una carta de enmienda con fecha 12/11/2016 sin variación en el código adjudicado al estudio (anexo 3).

La confidencialidad de los datos personales se aseguró en todo momento mediante la codificación en la identificación de los participantes: a cada uno de ellos se le asignó un código numérico consecutivo a medida que fue incluido en el estudio.

Sólo los investigadores del estudio tuvieron acceso a los datos identificativos del paciente, los cuales fueron custodiados a parte en un repositorio protegido. Las distintas bases de datos quedaron alojadas en una plataforma segura, declarada para actividades de investigación.

La participación de los investigadores y de los miembros del grupo de estudio fue libre, voluntaria e independiente, y todos se comprometieron a respetar la confidencialidad de los datos de los pacientes y a velar para que en todo momento se cumpla lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de

Carácter Personal, vigente en el momento de plantearse cada uno de los estudios que componen esta tesis.

6 RESUMEN BREVE DE LOS ARTÍCULOS

6.1 Vigilancia de la estrongiloidiasis en pacientes ingresados en España (1998-2014)



RESEARCH ARTICLE

Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014)

Moncef Belhassen-García^{1,2,3,4,5,6,*}, Montserrat Alonso-Sardón^{2,3,4,6,7}, Angela Martínez-Pérez^{5,6}, Cristina Soler^{6,7}, Cristina Carranza-Rodríguez^{7,8}, José Luis Pérez-Arellano^{7,8}, Antonio Muro^{2,3,8,9,10}, Fernando Salvador^{9,10}, on behalf of The Soil-Transmitted Helminths Study Group of the SEMTSI¹¹

Objetivo del estudio:

Analizar el impacto de la estrongiloidiasis al alta hospitalaria en España

Material y métodos:

Se diseñó este estudio como un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes ingresados en hospitales del sistema nacional de salud entre los años 1998 y 2014. Se ha recurrido al Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD), versión española del *European Minimum Basic Dataset*. Este sistema iniciado en 1992 es oficial, gratuito y de dominio público. Los datos se obtienen previo requerimiento al Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) mediante un formulario on-line. En nuestro caso se solicitaron datos desde el inicio de obligado cumplimiento del CMBD, año 1998, hasta el momento del diseño del estudio (anexo 4). Desde su inicio el CMBD ha utilizado el sistema de codificación diagnóstica de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su novena revisión (CIE-9). Aunque desde 2016 se viene implantando la versión revisada, o CIE-10, de mayor alcance y especificidad. En nuestro caso, todos los datos recibidos por parte del MSSSI vinieron bajo la codificación CIE-9 127.2, que corresponde a estrongiloidiasis. Esta codificación permite identificar un diagnóstico

principal, entendido como el proceso patológico que se considera la causa principal del ingreso. Se excluyeron pacientes con el diagnóstico concomitante de helmintiasis (ICD-9: 127.8). Aquellos pacientes que presentaban datos perdidos para variables demográficas básicas como edad, género o lugar de residencia también fueron excluidos

El cálculo de la incidencia se obtiene tras dividir el número anual de casos (numerador) entre la población en riesgo en ese mismo periodo (denominador). El numerador se obtuvo del listado Excel proporcionado por el CMBD, y el denominador se obtuvo a partir de los datos anuales publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE, <http://www.ine.es/>), considerando la población general como población en riesgo. Un segundo denominador se obtuvo de Secretaría General de Inmigración del Ministerio de Empleo y Seguridad Social (<http://extranjeros.empleo.gob.es/es/Estadisticas/index.html>), de cara a estimar la incidencia asumiendo que todos los casos fueran casos importados por inmigrantes. Los resultados se expresan como porcentajes para las variables categóricas. Las variables continuas se describen mediante medias, medianas, desviaciones estándar y percentiles. El test Chi cuadrado se utilizó para verificar la asociación entre variables categóricas, mientras que la t de Student o la U de Mann-Whitney se utilizó para comprobar asociaciones entre variables continuas, en función de si éstas siguen una distribución normal o no. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa respecto al azar cuando el valor de p era inferior al 0,05.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 507 registros para el análisis final, 324 casos (63,9%) eran varones y 183 casos (36,1%) eran mujeres y la media de edad fue de 42,1 años (DS 20,1).

En el año 1998 se declararon 9 casos, respecto a los 49 declarados en 2014. Lo que supone un aumento en la incidencia anual de casos de 0,01 casos por 10^5 personas/año en 1999 a 0,10 por 10^5 personas/año en 2014. La incidencia anual de estrongiloidiasis en relación a la población total fue de 0,06 casos por 10^5 personas/año. En todo caso, de asumir que la mayoría de los pacientes ingresados con estrongiloidiasis eran casos importados, la incidencia supondría un 0,85 casos

10⁵ personas/año. Asumiendo que la mayoría de los pacientes ingresados con estrongiloidiasis eran casos importados, la incidencia entre estos supondría un 0,85 casos 10⁵ personas/año.

La media de estancia hospitalaria fue de 19 días (DS 26). En 149 casos (29.4%) la estrongiloidiasis fue el diagnóstico principal. La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades (494, 97.4%). A destacar que 102 pacientes (20.1%) presentaban coinfección por el VIH, y en 92 pacientes (18.1%) la estrongiloidiasis presentó junto a otra helmintiasis. Se observó una mortalidad global de 40 casos (7,9%). El riesgo de mortalidad en la cohorte era casi tres veces mayor cuando la estrongiloidiasis se presentaba entre los tres primeros diagnósticos (OR 2,7; IC 95%: 1,3-5,5; p = 0,04), comparada con presentar el diagnóstico de estrongiloidiasis a partir de la cuarta posición (28 vs. 12 muertes). El riesgo de mortalidad en la cohorte era casi tres veces mayor cuando la estrongiloidiasis se presentaba entre los tres primeros diagnósticos (OR 2,7; IC 95%: 1,3-5,5; p = 0,04), comparada con presentar el diagnóstico de estrongiloidiasis a partir de la cuarta posición (28 vs. 12 muertes), y se duplicaba después de los 40 años (OR 1,9; IC 95%: 1,1-3,7; p= 0,050). El modelo de regresión logística multivariable confirmó que la edad es un marcador asociado con un diagnóstico tardío (OR 2; IC 95%: 1,02-3,92; p= 0,042), lo que dobla o triplica el riesgo de mortalidad en estos pacientes (OR 2,8; IC 95%: 1,39-5,69, p=0,004). La mortalidad más alta sucedió en pacientes coinfectados por el VIH (OR 2,7; IC 95% 1,1-4.6, p = 0,014). El coste total de todos los casos fue de 8.681.062 €, y el coste medio por paciente de 17122€ (DS 97968€, rango 0,1 – 1.543.880 €).

Conclusiones

La incidencia de la estrongiloidiasis al alta hospitalaria se ha multiplicado por 10 en las últimas dos décadas, lo que conlleva un elevado coste y una gran mortalidad.

RESEARCH ARTICLE

Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014)

Moncef Belhassen-García^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,*}, Montserrat Alonso-Sardón^{2,3,4,5,6,7,8,9}, Angela Martínez-Pérez^{5,6}, Cristina Soler^{6,7}, Cristina Carranza-Rodríguez^{7,8}, José Luis Pérez-Arellano^{7,8}, Antonio Muro^{2,3,8,9,10}, Fernando Salvador^{9,10}, on behalf of The Soil-Transmitted Helminths Study Group of the SEMTSI[†]

1 Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas, Complejo Asistencial Salamanca (CAUSA), Salamanca, Spain, **2** Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Salamanca, Spain, **3** Institute for Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University Hospital of Salamanca, University of Salamanca, Spanish National Research Council (CSIC), Salamanca, Spain, **4** Area de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, **5** Consorci de Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, **6** Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional, Servei de Medicina Interna, Hospital de Santa Caterina, Girona, Spain, **7** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, **8** Laboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, **9** Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS, Barcelona, Spain



OPEN ACCESS

Citation: Belhassen-García M, Alonso-Sardón M, Martínez-Pérez A, Soler C, Carranza-Rodríguez C, Pérez-Arellano JL, et al. (2017) Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014). PLoS ONE 12(12): e0189449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449>

Editor: Cedric Yansouni, McGill University Health Centre, CANADA

Received: July 11, 2017

Accepted: November 24, 2017

Published: December 28, 2017

Copyright: © 2017 Belhassen-García et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was supported by the 6th National Plan (PN) of Research + Development + Innovation (I+D+I) 2008–2011, ISCIII- General Division Networks and Cooperative Research Centres + FEDER funds + Collaborative Research Network on Tropical Diseases (RICET): RD12/0018/0020 and RD16/0027/0018 by the Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud

☺ These authors contributed equally to this work.

✉a Current address: Complejo Asistencial Salamanca (CAUSA), Paseo San Vicente, Salamanca, Spain.

✉b Current address: CIETUS. Facultad de Farmacia, Área de Parasitología, Campus Miguel de Unamuno s/n, Avda. Ldo. Méndez Nieto s/n, Salamanca, Spain.

‡ These authors also contributed equally to this work.

† Membership of the Soil-Transmitted Helminths Study Group of the SEMTSI (Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional [Spanish Society of Tropical Medicine and International Health]) is provided in the Acknowledgments.

* mbelhassen@hotmail.com

Abstract

Background

Strongyloides stercoralis is a parasite that causes strongyloidiasis, a neglected tropical disease. *S. stercoralis* is a soil-transmitted helminth that is widely distributed in tropical and subtropical regions of the world. Strongyloidiasis can occur without any symptoms or as a chronic infection characterized by mild, unspecific symptoms such as pruritus, abdominal pain or discomfort; respiratory impairment also may manifest as a potentially fatal hyperinfection or disseminated infection. Most studies on strongyloidiasis in Spain have been related to chronic forms in immigrants or travellers from endemic zones and have mainly analysed out-patient populations. Studies of the impact of strongyloidiasis cases admitted to hospitals in Spain are lacking. Therefore, the aim of this study was to analyse the impact of strongyloidiasis in hospital care in Spain.

Methodology

We designed a retrospective descriptive study using the Minimum Basic Data Set (MBDS, CMBD in Spanish) for inpatients with ICD-9: 127.2 (strongyloidiasis) diagnoses admitted to hospitals in the Spanish National Health System between 1998 and 2014.

Internacional (SEMETS). Technological Development Project in Health (grant number DTS16/00207) and Health Research Project (grant number PI16/01784) of funding institution ISCIII. Union Europea. Co-financing by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) Proyectos Integrados IBSAL (IBY15/00003); Salamanca, Spain. The work of Moncef Belhassen-Garcia is facilitated by the Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora, Gerencia Regional de Salud, SACYL, 2016. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Principal findings

A total of 507 hospitalizations with diagnosis of strongyloidiasis were recorded, 324 cases (63.9%) were males. The mean (\pm SD) age was 42.1 ± 20.1 years. The impact of strongyloidiasis on the total population of Spain was 0.06 cases per 10^5 person-years, and the infection burden increased progressively over time (from 0.01 cases per 10^5 person-years in 1999 to 0.10 cases per 10^5 person-years in 2014). 40 cases (7.9%) died. The total cost was approximately €8,681,062.3, and the mean cost per patient was €17,122.4 \pm 97,968.8.

Conclusions

Our data suggest that strongyloidiasis is frequent in Spain and is increasing in incidence. Therefore, it would be desirable to improve the oversight and surveillance of this condition. Due to the fact that strongyloidiasis can be fatal, we believe that there is a need to establish risk categories for inclusion in national guidelines/protocols for screening individuals at risk of developing strongyloidiasis.

Introduction

Strongyloidiasis is mainly caused by *Strongyloides stercoralis*. Its transmission occurs in areas where poor hygienic conditions and humid, warm climate permit the free-living cycle of the parasite. Strongyloidiasis is usually acquired by walking barefoot on infested soil and is an endemic infection in the tropics and subtropics. The existing information suggests that *S. stercoralis* infections affect between 10% and 40% of the population in many tropical and subtropical countries. The global prevalence of *S. stercoralis* has increased within recent years due to infections in many endemic areas, specially Eastern, Southern and central Europe, Caribbean Islands, Southeast Asia, Latin America and sub-Saharan Africa[1,2]. The continued increase in the infection rate is solely attributed to poor personal hygiene, insufficient drinking water supply, unsatisfactory sanitary measures, and a lack of knowledge about the disease in high-risk populations[1]. In Europe, mainly in the Mediterranean area[3,4] including Spain, autochthonous cases have been reported[5,6], although most of the described cases are imported[7]. Strongyloidiasis can be suspected in symptomatic patients with digestive, respiratory or cutaneous complaints; however, asymptomatic eosinophilia and even 'silent' infections constitute the vast majority of infections in endemic areas[7]. Strongyloidiasis is one of the most difficult parasitic diseases to diagnose because suffer the lack of a diagnostic gold standard and relies on traditional diagnostic methods based on the visualization of *S. stercoralis* in stools (direct stool examination vs formalin-ethyl acetate concentration vs Harada mori, vs Baermann concentration vs agar plate culture) with different performance. Moreover, serologic tests have also different performance, recent tests developed with recombinant antigen demonstrate very good sensitivity and specificity. Also stool PCR is a promising diagnostic method. In addition, the sensitivity and specificity of this method vary among different patient groups[8]. In humans the larvae can also penetrate the skin or the intestinal mucosa to establish a cycle of repeated endogenous reinfection, this endogenous autoinfection cycle can possibly persist for a lifetime[9]. The distinction between disseminated infection and hyperinfection is not strictly defined, but the hyperinfection syndrome implies the presence of signs and symptoms attributable to increased larval migration, with a increase larval burden but without the spread of the larvae outside the usual migration pathway, and disseminated disease implies larval

migration to other organs. Development or exacerbation of gastrointestinal and pulmonary symptoms has been observed, and the detection of increased numbers of larvae in stool and sputum is the hallmark of hyperinfection. Hyperinfection syndrome has been described as late as 64 years after an individual has left an endemic area[9,10]. Both the hyperinfection and disseminated forms can result with fulminant and frequently fatal clinical presentations in immunosuppressed patients (hematological malignancies, transplant recipients, human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected patients, and those on corticosteroid treatment) [1,11].

In general, data on the impact of strongyloidiasis cases admitted to hospital are scarce[12–14]. The aim of this study was to analyse the impact of hospital cases of strongyloidiasis in Spain and to determine the evolution of strongyloidiasis incidence between 1998 and 2014.

Materials and methods

The design was a retrospective descriptive study for inpatients classified under the diagnosis code ICD-9: 127.2 (strongyloidiasis) admitted to hospitals within the Spanish National Health System between 1998 and 2014. The National Health System (NHS) provides free medical care to 99.5% of the Spanish population, although those persons not covered by the NHS can receive care at public hospitals. Since 2005, the NHS surveillance and epidemiology department has provided patient data through the *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (CMBD as in Spanish), which is a national version of the European Minimum Basic Data Set (MBDS) that receives some information from private hospitals. It's the largest administrative database of inpatient and main source of information on morbidity, according to the demographic characteristics of the patients. MBDS containing valuable information on multiple aspects of hospital activity, as diagnoses, type of patients that cause longer stays and suppose a higher hospital cost, type of income (emergent or programmed), surgical procedures, type of financing and distribution of resources, quality and variability of care practice. In addition, it allows us to analyse the existing combinations between **main diagnosis** (*pathological process that is considered the main cause or reason for the patient's admission to the hospital, according to optional criteria*), it's codified by the "International Statistical Classification of Diseases—9 revision—clinical modification" (ICD-9-MC), and **secondary diagnoses**, coexist with it at the time of admission, or develop throughout the hospital stay, and influence the duration of treatment or treatment), also they encoded by the ICD-9-MC. (Ministry of Health, Social Policy and Equality, <http://www.mspsi.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd/informes/notasMetodologicas.htm>.)

This study analysed the data provided by one of existing surveillance systems in Spain, the MBDS. Therefore, we work with existing primary data records, we don't generate the data. The MBDS includes data from all hospital discharges produced in the general hospital network of the NHS. The data contained in these records are those established in the above-mentioned MBDS and provide information on the characteristics of the patients treated (age and sex) and the appropriate variables as related to the hospitalization episode. Also, it collects the variable "average cost", corresponds to the estimated average cost for each GRD in the process of estimating weights and costs of the NHS of the version in force, calculated or updated for the reference year. The MBDS is a universal and mandatory registry. Thus, the MBDS provides us information about 532 patients who have been admitted to the hospital during the years 1998–2014, and we collected information regarding hospital admissions with the strongyloidiasis code (ICD-9: 127.2) in diagnostic discharge reports. When patients were admitted with the same diagnosis several times, we registered only the first admission for analysis. Twenty-five patient records with missing data, such as age, gender or the city/region of residence, and patients with diagnosis mixed intestinal helminthiasis (ICD-9: 127.8) were **excluded** from the

study. Finally, we **included** in this study 507 hospitalized patients in the Spanish National Health System between 1998 and 2014 with diagnoses of strongyloidiasis (ICD-9: 127.2). To improve the analysis, the patients were stratified according to gender and age (0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80–89, and 90–99 years). The data were analysed anonymously.

Statistical analysis

The incidence rates were calculated by dividing the number of new cases of disease (*numerator*) per year/period by the population at risk (*denominator*) during a period of time (person-years) multiplied by 100,000 and expressed as “cases per 10⁵ person-years”. As it is not possible to accurately measure the disease-free periods, the total figure of the person-time at risk can be satisfactorily estimated when the size of the population is stable by multiplying the average population size studied by the duration of the observation period. Thus, the population at risk was obtained from annual data published by the National Institute of Statistics (INE, <http://www.ine.es/>) and the General Secretary of Immigration and Migration (Ministry of Employment and Social Security, <http://extranjeros.empleo.gob.es/es/Estadisticas/index.html>).

The incidence rates were computed by region and year in order to assess temporal and geographical patterns. The results in terms of mean rates by autonomous community were plotted in maps for the whole study period. The trends in hospitalization rates were analysed by linear regression for the whole study population and by age groups.

The results were expressed as a percentage for categorical variables and as the mean and standard deviation (SD) or median, 25th and 75th percentiles for continuous variables. A chi-squared test was used to compare the association between categorical variables, such as clinical and demographics variables, and the measured outcome was expressed as the odds ratio (OR) together with the 95% CI for OR. Continuous variables were compared with Student's t-test or the Mann-Whitney test for two groups, depending on their normal or non-normal distributions. Additionally, we applied the corresponding Logistic Regression Model for multivariate analysis (dependent variable: qualitative or categorical), which allows us, from the *regression coefficients* (β) of the independent variables introduced in the model, to directly obtain the OR of each one of them. The construction of the logistic model was carried out by a “forward” type automatic procedure, based on the *likelihood ratio test*. The goodness check of the fit of the final model was based on the guidelines of Hosmer and Lemeshow. Thus, what is intended is to express the probability of occurrence of the event as a function of variables that are presumed relevant or influential. We considered a statistically significant difference from chance at a p-value <0.05. Data analysis was performed using SPSS 23 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Ethics statement

This study involves the use of patient medical data from The MBDS. These data are hosted by the Ministry of Health Social Services and Equality (MSSSI). Researchers working in public and private institutions can request the databases by filling a questionnaire available on the MSSSI website. In this questionnaire, a signed Confidentiality Commitment is required. All of the data are anonymized and identified by the MSSSI before they are provided to applicants. According to this Confidentiality Commitment signed with the MSSSI, researchers cannot provide the data to other researchers; other investigators must request the data directly from the MSSSI[15].

The study protocol was approved by the Ethical Review Board of the Vall d’Hebron University Hospital (Barcelona, Spain). The procedures described here were performed in accordance with the ethical standards described in the Declaration of Helsinki as revised in 2013.

Results

According to the inclusion criteria, 507 patients were hospitalized in the Spanish National Health System between 1998 and 2014 with diagnoses of strongyloidiasis (ICD-9: 127.2). Fig 1 shows the annual distribution of cases during the study period and the annual incidence rates.

It shows that the number of cases increased over time (from 9 (1.8%) cases in 1998 to 49 (9.7%) cases in 2014) as did the incidence rate (from 0.01 cases per 10⁵ person-years in 1999 to 0.10 cases per 10⁵ person-years in 2014). The incidence rate of strongyloidiasis cases admitted to the hospital relative to the total population of Spain was 0.06 cases per 10⁵ person-years. No data regarding the nationalities of the admitted patients were available. However, if we assume that most patients with disseminated strongyloidiasis are foreign-born, and attribute all cases observed in our data to this population, then the period incidence rate among foreign-born people in Spain would be 0.85 cases per 10⁵ person-years and the annual incidence rates for foreigners show in Fig 1. Fig 2 shows the distribution of the cohort according to the regions in which each hospital belongs.

We estimated the period incidence rates in each of the regions to assess the incidence rates of strongyloidiasis cases admitted to the hospital located within each area. The highest rates

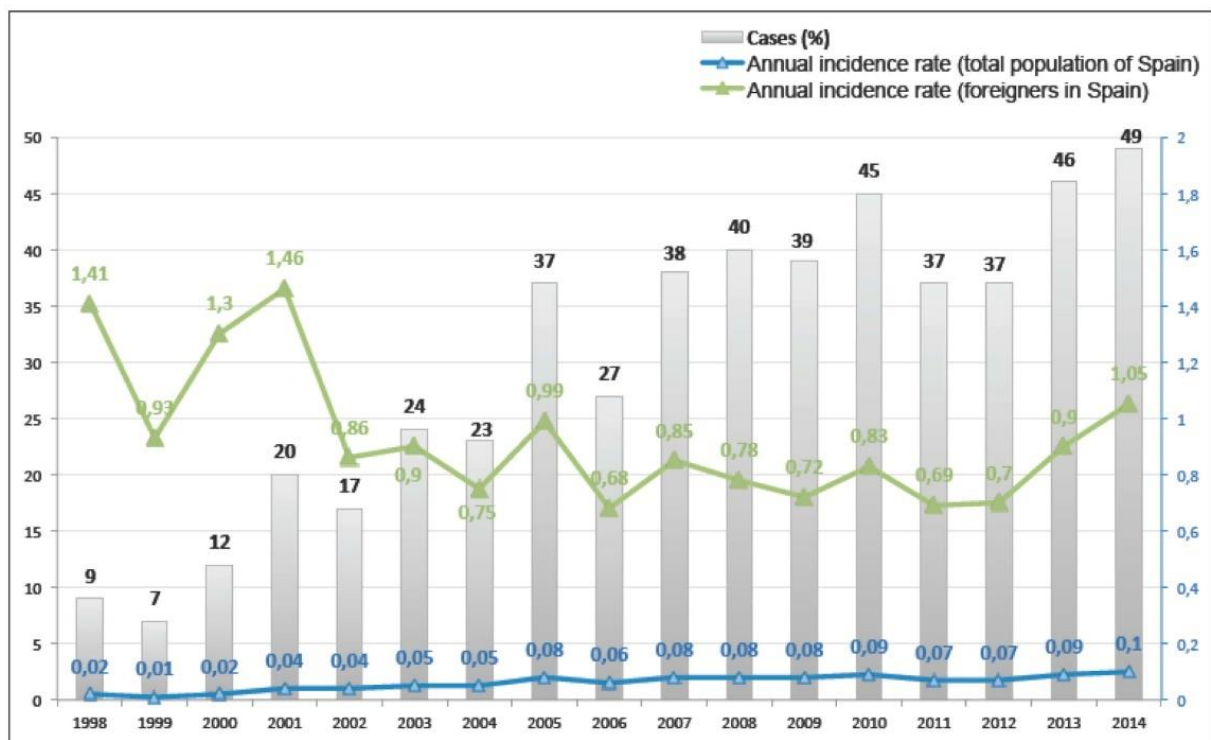


Fig 1. Temporal distribution of cohort during the study period: Cases and annual incidence rate (cases per 105 person-years). Data of Minimum Basic Data Set 1998–2014.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449.g001>

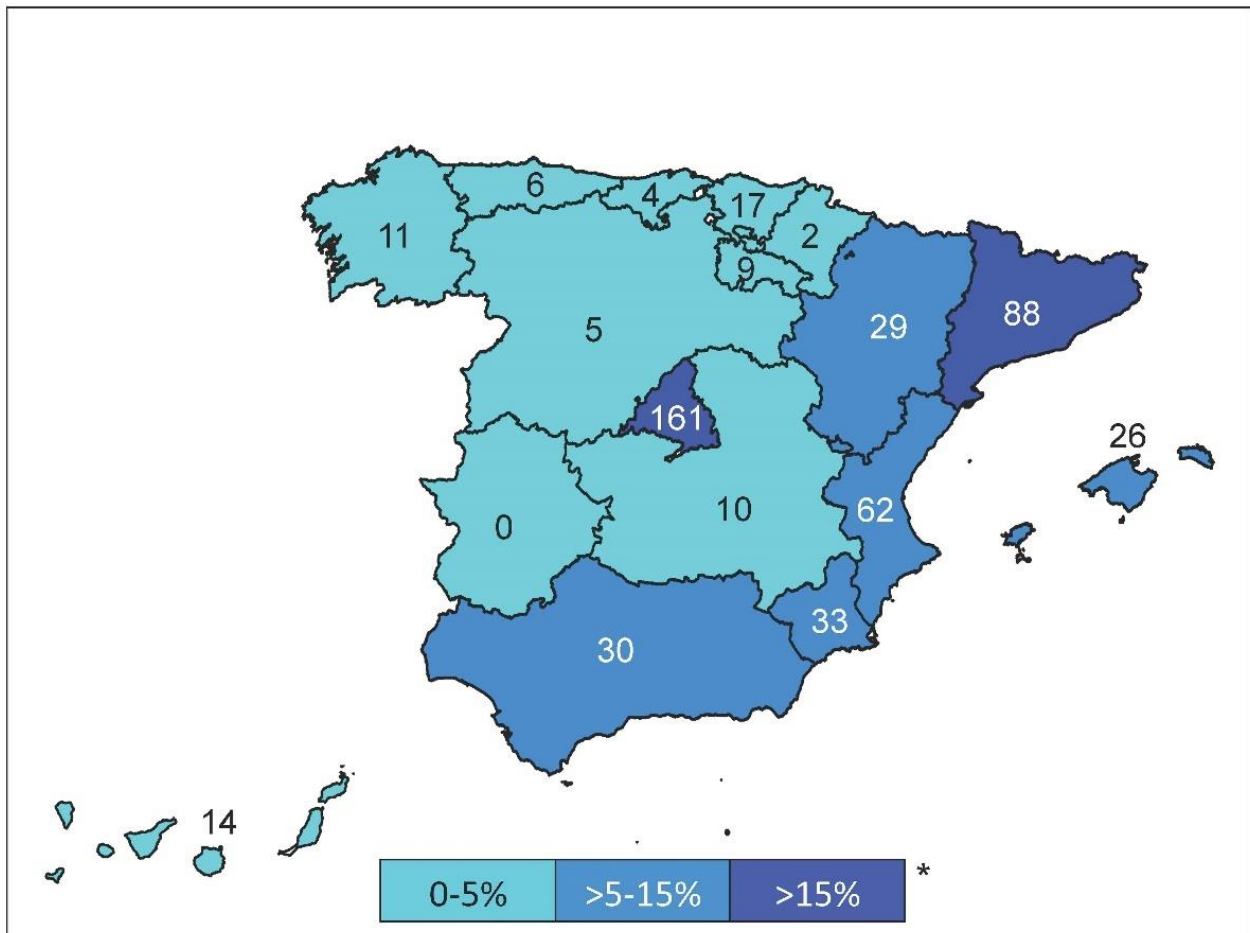


Fig 2. Number of cases and distribution of the cohort according to the autonomous community to which the hospital belongs 0–5%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449.g002>

were observed in La Rioja (0.18 cases per 10^5 person-years), Madrid (0.16 cases per 10^5 person-years) and Murcia (0.15 cases per 10^5 person-years).

Regarding gender, 324 cases (63.9%) were males and 183 cases (36.1%) were females. The male/female ratio was 1.8. The mean (\pm SD) age was 42.1 ± 20.1 years (range 0–96), the median (25th, 75th percentiles) value was 38 (29, 56) years. The highest number of cases was observed in the 30- to 39-year-old age group (124 cases; 24.5%) as shown in Fig 3.

The main data for patients included in the study are summarized in Table 1.

In 407 cases (80.3%), hospital admission was an emergency, and in 96 cases (18.9%), the hospitalization was pre-planned. In relation to the services that provided inpatient hospital care, 198 cases (39.1%) were treated by *Internal Medicine*, 35 cases (6.9%) by *Infectious Diseases*, 20 cases (3.9%) by *Digestive Diseases*, 17 cases (3.4%) by *Paediatrics*, 16 cases (3.2%) by *Haematology* and 15 cases each (3.0%) by *Intensive*, *Nephrology* and *Pneumology*. The mean hospital stay (SD) was 19.0 ± 26.0 days (range 1–390 days), the median (25th, 75th percentiles) value was 13 (7, 23) days.

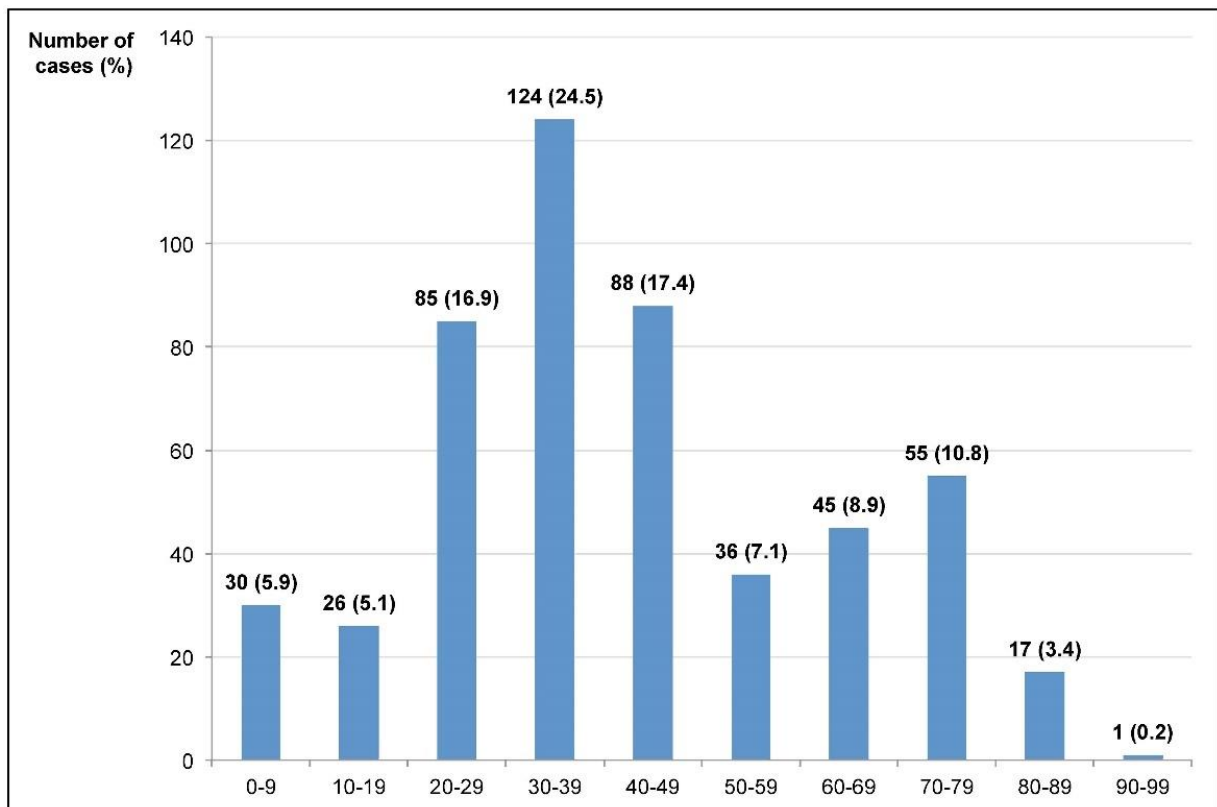


Fig 3. Distribution of the cohort by age groups.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449.g003>

In 149 cases (29.4%), strongyloidiasis was the primary diagnosis/main diagnosis that caused hospitalization, in 115 (22.7%) cases, strongyloidiasis was a secondary diagnosis in 80 (15.8%) strongyloidiasis was a third diagnosis, and in 163 (32.2%) cases was fourth diagnosis or superior.

Most patients (494, 97.4%) had comorbidity. We have collected information about the other diagnoses/comorbidities would have been relevant, as *Infectious and parasitic diseases* (ICD-9, codes 001–139) or *Malignant neoplasm of lymphatic and hematopoietic tissue* (ICD-9, codes 200–208) and we present in **Table 2**.

In these patients, infectious comorbidity was more frequent. Highlight, 102 patients (20.1%) co-infected with HIV (ICD-9, code 042), 92 patients (18.1%) co-infected with other *Helminthiasis* (ICD-9, codes 120–129, except code 127.2 *Strongyloidiasis*), and in the group of *Rickettsioses and other arthropod-borne diseases* (ICD-9, codes 080–088), there were 23 cases (4.5%) co-infected with *Malaria* (ICD-9, code 084.0). After reviewing 507 cases, only one case (0.2%) was co-infected with HTLV-I (ICD-9, code 079.51), and none HTLV-II (ICD-9, code 079.52), and 2 cases (0.4%) meningeal tuberculosis (ICD-9, code 013), without specifying more information.

On the other hand, *Malignant neoplasm of lymphatic and hematopoietic tissue* presented 29 cases (5.7%) in total. Of them, 6 cases (1.2%) were *Other malignant lymphomas, unspecified*

Table 1. Main data in patients included in the study.

	ICD-9: 127.2 = 507 cases, n (%)
Gender: male	324 (63.9)
Age (years), Mean ± SD (range) Median (25th, 75th percentiles)	42.1 ± 20.1 (0–96) 38 (29, 56)
Type of admission	
From the emergency service	407 (80.3)
Scheduled admission	96 (18.9)
Other/unknown	4 (0.8)
Type of discharge	
Home	448 (88.4)
Transfer to another Hospital	9 (1.8)
Voluntary discharge	1 (0.2)
Transfer to social-health center	6 (1.2)
Other/unknown	3 (0.6)
Exitus	40 (7.9)
Hospital financing regime	
Social Security	467 (92.1)
Private	29 (5.7)
Mutual Healthcare	1 (0.2)
Work accidents	1 (0.2)
Traffic accidents	1 (0.2)
Mixed financing	1 (0.2)
Other/unknown	7 (1.4)
Hospital stay (days), Mean ± SD (range) Median (25th, 75th percentiles)	19.0 ± 26.0 (0–390) 13 (7, 23)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449.t001>

site, extranodal and solid organ sites (ICD-9, 202.80) and 1 case (0.2%) was *Other malignant lymphomas, intra-abdominal lymph nodes* (ICD-9, 202.83).

We observed a crude mortality of 40 cases (7.9%). The mortality among those 149 patients presenting strongyloidiasis as a first diagnosis was 4.7% (7 cases), meaning that a primary diagnosis of strongyloidiasis was associated with 17.5% of all deaths.

The risk of mortality in the cohort was three times higher (OR = 2.7; 95% CI, 1.3–5.5; $p = 0.004$) when the diagnosis of strongyloidiasis was among the first 3rd in order, or later (28 vs. 12 dead). No significant differences between mortality and gender were observed ($p = 0.238$), but there were statistically significant differences regarding age in which the risk of death doubled after age 40 (OR = 1.9; 95% CI, 1.1–3.7; $p = 0.050$; 25 vs. 15 dead). The mean (\pm SD) age (range) of the patients who died was 49.1 \pm 20.25 (7–83) years vs. 41.51 \pm 20.07 (0–96) years in the rest of the cohort ($p = 0.022$). The highest mortality occurred in patients co-infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV), 14 dead; 35.0%, (OR = 2.3; 95% CI, 1.1–4.6; $p = 0.014$). The *multivariate logistic regression model* confirmed that age is a risk marker [Exp(B) = 2.0; 95%CI, 1.02–3.92; $p = 0.042$] that associated with late diagnosis (3rd or more) [Exp(B) = 2.8; 95%CI, 1.39–5.69; $p = 0.004$], doubles and triples mortality risk in these patients.

In relation to the hospital finances, 92.1% (467 cases) belonged to hospitals in the public Social Security System (Table 1). The total cost was approximately €8.681.062, and the mean cost per patient was €17.122.4 \pm 97.968.8 (2 cases cost €0 to 1 case had a maximum cost of €1.543.880). The 149 patients who presented strongyloidiasis as first diagnosis represented a

Table 2. Comorbidity associated with strongyloidiasis (127.2).

CODES	DISEASES	Freq.	%
(001–139) INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES			
001–009	Intestinal infectious diseases	53	10.4
010–018	Tuberculosis	45	8.9
020–027	Zoonotic bacterial diseases	2	0.4
030–041	Other bacterial diseases	126	24.8
042	Human immunodeficiency virus (HIV) infection	102	20.1
045–049	Poliomyelitis and other non-arthropod-borne viral diseases and prion diseases of central nervous system	20	3.9
050–059	Viral diseases accompanied by exanthem	13	2.5
060–066	Arthropod-borne viral diseases	1	0.2
070–079	Other diseases due to viruses and chlamydiae	52	10.2
080–088	Rickettsioses and other arthropod-borne diseases	43	8.5
090–099	Syphilis and other venereal diseases	18	3.5
110–118	Mycoses	53	10.4
120–129*	Helminthiasis*	92	18.1
130–136	Other infectious and parasitic diseases	19	3.7
137–139	Late effects of infectious and parasitic diseases	1	0.2
(200–208) MALIGNANT NEOPLASM OF LYMPHATIC AND HEMATOPOIETIC TISSUE			
200	Lymphosarcoma and reticulosarcoma and other specified malignant tumors of lymphatic tissue	2	0.4
201	Hodgkin's disease	2	0.4
202	Other malignant neoplasms of lymphoid and histiocytic tissue	7	1.4
203	Multiple myeloma and immunoproliferative neoplasms	5	1.0
204	Lymphoid leukemia	11	2.2
205	Myeloid leukemia	2	0.4

*Except 127.2 Strongyloidiasis

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449.t002>

total cost for our NHS of 832.521,34€, with a mean cost of 5.587,39€ (SD 21.436,41€, range 1.063,31–259.040€).

Discussion

We described a series of 507 cases of strongyloidiasis admitted to hospitals between 1998 and 2014; the incidence rate was 0.06 cases per 10⁵ person-years. This rate increased ten-fold during the study period. Most cases were male (63.9%), and the mean age was 42.1±20.1 years. The mean hospital stay was 19.0±26.0 days. In 264 cases (52.1%), strongyloidiasis was ranked as the primary or secondary diagnosis and thus was most likely the cause of admission. The total cost of the series was approximately €8.681.062, with a mean cost of 5.587,39€ (SD 21.436,41€). The crude mortality was 7.9%, but the mortality risk increased for those aged above 40, those presenting strongyloidiasis among their first three diagnoses and those co-infected with HIV.

Strongyloidiasis is an emerging global infection, and one of the most neglected helminth infections [1]. In contrast with other parasites, *S. stercoralis* has a very particular autoinfection life-cycle entirely within the human host that leads to chronic infections remaining undetected for decades. In addition, *S. stercoralis* is the only helminth that can lead to systemic infection with high parasite densities and severe to potentially fatal complications, especially in immunosuppressed hosts.

S. stercoralis is an endemic world-wide, heterogeneously distributed parasite with estimate prevalence up to 100 million infected people [1]. Many epidemiological aspects such as the real

burden of the mortality and morbidity of *S. stercoralis* infection are poorly understood[16], and information on infection rates/prevalence of the parasite is scarce[17].

Therefore, current rates of infection remain underestimated in many countries due to the following reasons[2]: *i*) the optimal diagnostic strategy, both for epidemiological surveys and for individual diagnosis and screening, has yet to be defined and certainly deserves further research[18], *ii*) inadequate diagnostic methods with a low sensitivities are used (stool microscopy such as formalin-ether concentration), and therefore, better tools are needed for a more correct estimation of *S. stercoralis* prevalence, using at least one of the best available diagnostic methods in stools such as Baermann or Koga agar plate culture and adding an accurate serologic test when possible, *iii*) low parasitic load[2], *iv*) uncertain clinical symptoms[1,19,20] and *v*) a low index of suspicion among health care providers, especially in non-endemic countries [11,21]

Few European studies have provided data on the prevalence, diagnosis and treatment of infections with *S. stercoralis*. Most reports have been focused on immigrants and refugees from endemic countries, either through population or hospital-based studies, and considering all of the data available, this infection is clearly underestimated[19]. Only a small number of cases have considered whether infections were autochthonous or imported by travellers. Immigrants accounted for up to 90% of the diagnoses and, therefore, surveillance systems and diagnostic programmes should be focused on that population[7,21]. Thus, in the series reported by Ramirez Olivenza *et al.*, there were no autochthonous or disseminated cases[7]. In our study due to the methodological limitations, it was not possible to assess the nationality of the patients, although given the current situation of strongyloidiasis infection in Spain, most of the cases were immigrants or travellers[17].

Despite the high impact of strongyloidiasis cases admitted to hospital, we found no epidemiological studies describing the effect of these cases. The most severe cases have been reported in western countries or in other affluent countries where the prevalence of the infection is low, and about half the cases are seen in migrants[22]. In most African, Asian, and Latin American countries, reports of severe and fatal strongyloidiasis are lacking or exceedingly rare, meaning that most cases may be missed[16]. Many isolated case reports on the emergence of the disease in different parts of the world that are non-endemic for this infection are being published. Most of these case studies refer to disseminated cases or cases with hyperinfection syndrome and belong to patients with immunosuppressive diseases, such as those receiving corticosteroid therapy, organ transplant recipients, and patients with haematological malignancies or other debilitating diseases[1]. In our work, we showed that during the study period, the incidence rate of strongyloidiasis cases admitted to hospitals in Spain was 0.06 cases per 10^5 person-years, a significant figure considering that most cases can be silent or present with scarce symptoms, which is likely to lead to an underestimation of total real prevalence. Therefore, the real impact may be greater, and the current numbers may be the tip of the iceberg for strongyloidiasis in Spain. The increase in incidence rate of Strongyloidiasis over time may be due to several reasons: an increase awareness among physicians overtime and better diagnostic procedure; an increase number of travellers to endemic countries and immigration from them; finally, there are more immunocompromised patients.

Strongyloidiasis is typically asymptomatic in immunocompetent hosts, despite chronic infection. In hosts with defects in cell-mediated immunity, such as solid organ transplant recipients, strongyloidiasis can manifest as hyperinfection syndrome and/or disseminated disease with a risk of sepsis that reaches 50% secondary to a bacteraemia, pneumonia, meningitis, or peritonitis usually caused by an enteropathogens or polymicrobial agent gaining access to sites beyond the intestinal tract via disrupted mucosa or by larval migration itself[11]. The mortality rate of hyperinfection/disseminated strongyloidiasis is exceptionally high and ranges

from 50 to 80%[1]. Early and active treatment may improve patient outcomes, but the mortality rate still ranges up to 30–71%[23]. If untreated, the mortality rate of disseminated disease approaches 100%[24]. In our work, however, the global mortality reached 7.9%.

Thus, in our work, only 30% of patients had strongyloidiasis as the primary diagnosis, so a better diffusion of the available information is badly needed, and collaboration among different specialists is desirable in order to provide common and adequate guidelines and protocols for screening for strongyloidiasis before the initiation of immunosuppressive therapy should be considered[23]. In addition, treatment of the chronic infection is mandatory to prevent life-threatening infection in at risk patients[1,22].

Despite these figures, strongyloidiasis is not rare and not always perceived as a relevant health problem not only by the general population but also by the medical community[19].

Otherwise, encoding errors may exist and cannot be amended as the data included in the MBDS are irreversible. The MBDS does not provide information about parasite diagnoses of strongyloidiasis, and this impairs the quality of data.

The main limitation of our work was the initial selection and detection bias. Despite their limitations, administrative databases (such as MBDS) have proven to be a valuable source of information. MBDS validity depends on the quality and completeness with which the hospital discharge report has been completed. Even if the MBDS provided information from a network of hospitals that covers more than 99% of the population living in Spain, it only considers the cases admitted to public hospital care; cases in private clinics and outpatients (mainly immigrants) were not included in this study. MBDS are data collected at hospital discharge. It is impossible to analyze causality or temporal sequence. Therefore, it is very difficult to analyze the complications. Therefore, we can assume that the actual incidence of strongyloidiasis is even higher than the incidence estimated in this study. As some authors indicate, the incidence rate is curiously low in areas where irregular sub-Saharan immigration is greater[25]. The ICM-9 only describes strongyloidiasis as a whole entity and does not consider the different clinical spectrum of the disease, and it is therefore impossible to determine how many cases were really sick with strongyloidiasis and how many presented with *S. stercoralis* infection at a point during hospital admission without it being a cause of disease. Unfortunately, no nationality data were available, and thus, we cannot confirm whether these cases were likely to be autochthonous or imported. As an advantage, ours is the first multicentre report on the surveillance of strongyloidiasis cases admitted to hospitals in Spain (1998–2014). In addition, the MBDS has been proven to be a trusted source for many epidemiological studies as it provides reliable information to support decision-making based on the ICD-9 codification carried out by medical doctors without being subject to the lack of diagnostic tools in outpatient care, leading to under-diagnosis or reporting deficiencies. It remains dependent only on the population's health seeking behaviours or healthcare accessibility.

In summary, our data suggests that strongyloidiasis in Spain is frequent and is increasing in incidence. Therefore, it would be desirable to improve the oversight and surveillance of this disease. Because strongyloidiasis can be fatal in immunocompromised individuals, we believe that risk categories must be established for inclusion in national guidelines/protocols for screening individuals as candidates for immune-suppressant therapies and immigrants with eosinophilia.

Database available as a supplementary file.

Supporting information

S1 Database.
(SAV)

Acknowledgments

Soil-Transmitted Helminths Study Group of the SEMTSI (in alphabetical order):

Moncef Belhassen-García (Complejo Asistencial de Salamanca, CIETUS, Salamanca), M^a Teresa Cabezas (APES Hospital Poniente, Almería), Cristina Carranza-Rodríguez (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria), Pedro Fernández-Soto (CIETUS, Salamanca), Javier Gandasegui (CIETUS, Salamanca), Teresa Gárate (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Magdalena García (Hospital General de Valencia), Joan Gómez-Junyent (Hospital de Bellvitge, Barcelona), Juan M^a Herrero (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Ángela Martínez-Pérez (Consorci de Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra), Israel Molina (Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona), José Muñoz (Hospital Clínic de Barcelona), Antonio Muro (CIETUS, Salamanca), Míriam Navarro (Fundación Mundo Sano), José Luis Pérez-Arellano (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria), Ana Pérez de Ayala (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Victoria Periago (Fundación Mundo Sano), M^a Jesús Perteguer (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Esperanza Rodríguez de las Parras (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Silvia Roure (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, PROSICS Metropolitana Nord, Barcelona), Fernando Salvador (Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona), José M^a Saugar (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Cristina Soler (Hospital Santa Caterina, PROSICS Girona), Elena Sulleiro (Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona), Begoña Treviño (Unidad de Medicina Tropical Vall d'Hebron-Drassanes, PROSICS Barcelona), Lluís Valerio (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, PROSICS Metropolitana Nord, Barcelona).

Author Contributions

Conceptualization: Moncef Belhassen-García, Angela Martinez-Perez, Antonio Muro, Fernando Salvador.

Data curation: Moncef Belhassen-García, Montserrat Alonso-Sardón.

Formal analysis: Moncef Belhassen-García, Montserrat Alonso-Sardón.

Investigation: Moncef Belhassen-García.

Methodology: Moncef Belhassen-García, Montserrat Alonso-Sardón, Angela Martinez-Perez, Antonio Muro, Fernando Salvador.

Resources: Moncef Belhassen-García.

Writing – original draft: Moncef Belhassen-García, Angela Martinez-Perez, Cristina Carranza-Rodríguez, José Luis Pérez-Arellano, Antonio Muro, Fernando Salvador.

Writing – review & editing: Moncef Belhassen-García, Cristina Soler, Cristina Carranza-Rodríguez, José Luis Pérez-Arellano, Antonio Muro, Fernando Salvador.

References

1. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis—an insight into its global prevalence and management. Simon GL, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2014; 8: e3018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003018> PMID: 25121962
2. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. Strongyloides stercoralis: Distribution Global and Factors Risk. Brooker S, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2013; 7: e2288. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002288>

3. Sánchez PR, Guzman AP, Guillen SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2001; 94: 357–363. PMID: [11435631](#)
4. Román-Sánchez P, Pastor-Guzmán A, Moreno-Guillén S, Igual-Adell R, Suñer-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. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003; 69: 336–340. PMID: [14628954](#)
5. Scaglia M, Brustia R, Gatti S, Bernuzzi AM, Strosselli M, Malfitano A, et al. Autochthonous strongyloidiasis in Italy: an epidemiological and clinical review of 150 cases. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1984; 77: 328–332. PMID: [6488423](#)
6. Magnaval JF, Mansuy JM, Villeneuve L, Cassaing S. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Région Midi-Pyrénées (Southwestern France). *European journal of epidemiology*. 2000; 16: 179–182. PMID: [10845269](#)
7. Ramírez-Olivencia G, Espinosa MÁC, Martín AB, Núñez NI, Las Parras de ER, Núñez ML, et al. Imported strongyloidiasis in Spain. *Int J Infect Dis*. Elsevier; 2014; 18: 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.009> PMID: [24211226](#)
8. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. Siddiqui AA, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2014; 8: e2640. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002640> PMID: [24427320](#)
9. Prendki V, Fenaux P, Durand R, Thellier M, Bouchaud O. Strongyloidiasis in man 75 years after initial exposure. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17: 931–932. <https://doi.org/10.3201/eid1705.100490> PMID: [21529417](#)
10. Hauber HP, Galle J, Chiodini PL, Rupp J, Birke R, Vollmer E, et al. Fatal outcome of a hyperinfection syndrome despite successful eradication of *Strongyloides* with subcutaneous ivermectin. *Infection*. 2005; 33: 383–386. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-5060-x> PMID: [16258873](#)
11. Abanyie FA, Gray EB, Delli Carpini KW, Yanofsky A, McAuliffe I, Rana M, et al. Donor-derived *Strongyloides stercoralis* infection in solid organ transplant recipients in the United States, 2009–2013. *Am J Transplant*. 2015; 15: 1369–1375. <https://doi.org/10.1111/ajt.13137> PMID: [25703251](#)
12. González A, Gallo M, Valls ME, Muñoz J, Puyol L, Pinazo MJ, et al. Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Oxford University Press; 2010; 104: 613–616. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.06.001> PMID: [20637483](#)
13. Fernández Rodríguez C, Enríquez-Matas A, Sánchez Millán ML, Mielgo Ballesteros R, Jukic Beteta KD, Valdez Tejada M, et al. *Strongyloides stercoralis* infection: a series of cases diagnosed in an allergy department in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22: 455–457. PMID: [23101199](#)
14. Martín Sánchez AM, Hernández García A, González Fernández M, Afonso Rodríguez O, Hernández Cabrera M, Pérez-Arellano JL. [Intestinal parasitosis in the asymptomatic Sub-Saharan immigrant population. Gran Canaria 2000]. *Revista clínica española*. 2004; 204: 14–17. PMID: [14746755](#)
15. Herrador Z, Siles-Lucas M, Aparicio P, López-Vélez R, Gherasim A, Gárate T, et al. Cystic Echinococcosis Epidemiology in Spain Based on Hospitalization Records, 1997–2012. Torgerson PR, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2016; 10: e0004942. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004942> PMID: [27547975](#)
16. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Krolewiecki AJ, et al. *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. Lammie PJ, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2013; 7: e2214. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002214> PMID: [23675546](#)
17. Martínez-Pérez Á, López-Vélez R. Is strongyloidiasis endemic in Spain? Taylan Ozkan A, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2015; 9: e0003482. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003482> PMID: [25654324](#)
18. Requena-Mendez A, CHIODINI P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. Bottazzi ME, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2013; 7: e2002. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002002> PMID: [23350004](#)
19. Buonfrate D, Baldissera M, Abrescia F, Bassetti M, Caramaschi G, Giobbia M, et al. Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* in northern Italy: results of a multicentre case-control study, February 2013 to July 2014. *Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016; 21: 30310. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.31.30310> PMID: [27525375](#)
20. Khieu V, Schär F, Forrer A, Hattendorf J, Marti H, Duong S, et al. High prevalence and spatial distribution of *Strongyloides stercoralis* in rural Cambodia. Bisoffi Z, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*.

Public Library of Science; 2014; 8: e2854. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002854> PMID: 24921627

21. Valerio L, Roure S, Fernández-Rivas G, Basile L, Martínez-Cuevas O, Ballesteros Á-L, et al. Strongyloides stercoralis, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Oxford University Press; 2013; 107: 465–470. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trt053> PMID: 23783760
22. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infectious Diseases*. BioMed Central; 2013; 13: 78. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-78> PMID: 23394259
23. Lam CS, Tong MKH, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2006; 25: 14–18. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0070-2> PMID: 16418832
24. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012; 25: 458–463. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283551dbd> PMID: 22691685
25. Carranza Rodríguez C, Escamilla-González M, Fuentes-Corripio I, Perteguer-Prieto M-J, Gárate-Ormaechea T, Pérez-Arellano J-L. Helmintosis y eosinofilia en España (1990–2015). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016;: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.019> PMID: 26827134

6.2 Manejo de estrongiloidiasis severa en centros de referencia de España.

RESEARCH ARTICLE

Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain

Angela Martínez-Pérez^{1*}, Silvia Roure Díez², Moncef Belhassen-García³, Diego Torrús-Tendero⁴, José Luis Pérez-Arellano⁵, Teresa Cabezas⁶, Cristina Soler⁷, Marta Díaz-Menéndez⁸, Miriam Navarro⁹, Begoña Treviño¹⁰, Fernando Salvador¹¹, the Soil-Transmitted Helminths' Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTHS)¹¹

Objetivos:

Primario: Describir las formas clínicas y la mortalidad asociada de las formas graves de la infección por *S.stercoralis* en centros de referencia.

Secundarios:

1. Confirmar la presencia de casos autóctonos
2. Determinar la tasa de inmunosupresión en estos casos
3. Valorar la sensibilidad de la serología en este colectivo

De cara a determinar si la estrongiloidiasis es hoy por hoy una patología autóctona o importada, es conveniente tener confirmación parasitológica de la infección. Esta premisa suele cumplirse en los casos más graves de la enfermedad, como son el síndrome de hiperinfección por *S.stercoralis* y la estrongiloidiasis diseminada, dada la elevada carga parasitaria. Aunque estos casos se ven de manera más esporádica en la práctica clínica habitual, se tomó estas entidades como patología centinela.

Material y métodos

Se planteó un estudio retrospectivo observacional de todos los casos de hiperinfección por *S.stercoralis* y estrongiloidiasis diseminada, identificados a partir de registros clínicos. Se trata de un trabajo multicéntrico realizado con la colaboración de los todos miembros del Grupo de Estudio en Geohelminths de la

Sociedad Española de Medicina Tropical (SEMTSI). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Síndrome de hiperinfectación por *S.stercoralis* o estrongiloidiasis diseminada, con confirmación parasitológica en muestras microbiológicas, de biopsia o necropsia.

Resultados

Entre los años 2000 y 2015 se identificaron 18 casos entre todos los centros. La mayoría eran varones (66, 7%), lo que implica una proporción de 2:1, la edad media fue de 40 (rango 21 - 69). La mayoría de los pacientes eran extranjeros (17, 94,4%), mayormente procedentes de América Latina (14, 82,3%) o África del Este (3, 17,6%). Entre estos, se disponía de información sobre su tiempo de residencia en España en 6 individuos, siendo la media del mismo de 7,21 años (rango 2 meses a 31 años). Dos de los pacientes reconocieron haber hecho un viaje reciente a su país de origen para visitar amigos o familiares, habiendo transcurrido 6 y 11 meses desde el inicio de los síntomas. Sólo se identificó un caso autóctono, un varón de 40 años, trabajador de la construcción y originario de las islas canarias que no había viajado nunca fuera de España. Este paciente refirió haber caminado descalzo por el barro en varias áreas endémicas de la España peninsular, posteriormente desarrolló un síndrome de hiperinfección inducido por una inmunosupresión secundaria a un trasplante renal, unos 12 años después de la última exposición compatible.

Catorce pacientes presentaron algún estado de inmunosupresión identificable (77%), la mayoría principalmente por uso prolongado de corticoides (9,50%), seguido de coinfecciones por retrovirus (4 VIH y 2 HTLV). Todos los casos de VIH estaban severamente inmunodeprimidos, presentando recuentos de linfocitos CD4 muy bajos: 8, 10, 22 y 179 células en el momento de diagnóstico (ver casos 5, 9, 16 y 8 respectivamente). Además las cargas virales eran altamente detectables con un rango de 390.000 a 4.300.000 copias/mm³. En el caso 16, la infección por *S.stercoralis* se diagnosticó junto con la infección por VIH, mientras en los otros se desarrolló un síndrome de hiperinfección por *S.stercoralis* durante los tres meses posteriores al inicio de la terapia antirretroviral. Es de destacar que los casos 5 y 9 estaban también recibiendo corticoides como tratamiento concomitante de una toxoplasmosis cerebral justo antes de desarrollar los síntomas de estrongiloidiasis.

Entre los pacientes trasplantados, hubo 3 casos en los que el trasplante precedió la presentación clínica, es decir, la estrongiloidiasis severa se desarrolló en la fase de post-trasplante inmediato: el caso 3 había recibido un trasplante halógeno de células madre, y los casos 7 y 13 habían recibido un trasplante renal. Mientras que el caso 2 desarrolló un síndrome de hiperinfección tiempo después del trasplante, cuando se encontraba en fase de mantenimiento del tratamiento inmune. Todos los pacientes trasplantados estaban también recibiendo corticoides. Esta misma terapia la recibieron otros dos casos no trasplantados, uno por un síndrome Sjögren y otro diagnosticado de lepra, pues presentaba una reacción lepromatosa tipo 2 (casos 11 y 17, respectivamente).

Todos los pacientes presentaron síntomas digestivos. Diez (55%) pacientes presentaron mal estado general malestar. Ocho (44,4%) casos presentaron fiebre; cinco (27,8%) presentaron además síntomas cutáneos, cuatro (22,2%) presentaron quejas respiratorias y tres (6,7%) tenían algún trastorno neurológico, un paciente presentó también anemia, y otro presentó un síndrome nefrótico.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio en el momento de diagnóstico de la estrongiloidiasis, ocho (44%) presentaron eosinofilia tal y como se ha definido más arriba (89), y entre estos, cinco estaban inmunodeprimidos. A destacar también que 2 de los 4 pacientes VIH positivos también presentaban eosinofilia, y el caso 16 (*naïve* al tratamiento antirretroviral en el momento del diagnóstico) presentó de hecho un aumento en el número total de eosinófilos y en su eosinofilia relativa tras iniciar tratamiento antirretroviral. Esto mismo también se observó en el caso 17 al interrumpir en tratamiento con corticoides (también VIH positivo). El recuento de eosinófilos varió entre 191 y los 11.200 eosinófilos (eosinofilia relativa del 5,2% al 65,5%, respectivamente)

En todos los casos se detectaron formas larvarias. Nueve de cada diez centros participantes en el estudio usaron la técnica de concentración de Ritchie, y el otro la concentración con ethyl-acetato. Las larvas fueron cultivadas en placas de cultivo al carbón, cultivo en papel de filtro de Harada-Mori o en agar sangre. En todos los casos identificó un gran número de larvas filariformes en las muestras de heces en fresco (dieciséis, 88,9%) o gracias a técnicas de concentración (6, 23,3%), o tras cultivo (5, 27%). En algunos pacientes, se identificaron formas adultas de *S. stercoralis*, así como huevos o larvas al obtenerse biopsias de tubo digestivo o extradigestiva (8,44%), frecuentemente descritas con un infiltrado eosinofílico a su

alrededor. Como se ha comentado en un caso se identificaron formas de *S. stercoralis* durante la necropsia. Además, 10 pacientes presentaron una serología positiva (55%), la cual no se realizó en los otros 8 pacientes ya que el parásito se había identificado ya previamente con métodos de observación directa.

Conclusiones

El perfil epidemiológico de los casos graves de estrongiloidiasis es el de un hombre latino en edad laboral, frecuentemente inmunodeprimido

RESEARCH ARTICLE

Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain

Angela Martínez-Pérez^{1*}, Silvia Roure Díez², Moncef Belhassen-García³, Diego Torrús-Tendero⁴, José Luis Pérez-Arellano⁵, Teresa Cabezas⁶, Cristina Soler⁷, Marta Díaz-Menéndez⁸, Miriam Navarro⁹, Begoña Treviño¹⁰, Fernando Salvador¹¹, the Soil-Transmitted Helminths' Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)[†]

1 Consorcio de Atención Primaria en Salud Barcelona Esquerra, Barcelona, Spain, **2** Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Enfermedades Infecciosas, PROSICS Metropolitana Nord, Badalona, Spain, **3** Hospital Universitario de Salamanca, Servicio Medicina Interna, Sección Enfermedades Infecciosas, Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca, CAUSA, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, **4** Hospital General Universitario de Alicante, Enfermedades Infecciosas, Medicina Tropical, Alicante, Spain, **5** Complejo Hospitalario Universitario Insular Gran Canaria, CHUIMI, Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, **6** Hospital de Poniente, Microbiología, Medicina Tropical, Almería, Spain, **7** Hospital Santa Caterina, Enfermedades Infecciosas, Unitat de Salut Internacional i Medicina Tropical, Salt/Girona, Spain, **8** Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Enfermedades Infecciosas, Unidad de Medicina Tropical y del Viajero, Madrid, Spain, **9** Spanish Society of Tropical Medicine and International Health SEM-TSI, Madrid, Spain, **10** Vall de Hebrón University Hospital, Tropical Medicine Unit, Barcelona, Spain, **11** Infectious Diseases Department, Vall de Hebrón University Hospital, PROSICS, Barcelona, Spain



OPEN ACCESS

Citation: Martínez-Pérez A, Roure Díez S, Belhassen-García M, Torrús-Tendero D, Pérez-Arellano JL, Cabezas T, et al. (2018) Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis* 12(2): e0006272. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006272>

Editor: Andrea Angheben, Sacro Cuore Hospital, ITALY

Received: June 28, 2017

Accepted: January 25, 2018

Published: February 23, 2018

Copyright: © 2018 Martínez-Pérez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was supported by the 6th National Plan (PN) of Research + Development + Innovation (I+D+I) 2008–2011, ISCIII- General Division Networks and Cooperative Research Centers + FEDER funds + Collaborative Research Network on Tropical Diseases (RICET): RD12/0018/0020 and RD16/0027/0018 by the Sociedad

† Membership of Soil-Transmitted Helminths' Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI) is listed in the Acknowledgments section of this paper.

* angelam@clinic.ub.es

Abstract

Introduction

Strongyloides stercoralis is a globally distributed nematode that causes diverse clinical symptoms in humans. Spain, once considered an endemic country, has experienced a recent increase in imported cases. The introduction of serology helps diagnosis and is currently replacing microbiological techniques in some settings, but its sensitivity is variable and can be low in immunocompromised patients. Diagnosis can only be confirmed by identification of larvae. Often, this “gold standard” can only be achieved in severe cases, such as disseminated *S. stercoralis* infection, or *S. stercoralis* hyperinfection syndrome, where parasite load is high. In addition, these clinical presentations are not well-defined. Our aim is to describe severe cases of *S. stercoralis*, their epidemiological profile, and their clinical details.

Methods

An observational retrospective study of disseminated *S. stercoralis* infection, or hyperinfection syndrome. Inclusion criteria: aged over 18, with a diagnosis of disseminated *S. stercoralis* infection, or hyperinfection syndrome, confirmed by visualization of larvae. Patients were identified through revision of clinical records for the period 2000–2015, in collaboration with eight reference centers throughout Spain.

Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMETS). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Results

From the period 2000–2015, eighteen cases were identified, 66.7% of which were male, with a median age of 40 (range 21–70). Most of them were foreigners (94.4%), mainly from Latin America (82.3%) or Western Africa (17.6%). Only one autochthonous case was identified, from 2006. Immunosuppressive conditions were present in fourteen (77%) patients, mainly due steroids use and to retroviral coinfections (four HIV, two HTLV). Transplant preceded the clinical presentation in four of them. Other comorbidities were coinfection with HBV, *Trypanosoma cruzi*, *Mycobacterium leprae* or *Aspergillus spp.* All presented with digestive disorders, with 55.6% also presenting malaise. 44.4% of cases had fever, 27.8% skin complaints, and 16.7% respiratory or neurological disorders. One patient presented anemia, and one other nephrotic syndrome. Diagnosis was confirmed by identification of larvae in fresh stool samples ($n = 16$; 88.9%), concentration techniques ($n = 6$; 33.3%), larval culture ($n = 5$; 29.4%), or digestive biopsies ($n = 8$; 44%). *S.stercoralis* forms were identified during necropsy in one case. In addition, ten (55%) had a positive serology. All the cases were treated with ivermectin, six (33%) also received albendazole and one case received thiabendazole followed by ivermectin. All needed inpatient management, involving a mean hospitalization stay of 25 days (range 1–164). Two cases received intensive care and eventually died.

Conclusions

Only eighteen cases of disseminated *S.stercoralis* infection/hyperinfection syndrome were identified from the 15-year period, most of which were considered to have been imported cases. Among those, immunosuppression was frequent, and mortality due to *S.stercoralis* was lower than previously described.

Author summary

Strongyloides stercoralis is a globally distributed worm. It has a free living cycle in wet moist soils, and an autoinfecting cycle affecting humans in their lungs, bowels and skin. Strongyloidiasis is the name of the infection caused by *S.stercoralis* and it can vary from an indolent state, with no symptoms at all, to a severe clinical condition if the adult worms reproduce and disseminate into the body tissues. This second clinical picture usually presents when the immune system of the host is altered for any reason, most likely other immunosuppressive infections or treatments. Severe clinical conditions are usually confirmed when an increased number of *S.stercoralis* larvae are found in body tissues, which leads to a broad spectrum of clinical symptoms that are usually fatal without treatment. These conditions are both uncommon and not well defined. We present the experience of eight referral centers in Spain regarding the management of severe strongyloidiasis. We found 18 cases diagnosed over 15 years, the second largest series outside endemic areas, and compiled their epidemiological, clinical and outcome data.

Introduction

Strongyloidiasis is an infection caused by *Strongyloides stercoralis*. Other *Strongyloides spp.* include *S.fuelleborni*, which infects some non-human primates and may cause self-limited

disease in humans. *S.stercoralis* is widely distributed, affecting up to 370 million people worldwide according to recent estimates [1, 2], and some experts claim that its prevalence is increasing around the globe [1, 3]. Spain had an estimated prevalence of 0.2% in some rural areas during the first half of the last century [4], especially where wet crops, such as rice, and animal tracks were common.

The epidemiology of the disease in Spain changed notably in the early 80s owing to economic growth, the abandonment of traditional farming techniques and the mechanization of agriculture, along with an improvement in sanitation networks in rural areas. Although, some reports suggest that such transmission may still be occurring, [5, 6], all these advances have led to autochthonous cases becoming rare [5].

Economic growth brings both population ageing and an increase in the availability of diagnosis and treatment for chronic conditions, leading to a higher rate of comorbidities and also immunosuppressions in which severe cases might appear [6]. Recently published data from our group have shown a tenfold increase in hospital admissions where *S.stercoralis* is involved over the last decade [7].

This parasite undergoes a fascinating life-cycle that alternates between a free-living cycle in moist soil and a parasitic cycle in the host. The latter may last for decades, since the worm can replicate in the host and cause repeated autoinfections [8]. Parasite transmission to humans occurs during its free-living cycle through direct skin contact with previously contaminated soil containing rhabditiform larvae, although transmission through organ transplant has also been described [9, 10]. Therefore, poor sanitary conditions facilitate parasite transmission.

Strongyloidiasis is an indolent infection in most cases, although it can lead to mild digestive, skin or pulmonary symptoms. In some cases, usually due to comorbidities such as immunosuppression, replication of larvae can increase and they can disseminate into other tissues causing acute severe conditions [9]. These life-threatening forms of the disease comprise hyperinfection syndrome and disseminated strongyloidiasis. Both clinical pictures display a variety of symptoms, often with significant digestive involvement, that can produce paralytic ileus. In addition, larvae migration to the lungs can lead to hemoptysis and respiratory distress, and invasion of the brain can present as meningoencephalitis. Translocation of bowel bacteria causing sepsis and meningitis is often seen along with these findings. In both presentations, eosinophilia is an unfrequent finding and mortality can be as high as 62.7% [9]. Unfortunately, confirmation of diagnosis relies on visualization of parasite forms, which is unlikely with low parasite loads. Nevertheless, hyperinfection and disseminated forms are, by definition, situations where parasite load is high, so diagnosis in these cases is often confirmed.

As a Neglected Tropical Disease, strongyloidiasis is often forgotten about even where it is most common, and more so where it was once prevalent, but is no longer. Some authors state that *S.stercoralis* hyperinfection syndrome is in fact an emerging disease, and point to a lack of awareness among health-care professionals in non-endemic areas [11]. In particular, the clinical presentation of disseminated strongyloidiasis, or hyperinfection syndrome, is poorly defined in the literature, often based solely on case reports [6, 9]. Our aim is to define these severe forms of the disease as seen in our context.

Methods

This is an observational retrospective study of disseminated *S.stercoralis* infection, or hyperinfection syndrome, identified through revision of clinical records. Cases were tracked in collaboration with the Geohelminths Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI). The period studied was defined as from 1 January 2000 through 31 December 2015.

Inclusion criteria: aged over 18, with a diagnosis of disseminated *S.stercoralis* infection, or hyperinfection syndrome, confirmed by biopsy, necropsy, or microbiological evidence of *S. stercoralis* adult forms, eggs or larvae. Hyperinfection was defined as the presence of signs or symptoms suggesting increased larvae migration and accelerated autoinfection, with microbiological evidence for it. Migration of larvae out of the skin, lungs or digestive tract was regarded as dissemination.

Exclusion criteria: a lack of a parasitological confirmation test, and/or simple classical forms of the disease.

Study variables included age, gender, country of birth, occupational history, whether the case was considered to be imported or autochthonous, duration of residence in Spain, clinical manifestations, diagnostic evidence, treatment received, and main outcomes observed.

Eosinophilia was defined as an eosinophil count in peripheral blood exceeding $4.5 \times 10^8/L$ (450/ μ L) or more than 5% of the circulating leukocytes, in accordance with the consensus of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health expert group [12]. Data were collected through an anonymized on-line questionnaire, completed by study collaborators. Qualitative variables are expressed in absolute and relative frequencies, while continuous variables are described in medians and absolute ranges.

Ethics statement

This work was performed in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki as revised in 2013. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Vall de Hebron University Hospital (Barcelona, Spain) with the assigned code PR_AG_03–2016. Since this was a retrospective observational study, our Institutional Review Board accepted to proceed to data compilation and analysis with no previous informed consent obtained from the participants. All clinical and epidemiological data were anonymized.

Results

Of the ten reference centers which participated in the study, two found no cases of disseminated strongyloidiasis nor hyperinfection syndrome, while the eight remaining centers were able to recover cases from their clinical records for the period defined. From the years 2000–2015, eighteen cases were identified. The majority were male ($n = 12$, 66.7%), which implies a sex ratio of 2:1, and the median age was 40 (range 21–69). Most of them were foreigners ($n = 17$, 94.4%), mainly from Latin America ($n = 14$, 82.3%) or Western Africa ($n = 3$, 17.6%). Of these patients, fourteen had information about the length of their period of residence in Spain, the median period being 7.21 years (range 2 months–31 years), and in two cases, it was possible to identify a recent travel history involving a visit to friends and relatives in their native country, respectively six and eleven months before the onset of symptoms. Further epidemiological details are provided in Table 1. Only one autochthonous case was identified, that of a 40-year-old construction worker from the Canary Islands with no travel history outside of Spain. He reported having walked barefoot in mud in a known endemic area in mainland Spain, and later developed hyperinfection syndrome after induced immunosuppression for a renal transplant.

Most of the cases fulfilled the criteria for hyperinfection syndrome ($n = 17$, 94.4%), and only one case of dissemination was identified and confirmed by necropsy (case 3). This allowed for identification of *S.stercoralis* in skin, lungs, bowels, brain, kidneys and lymph nodes. The clinical details of each patient are specified in Table 2 and summarized below.

Immunosuppressive conditions were identified in fourteen (77%) patients and were mainly due to prolonged steroids use ($n = 9$, 50%), followed by retroviral coinfections (four HIV, two

Table 1. Epidemiological details.

Case number	Age (in years) & Sex	Country of Origin	Time residing in Spain (in years)	Occupation
1	28F	Paraguay	6	Cleaning lady
2	69F	Colombia	7 (last visit 11 months ago)	Housekeeper
3	44M	Peru	14 (last visit 6 years ago)	Laborer
4	47M	Ecuador	5	Unknown
5	25M	Dominican Republic	2 months	Unknown
6	21F	Brazil	1	Unknown
7	40M	Bolivia	4	Farmer (Bolivia) Laborer (Spain)
8	43M	Colombia	Unknown	Unknown
9	32F	Bolivia	9 months	Unknown
10	49M	Honduras	2	Cattle breeder
11	40F	Cuba	10	Hairdresser
12	41F	Colombia	4	Laborer (Colombia) Cleaning lady (Spain)
13	40M	Spain	Not Applicable	Construction worker.
14	40M	Peru	Unknown	Shipper
15	37M	Gambia	Unknown	Farmer
16	34M	Guinea Bissau	5	Shipper
17	42M	Colombia	11	Construction worker
18	43M	Equatorial Guinea	31	Laborer

F: Female, M: Male

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006272.t001>

HIV). All the HIV cases were severely immunosuppressed, with CD4 counts of 8, 179, 10 and 22 at diagnosis (cases 5, 8, 9 and 16, respectively), and with detectable viral loads ranging from 390,000 to 4,300,000 copies/mL. In case 16, *S.stercoralis* severe infection was diagnosed along with HIV infection, while the others developed *S.stercoralis* hyperinfection syndrome within three months of starting antiretroviral therapy (ART). Of note, cases 5 and 9 had also received high dose steroids for cerebral toxoplasmosis before the onset of severe strongyloidiasis symptoms. Transplant preceded the clinical presentation in three patients, case 3 having received an allogenic blood stem cell transfer, and cases 7 and 13 having received a renal transplant. Case 2 developed hyperinfection syndrome after a renal transplant. Every transplanted case was also receiving steroids. A further two patients were under treatment with steroids; one for Sjögren syndrome, and the other for a type-2 lepromatous reaction (cases 11 and 17 respectively).

Other comorbidities were coinfection with *Trypanosoma cruzi* in three cases, hepatitis B virus in two cases, and *Mycobacterium leprae* and *Aspergillus spp.* in one case each.

All presented with digestive disorders. Ten (55%) patients presented with malaise. Eight patients (44%) had eosinophilia, as defined above, when strongyloidiasis was diagnosed; out of these, five were considered immunosuppressed. Of note, two out of the four HIV patients presented with eosinophilia, and case 16 (who was ART naïve at diagnosis) had an increase in his absolute and relative eosinophilia after starting ART, as happened with case 17 after steroid therapy was discontinued; Eosinophil count ranged from 191 eosinophils/μL (5.3%) to 11,200 eosinophils/μL (65.5%). Eight (44.4%) cases had fever, five (27.8%) had skin complaints, four (22.2%) presented with respiratory complaints and three (16.7%) with neurological disorders, one patient presented anemia, and one presented nephrotic syndrome.

Table 2. Clinical details.

Case number	Comorbidities	Clinical Manifestations at diagnosis	Date of diagnosis & Methods used	Hospital stay	Strongyloidiasis Treatment	Concomitant Treatment	Outcome
1	HTLV-1 infection	Digestive General malaise No Eosinophilia	December 2014: <i>S. stercoralis</i> in duodenal biopsy Serology +	26 days	Ivermectin 200mcg/Kg/day for 7 days	None	Alive
2	Renal transplant Smoker, COPD	Digestive Respiratory General malaise Eosinophilia	July 2013: <i>S. stercoralis</i> in bronchial aspiration and fecal samples Serology +	10 days	Ivermectin 200mcg/Kg/day for 2 days	Inhaled corticosteroids Prednisolone 20 mg/day Mycophenolic Acid 500 mg/12H	Alive
3	Chronic myeloid leukemia Allogenic peripheral blood stem cell transplant	Digestive Respiratory Skin Neurological General malaise Eosinophilia present in historical records before admission	March 2014: <i>S. stercoralis</i> in bronchial aspiration Necropsy Serology not requested	164 days, in ICU	Ivermectin 200mcg/Kg/day + Albendazole 400mg/day for 2 days	Prednisolone 60 mg/day Tacrolimus 1.5mg/day	Dead
4	Unknown	Digestive Fever Eosinophilia	March 2010: <i>S. stercoralis</i> in upper endoscopic biopsies, peritoneal fluid and fecal samples Serology +	10 days	Ivermectin 200mcg/Kg for 7 days	None	Alive
5	HIV infection Cerebral toxoplasmosis	Digestive Fever General malaise No Eosinophilia	March 2012: <i>S. stercoralis</i> in duodenal biopsy and fecal samples Serology +	14 days	Ivermectin 200mcg/Kg for 2 days (repeated after one week)	Prednisone 30 mg/day	Alive
6	HBV chronic infection	Digestive Respiratory Skin Fever General malaise Eosinophilia	October 2007: <i>S. stercoralis</i> in fecal samples, digestive fluids and duodenal biopsy Serology not requested	2 days	Ivermectin 200 mcg/Kg single dose during hospital stay and a second and third course 2 and 3 weeks after discharge	None	Lost to follow up
7	Renal transplant due to IgA nephropathy with severe nephrosclerosis Chagas disease	Digestive Skin General malaise Eosinophilia	April 2008: <i>S. stercoralis</i> in digestive fluids and fecal samples Serology +	1 day	Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 2 days and again after 2 weeks	Tacrolimus 6.5mg/day Prednisone 10 mg/day	Alive
8	HIV infection HBV chronic infection	Digestive Neurological (myelitis) Skin Fever General malaise Eosinophilia	August 2008: <i>S. stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples Serology not requested	30 days	Ivermectin 200 mcg/Kg/day + Albendazole 400mg/day for 7 days	Lopinavir/Ritonavir 133/33 mg /12hours Emtricitabine /Tenofovir 200/245 mg day	Alive
9	HIV infection Cerebral Toxoplasmosis Chagas disease	Digestive Respiratory Skin Fever No Eosinophilia	January 2012: <i>S. stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples and sputum Serology not requested	10 days	Albendazole 400mg/day for 14 days + Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 7 days and every 6 months until CD4 count recovery	Dexamethasone 2 mg/day Sulfadiazine 1g/6 hours Pyrimethamine 50 mg/day Darunavir/Ritonavir 800/400 mg/day Emtricitabine /Tenofovir 200/245 mg day	Alive
10	Unknown	Digestive General malaise Eosinophilia	March 2008: <i>S. stercoralis</i> larvae and adult forms in fresh fecal samples and gastric, duodenal and colonic biopsies Serology +	20 days	Thiabendazole 1750mg/day for 3 days + Ivermectin 200 mcg/Kg single dose	Diclofenac 50 mg Paracetamol 1 g Gabapentine 300 mg	Alive

(Continued)

Table 2. (Continued)

Case number	Comorbidities	Clinical Manifestations at diagnosis	Date of diagnosis & Methods used	Hospital stay	Strongyloidiasis Treatment	Concomitant Treatment	Outcome
11	Sjögren syndrome Renal transplant due to tubular nephritis Previous episodes of acute meningitis and bacterial peritonitis	Digestive Skin Neurological Fever General malaise Eosinophilia	September 2004: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples and sputum Serology not requested	11 days	Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 10 days	Prednisone 30 mg/day	Alive
12	Invasive pulmonary aspergillosis 2 months before onset	Digestive Fever General malaise Eosinophilia	February 2012: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples, gastric fluids and duodenal biopsies. Serology not requested	14 days	Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 4 days	Voriconazole 200 mg/12 hours Prednisone 30 mg/day	Alive
13	Renal transplant subsequent to hypertensive renal failure	Digestive Fever General malaise Eosinophilia	December 2006: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples Serology not requested	6 days	Ivermectin 200 mcg/Kg for 10 days	Prednisone 10 mg/day Tacrolimus 1 mg/12H Mycophenolic Acid 500 mg/12H	Alive
14	HTLV-1 infection	Digestive General malaise Anemia No Eosinophilia	December 2011: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples Serology +	7 days	Ivermectin 200 mcg/Kg/day and Albendazole 400 mg/day for 6 days	Not available	Alive
15	Hyperthyroidism Polycystic liver disease	Digestive Skin General malaise No Eosinophilia	May 2010: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples and digestive fluids Serology +	70 days	Ivermectin 200 mcg/Kg/day and Albendazole 400 mg/day unknown duration	Not available	Alive
16	HIV infection <i>Cryptosporidium</i> spp. infection	Digestive Skin Renal General malaise Eosinophilia after ART was started	Mars 2006: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples Serology +	34 days	Albendazole 400 mg/day for 5 days followed by Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 2 days	Metronidazole 500 mg/8 hours Co-Trimoxazole 800/160 mg/12 hours Paromomycin 500 mg/6 hours Parenteral nutrition Fluid support	Alive
17	Leprosy Type 2 leprosy reaction	Digestive Eosinophilia after antiparasitic treatment was completed and steroids were discontinued	February 2010: <i>S.stercoralis</i> larvae in fresh fecal samples, and digestive biopsies. Serology not requested	15 days	Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 2 days (again in 2 weeks)	Thalidomide 200 mg/day Dapsone 100 mg/day Clotazimine 50 mg/day Rifampicin 600 mg/month Prednisone 15 mg/day	Alive
18	Myelodysplastic syndrome with pancytopenia	Digestive General malaise No Eosinophilia	April 2015: <i>S.stercoralis</i> larvae in fecal samples, and duodenal and colonic biopsies. Serology +	30 days, in ICU	Ivermectin 200 mcg/Kg/day for 2 days	Omeprazole 80 mg/day Parenteral nutrition	Dead

HTLV: Human T-cell Lymphotropic Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, HBV: Hepatitis B Virus, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ICU: Intensive Care Unit. ART: Antiretroviral Treatment.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006272.t002>

Diagnosis was confirmed by identification of larvae in every case. Nine out of ten participating centers used Ritchie's concentration technique and one obtained larvae after concentration with ethyl acetate. Larvae were cultured with charcoal culture, Harada-Mori filter paper or

blood agar plate. Every case had a large number of filariform larvae in fresh stool samples ($n = 16$; 88.9%) concentration techniques ($n = 6$; 33.3%) or larval culture ($n = 5$; 27%). In some patients, *S.stercoralis* adult worms, eggs and larvae were identified in digestive and extra-digestive biopsies ($n = 8$; 44%), often described with an eosinophilic infiltrate around them. *S.stercoralis* forms were identified during necropsy in one case. In addition, ten (55%) had a positive serology, not performed in the remaining eight patients as the parasite had already been identified otherwise.

All the cases were treated with ivermectin adjusted to 200 mcg per kg a day, with the duration of treatment ranging from two to ten days. Three patients receiving ivermectin for two days had this regimen repeated one or two weeks later. Furthermore, six (33.3%) also received albendazole 400 mg before or concomitantly with ivermectin. One patient was treated with thiabendazole 1750 mg for three days in addition to a single dose of ivermectin. All needed inpatient management with a mean hospitalization stay of 25 days (range 1–164). Two cases (11.1%) needed intensive care and eventually died.

Discussion

We found eighteen cases of severe *S.stercoralis* infection during the 15-year period studied in four different regions of Spain, most of which were imported, mainly from Latin America. The male to female ratio was 2:1, and the majority of patients were young adults. Immunosuppression frequently preceded the onset of symptoms, and mortality was lower than hitherto described, with a rate of 11.1%.

Robson et al. sought cases of *S.stercoralis* hyperinfection syndrome diagnosed in the United Kingdom after the Second World War to our date and described the largest series outside endemic areas [13]. Other recent studies on this topic are case reports, or hospital case-series describing any type of strongyloidiasis regardless of its severity [6, 14–16]. So ours is the biggest case series compilation outside endemic areas after that from Robson et al., who described severe cases over six decades.

One of the strengths of this study is the circumstances of the patients; since they were attended in reference centers, we have been able to fully describe the clinical picture and outcome of severe cases when all health-care resources are available in one place. However, this is also a disadvantage, as our data are not translatable to other clinical settings, nor to endemic areas. A further limitation of our study stems from the use of clinical records, as at times information was lacking due to the fact that it relied on the health worker's thoroughness in registering data. For this reason, detailed information on exposure to risk factors was not available.

The age, sex and origin of the participants match the epidemiology described in previous hospital series in our country [6, 14–16], probably reflecting the epidemiology among our immigrant population. Clinical presentations are in accordance with those seen in previous case reports of severe strongyloidiasis, with a predominance of digestive tract disorders and general physical malaise. Nevertheless, these clinical symptoms might be undistinguishable from a complicated chronic *S.stercoralis* infection without microbiological evidence of a high number of larvae. Eosinophilia was a relatively frequent finding ($n = 8$, 44%) for such a population, since it is less frequently observed when cellular immunity is compromised. Of note, two of our patients with HIV developed eosinophilia once they started ART, and another presented eosinophilic infiltrate in a duodenal biopsy, findings which are in accordance with those described in other series [15, 17].

Regarding comorbidities, a recent systematic revision of severe strongyloidiasis cases described a large number as having received steroids before the onset of symptoms (67%), a 15% HIV coinfection rate, and a further 11.5% of cases being transplant recipients [9]. In our

series, immunosuppression could be identified in two-thirds of the cases, predominantly among those receiving steroids and oncological chemotherapy, but four patients seemed to have no factor which would have triggered a massive increase in *S.stercoralis* larvae.

Serology is a sensitive tool although not highly specific. However, sensitivity can decrease to 42.9% in immunocompromised patients [18]. This technique was available in every center of our group. Since all our cases were confirmed with microbiological evidence, serology was only requested in ten of them. Out of these, six presented an immunosuppressive condition, raising the highest sensitivity described in such cases (100%), but we believe these numbers are not significant. Serology has also been recently proposed as a tool to monitor treatment success [16]. Unfortunately, it was not systematically requested during our patients' follow-up.

Recent research into screening strategies for imported diseases found a significant rate of intestinal parasites among those awaiting treatment for oncohematological malignancies [19]. Steroid treatment and immunosuppressive drugs provided prior to and after transplants were both attributable causes of severe strongyloidiasis in half of the patients in our series, since *S. stercoralis* infection was thought to have been present before these therapies were started. Nevertheless, other recent reports have also described *S.stercoralis* infection in donors for both solid organ and stem cell transplants [20, 21]. Since the origin of the donors is unknown for the four patients who had received a transplant, they cannot be ruled out as a possible source of infection.

Some expert groups in tropical diseases have found rates of up to 18.4% of *S.stercoralis* infection in HIV patients coming from endemic areas, suggesting that this coinfection may be common [22]. Among those infected with HIV in our series, the development of severe strongyloidiasis could be attributed to HIV infection alone in only one patient (case 16), while a further three might have developed *S.stercoralis* severe infection as a manifestation of an immune reconstitution phenomenon, as described in the literature [23–25]. However, cases 5 and 9 were also receiving high-dose steroids as part of the treatment for a cerebral toxoplasmosis, which probably played a role in triggering a higher larval load.

An evidence-based guideline has been published during the development of this work. It recommends combination therapy with ivermectin and albendazole as the treatment of choice for severe cases [26], which was the empirical treatment given to 33% of our cases. The different treatment strategies used during our study period were chosen according to the published evidence at the time and drug availability, meaning ivermectin was not always present at the center when the patient arrived and albendazole or thiabendazole had to be launched initially, while awaiting ivermectin. Nevertheless, some drug regimens had to be repeated weeks apart, in some cases lasting up to months, since no parasitological and/or clinical improvement was observed with single dosages, probably reflecting prepatent autoinfections arising due to the increased larvae replication.

Buonfrate et al. found that all the patients suffering from severe strongyloidiasis who received ivermectin survived [9]. This treatment is the current drug of choice for the treatment of *S.stercoralis* infection and was given to every patient in our series [27, 28], what might explain the relatively low mortality described here (11.1%). In addition, they were managed in reference centers where the disease was suspected and diagnosed early, and where the coverage of concomitant sepsis with broad-spectrum antibiotics or intensive care were assured.

Raising awareness about the disease among populations-at-risk and healthcare professionals is strongly recommended [26]. During a *S. stercoralis* and *Trypanosoma cruzi* screening campaign, performed in 2016 among Latin-American immigrants in Alicante, Spain, it was found that 92.2% of participants (119/129) had never heard of strongyloidiasis, including none of the ten participants who had a positive *S. stercoralis* serology (personal communication). Moreover, a questionnaire about five Neglected Tropical Diseases completed by students from

Madrid in their final year of Medicine, revealed that less than 18% of the students (18/103) ‘passed the exam’ on strongyloidiasis, this being one of the most worrying results [29].

We conclude that screening for strongyloidiasis should be mandatory for HIV patients, as well as for both transplant recipients and donors coming from endemic areas. Infection should also be ruled out in those diagnosed with HTLV-1 infection, and ideally before the onset of steroid treatment. At the time this paper was under revision, a panel of experts published an evidence-based guideline supporting this recommendation with a la grade [30]. It is clear that disease outcomes improve when clinicians are aware of the infection and ivermectin supply is available for patients who require it.

Acknowledgments

We would like to thank Ms. Belen Álava, Mr. Kenneth Dale and Mr. Liam Bell for their support in English grammar revision and text edition.

Members of the soil-transmitted helminths’ study group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)

Moncef Belhassen-García (Complejo Asistencial de Salamanca, CIETUS, Salamanca), M^a Teresa Cabezas (APES Hospital Poniente, Almería), Cristina Carranza-Rodríguez (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria), Pedro Fernández-Soto (CIETUS, Salamanca), Javier Gandasegui (CIETUS, Salamanca), Teresa Gárate (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Magdalena García (Hospital General de Valencia), Joan Gómez-Junyent (Hospital de Bellvitge, Barcelona), Juan M^a Herrero (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Ángela Martínez-Pérez (Consorci de Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra), Israel Molina (Hospital Universitario Vall d’Hebron, PROSICS Barcelona), José Muñoz (Hospital Clínic de Barcelona), Antonio Muro (CIETUS, Salamanca), Míriam Navarro (Spanish Society of Tropical Medicine and International Health), José Luis Pérez-Arellano (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria), Ana Pérez de Ayala (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Victoria Perriago (Fundación Mundo Sano), M^a Jesús Perteguer (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Esperanza Rodríguez de las Parras (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Silvia Roure (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, PROSICS Metropolitana Nord, Barcelona), Fernando Salvador (Hospital Universitario Vall d’Hebron, PROSICS Barcelona), José M^a Saugar (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid), Cristina Soler (Hospital Santa Caterina, PROSICS Girona), Elena Sulleiro (Hospital Universitario Vall d’Hebron, PROSICS Barcelona), Begoña Treviño (Unidad de Medicina Tropical Vall d’Hebron-Drassanes, PROSICS Barcelona), Lluís Valerio (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, PROSICS Metropolitana Nord, Barcelona).

Author Contributions

Conceptualization: Angela Martínez-Pérez, Moncef Belhassen-García, Fernando Salvador.

Data curation: Angela Martínez-Pérez.

Formal analysis: Angela Martínez-Pérez.

Funding acquisition: Fernando Salvador.

Investigation: Silvia Roure Díez, Moncef Belhassen-García, Diego Torrús-Tendero, Jose Luis Pérez-Arellano, Teresa Cabezas, Cristina Soler, Marta Díaz-Menéndez, Fernando Salvador.

Methodology: Angela Martínez-Pérez.

Project administration: Angela Martínez-Pérez, Fernando Salvador.

Resources: Angela Martinez-Perez.

Software: Angela Martinez-Perez.

Supervision: Angela Martinez-Perez, Fernando Salvador.

Validation: Angela Martinez-Perez.

Writing – original draft: Angela Martinez-Perez, Miriam Navarro.

Writing – review & editing: Angela Martinez-Perez, Silvia Roure Díez, Moncef Belhassen-García, Diego Torrús-Tendero, Jose Luis Perez-Arellano, Teresa Cabezas, Begoña Treviño, Fernando Salvador.

References

- Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, Vounatsou P, Odermatt P. Strongyloides stercoralis: global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 7(7), e2288.
- Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Méndez A, Muñoz J, Krolewiecki AJ, Gotuzzo E, Mena MM, Chiodini PL, Anselmi M, Moreira J, Albonico M. Strongyloides stercoralis: A Plea for Action. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(5), e2214. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002214> PMID: 23675546
- Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis—an insight into its global prevalence and management. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Aug; 8(8):e3018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003018> PMID: 25121962
- Alcaraz CO, Adell RI, Sanchez PS, Blasco MJ, Sanchez OA, Aunon AS, et al. Characteristics and geographical profile of strongyloidiasis in healthcare area 11 of the Valencian community (Spain). *J Infect*. 2004 Aug; 49(2):152–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.01.016> PMID: 15236923
- Duvignaud A, Pistone T, Malvy D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. *Int J Infect Dis*. 2016 Jan; 42:43–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.015> PMID: 26617257
- Pacheco-Tenza MI, Ruiz-Macia JA, Navarro-Cots M, Gregori-Colome J, Cepeda-Rodrigo JM, Llenas-García J. [Strongyloides stercoralis infection in a Spanish regional hospital: Not just an imported disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Oct 12.
- Belhassen-García M, Alonso-Sardón M, Martínez-Perez A, Soler C, Carranza-Rodríguez C, Pérez-Arellano JL, et al. Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014). *Plos ONE*. 2017; 12(12):e0189449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189449> PMID: 29284005
- Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Jan; 17(1):208–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.208-217.2004> PMID: 14726461
- Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, Bisoffi Z. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:78–87. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-78> PMID: 23394259
- Beltran Catalan S, Crespo Albiach JF, Morales Garcia AI, Gavela Martinez E, Gorriz Tuero JL, Pallardo Mateu LM. [Strongyloides stercoralis infection in renal transplant recipients]. *Nefrologia*. 2009; 29(5):482–5. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.2009.29.5.4525.en.full> PMID: 19820762
- Marcos LA, Terashima A, DuPont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008; 102(4):314–8. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.01.020> PMID: 18321548
- Salas-Coronas J, Ramirez-Olivencia G, Perez-Arellano JL, Belhassen-García M, Carranza-Rodríguez C, García-Rodríguez M, et al. [Diagnosis and treatment of imported eosinophilia in travellers and immigrants: Recommendations of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMITS)]. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Feb; 30(1):62–78. PMID: 28032738
- Robson D, Beeching NJ, Gill GV. Strongyloides hyperinfection syndrome in British veterans. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009 Mar; 103(2):145–8. <https://doi.org/10.1179/136485909X385009> PMID: 19208298
- Valerio L, Roure S, Fernandez-Rivas G, Basile L, Martínez-Cuevas O, Ballesteros AL, et al. Strongyloides stercoralis, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013 Aug; 107(8):465–70. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trt053> PMID: 23783760
- Ramirez-Olivencia G, Espinosa MA, Martín AB, Nunez NI, de Las Parras ER, Nunez ML, et al. Imported strongyloidiasis in Spain. *Int J Infect Dis*. 2014 Jan; 18:32–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.009> PMID: 24211226

16. Salvador F, Sulleiro E, Sanchez-Montalva A, Saugar JM, Rodriguez E, Pahissa A, et al. Usefulness of *Strongyloides stercoralis* serology in the management of patients with eosinophilia. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 May; 90(5):830–4. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0678> PMID: 24615124
17. Corti M, Villafaña MF, Trione N, Rizzo D, Abuiñ JC, Palmieri O. Infección por *Strongyloides stercoralis*: estudio epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico en 30 pacientes. *Revista chilena de infectología*. 2011; 28:217–22. PMID: 21879146
18. Luvira V, Trakulhun K, Mungthin M, Naaglor T, Chantawat N, Pakdee W, et al. Comparative Diagnosis of Strongyloidiasis in Immunocompromised Patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016; 95(2):401–4. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0068> PMID: 27296387
19. Sanchez-Montalva A, Salvador F, Ruiz-Camps I, Barba P, Valcarcel D, Sulleiro E, et al. Imported Disease Screening Prior to Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncohematological Malignancies. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Dec 07; 95(6):1463–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0458> PMID: 27928093
20. Abanyie FA, Gray EB, Delli Carpini KW, Yanofsky A, McAuliffe I, Rana M, et al. Donor-derived *Strongyloides stercoralis* infection in solid organ transplant recipients in the United States, 2009–2013. *Am J Transplant*. 2015 May; 15(5):1369–75. <https://doi.org/10.1111/ajt.13137> PMID: 25703251
21. Iori AP, Ferretti A, Gentile G, Gabrielli S, Perrone S, Barberi W, et al. *Strongyloides stercoralis* infection in allogeneic stem cell transplant: a case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2014 Aug; 16(4):625–30. <https://doi.org/10.1111/tid.12239> PMID: 24890466
22. Salvador F, Molina I, Sulleiro E, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E, et al. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jun; 88(6):1196–202. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0714> PMID: 23509119
23. Kim AC, Lupatkin HC. *Strongyloides stercoralis* infection as a manifestation of immune restoration syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 01; 39(3):439–40.
24. Lanzafame M, Faggian F, Lattuada E, Antolini D, Vento S. Strongyloidiasis in an HIV-1-Infected Patient after Highly Active Antiretroviral Therapy-Induced Immune Restoration. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191(6):1027-. <https://doi.org/10.1086/428099> PMID: 15717283
25. Brown M, Cartledge JD, Miller RF. Dissemination of *Strongyloides stercoralis* as an immune restoration phenomenon in an HIV-1-infected man on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2006 Aug; 17(8):560–1. <https://doi.org/10.1258/095646206778145712> PMID: 16925906
26. Boggild AK, Libman M, Greenaway C, McCarthy AE, on behalf of the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). CATMAT statement on disseminated strongyloidiasis: Prevention, assessment and management guidelines. *Can Comm Dis Rep*. 2016; 42:12–9.
27. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC Jr., Terashima A, Samalvides F, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 18(1):CD007745.
28. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC Jr, Terashima A, Samalvides F, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(1).
29. Roger Daniel, Alba Gonzalez-Escalada Miriam Navarro. Evaluación del conocimiento sobre enfermedades de sexto curso del grado en Medicina de la Comunidad de Madrid. IV Congreso de estudiantes de Medicina Universidad Rey Juan Carlos; 25th May 2017; Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2017.
30. Requena-Mendez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, Munoz J. Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Sep; 97(3):645–52. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0923> PMID: 28749768

6.3 Manifestaciones clínicas asociadas con estrongiloidiasis en inmigrantes y el potencial impacto de la inmunosupresión: Un estudio de casos y controles.



Article

Clinical Features Associated with Strongyloidiasis in Migrants and the Potential Impact of Immunosuppression: A Case Control Study

Angela Martínez-Pérez ^{1,2}, Manuel Jesús Soriano-Pérez ³, Fernando Salvador ⁴,
Joan Gomez-Junye ^{nt 5}, Judith Villar-García ⁶, Miguel Santín ³, Carme Muñoz ⁷,
Ana González-Cordón ⁸, Joaquín Salas-Coronas ³, Elena Sulleiro ⁹, Dolores Somoza ¹⁰,
Begoña Treviño ¹¹, Rosángela Pecorelli ¹², Jaume Llaberia-Marcual ⁷,
Ana Belén Lozano-Serrano ³, Llorenç Quinto ^{2,13}, Jose Muñoz ², Ana Requena-Méndez ^{2,14,*}
and on behalf of the STRONG-SEMTSI working group [†]

Objetivo

El objetivo concreto de este trabajo fue identificar factores de riesgo de estrongiloidiasis en inmigrantes que residían en un área no endémica.

Material y Métodos

El grupo de estudio en estrongiloidiasis de la SEMTSI (STRONG-SEMTSI) realizó varios estudios a partir de una cohorte de 2024 pacientes atendidos y cribados en seis hospitales de referencia nacionales entre octubre de 2014 y septiembre de 2016 (45).

Para dar respuesta al objetivo se planteó un estudio de casos y controles, alojado en la mencionada cohorte. La selección de casos permitió confirmar el perfil de paciente diagnosticado con esta patología, así como la utilidad de la serología de *S.stercoralis* como método de cribado. Tras recibir información sobre el estudio, se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Se identificaron dos controles por caso, apareados en función del servicio o departamento. Aquellos pacientes considerados positivos recibieron tratamiento en función al estándar de la práctica clínica vigente en cada centro, y se les ofreció además una visita de control posterior. Estos datos permitieron una valoración de la curación en aquellos

que completaron el tratamiento y el seguimiento posterior. El cuestionario común de recogida de datos de este estudio puede revisarse en el anexo 5.

Resultados

Durante el periodo de estudio, en los seis centros participantes se cribó a 2024 individuos de estrogiloidiasis. Los resultados de seroprevalencia, en otra publicación sobre esta misma cohorte, mostraron una tasa de positividad para *S. Stercoralis* del 9,04% (45).

Se encontraron 186 pacientes diagnosticados de infección por *S. stercoralis* que cumplían los criterios de inclusión para este estudio, se definió una muestra final de 158 casos y 294 controles que se incluyeron en el análisis final.. La mayoría fueron cribados en servicios de Medicina Tropical Y Salud Internacional (102, 54,8%), y el resto lo fueron en departamentos de Enfermedades Infecciosas (58, 31,18%), departamentos de Neumología (9, 4,8%) reumatología o servicios de Enfermedades Sistémicas (8,4, 3%), Servicios de Oncología y Hematología (6, 3,2%) y Unidades de Trasplante (3, 1,6%).

La edad media fue de 39,9 años (DS 12) y el 44% eran mujeres. Respecto al origen, 100 casos y 137 controles (63% y 47%) venían de países latinoamericanos, seguidos de 41 (26%) casos y 102 (35%) controles que provenían de países de África Subsahariana. La mayoría de los participantes venían de un país con un nivel bajo de defecación a cielo abierto (84%). De los 158 casos, 29 (18,4%) presentaban inmunosupresión. Las principales causas de inmunosupresión entre estos fueron: infección por el virus de inmunodeficiencia humana con un recuento bajo de linfocitos CD4 ($11 < \text{de } 500 \text{ cell/mm}^3$ y 1 por debajo de 200 cell/mm^3 ; 12,41, 4%), enfermedades autoinmunes (8, 27,6%), neoplasia (6, 20,7%), quimioterapia oncológica (2, 6,9%) y ser receptores de trasplante (3, 10,3%).

Los casos provenían más frecuentemente de América Latina que los controles ($p < 0,002$). En todo caso no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles cuando se compararon los países en función de su nivel de defecación a cielo abierto (10% vs. 13%, $p = 0,6$). Los síntomas clínicos asociados a estrogiloidiasis fueron dolor abdominal (21% vs. 13%, $p = 0,02$), epigastralgia (20% vs. 7%, $p = 0,001$) y urticaria (16% vs. 7%, $p = 0,005$). El recuento medio absoluto de eosinófilos fué mayor en los casos comparados con los controles (494,8

cell/mm³vs. 220,5 cell/mm³; p< 0,001), al igual que la media total IgE (354 u/L versus 157,9 U/ L; p < 0,001).

Se construyó un modelo de regresión lineal incluyendo el sexo, la edad, el área geográfica, el recuento máximo de eosinófilos, epigastralgia, el dolor abdominal y el estado de inmunosupresión del individuo. Se encontró una asociación entre presentar estrogiloidiasis y eosinofilia (OR ajustado 5,6; IC 3,6-8,8, p < 0,001), y área geográfica; siendo más frecuente la asociación con países latinoamericanos (OR ajustado para países africanos 0,4; IC 95%: 0,3-0,7, p = 0,002; OR ajustado para países asiáticos 0,2, IC 95%: 0,06-0,09, p = 0,03).








El 98.2% de los casos recibieron tratamiento con ivermectina en distintos esquemas terapéuticos vigentes en cada centro en el momento del diagnóstico. El 94.5% alcanzaron los criterios de cura al menos seis meses después de la primera consulta.

Conclusiones

El origen latinoamericano, dolor abdominal difuso, la epigastralgia, así como presentar eosinofilia y/o niveles elevados de IgE se asocian con la estrogiloidiasis, aunque esta asociación es menos evidente en inmunodeprimidos.

Article

Clinical Features Associated with Strongyloidiasis in Migrants and the Potential Impact of Immunosuppression: A Case Control Study

Angela Martínez-Pérez ^{1,2}, Manuel Jesús Soriano-Pérez ³, Fernando Salvador ⁴ ,
Joan Gomez-Junyent ⁵, Judith Villar-Garcia ⁶, Miguel Santin ⁵ , Carme Muñoz ⁷ ,
Ana González-Cordón ⁸, Joaquín Salas-Coronas ³ , Elena Sulleiro ⁹, Dolors Somoza ¹⁰,
Begoña Treviño ¹¹ , Rosángela Pecorelli ¹², Jaume Llaberia-Marcual ⁷,
Ana Belén Lozano-Serrano ³, Llorenç Quinto ^{2,13} , Jose Muñoz ², Ana Requena-Méndez ^{2,14,*} 
and on behalf of the STRONG-SEMTSI working group [†]

- ¹ CAP Casanova, Consorci d'Atenció Primària en Salut Barcelona Esquerra, 08036 Barcelona, Spain; angelam@clinic.cat
- ² Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal-Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; llorenq.quinto@isglobal.org (L.Q.); jose.munoz@isglobal.org (J.M.)
- ³ Tropical Medicine Unit, Hospital de Poniente, El Ejido, 04700 Almería, Spain; manueljesus.soriano@ephpo.es (M.J.S.-P.); joaquin.salas@ephpo.es (J.S.-C.); anabelen.lozano@ephpo.es (A.B.L.-S.)
- ⁴ Department of Infectious Diseases, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, 08035 Barcelona, Spain; fmsalvador@vhebron.net
- ⁵ Department of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital-IDIBEL.L.; University of Barcelona, I/I hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; jgomezj@bellvitgehospital.cat (J.G.-J.); msantin@bellvitgehospital.cat (M.S.)
- ⁶ Infectious Diseases Department, Hospital del Mar-IMIM, 08003 Barcelona, Spain; JVillar@parcdesalutmar.cat
- ⁷ Department of Microbiology, Hospital Sant Pau, 08001 Barcelona, Spain; cmunoz@santpau.cat (C.M.); J.Llaberia@santpau.cat (J.L.-M.)
- ⁸ Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain; AGONZAL1@clinic.cat
- ⁹ Department of Microbiology, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, 08035 Barcelona, Spain; esulleiro@vhebron.net
- ¹⁰ Department of Microbiology, Hospital Universitari Bellvitge, 08907 Barcelona, Spain; dsomoza@bellvitgehospital.cat
- ¹¹ Tropical Medicine Unit Vall d'Hebron-Drassanes, PROSICS Barcelona, 08035 Barcelona, Spain; btrevino.bcn.ics@gencat.cat
- ¹² Internal Medicine Department, Hospital Universitario General de Catalunya, 08915 Barcelona, Spain; rpecorelli.capozzi@gmail.com
- ¹³ Centro de Investigação em Saúde de Manhica, 1929 Maputo, Mozambique
- ¹⁴ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine-Solna, Karolinska Institutet, 17177 Solna, Sweden
- * Correspondence: ana.requena@isglobal.org; Tel.: +34-652-870-779
- † STRONG-SEMTSI working group: Maria Teresa Cabezas Fernández (El Ejido, 04700 Almería, Spain), José Vázquez Villegas (El Ejido, 04700 Almería, Spain), Gracia Cruz (El Ejido, 04700 Almería, Spain), Philip Wikman (03550 Alicante, Spain), Guillermo Girones (08036 Barcelona, Spain), Jose Maria Saugar (28220 Majadahonda, Madrid, Spain), Esperanza Rodríguez (28220 Majadahonda, Madrid, Spain), Maria Eugenia Valls (08036 Barcelona, Spain), Carme Subirá (08036 Barcelona, Spain). Membership of the STRONG-SEMTSI working group is provided in the Acknowledgements.

Received: 8 May 2020; Accepted: 17 June 2020; Published: 23 June 2020



Abstract: *Strongyloides stercoralis* is a widely distributed nematode more frequent in tropical areas and particularly severe in immunosuppressed patients. The aim of this study was to determine factors associated with strongyloidiasis in migrants living in a non-endemic area and to assess the response to treatment and follow-up in those diagnosed with the infection. We performed a multicenter

case-control study with 158 cases and 294 controls matched 1:2 by a department service. Participants were recruited simultaneously at six hospitals or clinics in Spain. A paired-match analysis was then performed looking for associations and odds ratios in sociodemographic characteristics, pathological background, clinical presentation and analytical details. Cases outcomes after a six-month follow-up visit were also registered and their particularities described. Most cases and controls came from Latin America (63%–47%) or sub-Saharan Africa (26%–35%). The number of years residing in Spain (9.9 vs. 9.8, $p = 0.9$) and immunosuppression status (30% vs. 36.3%, $p = 0.2$) were also similar in both groups. Clinical symptoms such as diffuse abdominal pain (21% vs. 13%, $p = 0.02$), and epigastralgia (29% vs. 18%, $p < 0.001$); along with a higher eosinophil count (483 vs. 224 cells/mL in cases and controls, $p < 0.001$) and the mean total Immunoglobulin E (IgE) (354 U/L vs. 157.9 U/L; $p < 0.001$) were associated with having strongyloidiasis. Finally, 98.2% percent of the cases were treated with ivermectin in different schedules, and 94.5% met the cure criteria at least six months after their first consultation. Abdominal pain, epigastralgia, eosinophilia, increased levels of IgE and Latin American origin remain the main features associated with *S. stercoralis* infection, although this association is less evident in immunosuppressed patients. The appropriate follow-up time to evaluate treatment response based on serology titers should be extended beyond 6 months if the cure criteria are not achieved.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*; migration; risk factors; case-control; immunosuppression

1. Introduction

Strongyloides stercoralis is an intestinal nematode that infects an estimated 30–100 million people worldwide [1]. It generally occurs in tropical and subtropical countries, but it might also be present in areas with temperate climate and moist soils [2], hence it has been reported in some areas of Spain [3–5]. However, strongyloidiasis is now increasingly emerging due to migration flows from high endemic areas and is a main risk factor for *S. stercoralis* infection [1,6]. There is a public health impact in the non-endemic countries that host these populations. The seroprevalence of *S. stercoralis* can vary substantially depending on the country of origin [7], with the highest incidence from countries such as Cambodia (36%) or Latin American countries (26%) [8]. The few studies conducted in migrants coming from endemic areas showed a prevalence above 9% at hospital level [9], and in studies conducted in non-endemic areas at primary care or community level reported a similar prevalence at around 10% [10,11].

S. stercoralis helminth has a particular life cycle resulting in autoinfection in the human host; therefore, the infection can persist for the lifetime of the host if untreated [12]. The infection produces a wide range of clinical symptoms, from asymptomatic ones to more severe clinical syndromes such as hyperinfection or disseminated disease. The latter typically occur in immunosuppressant conditions [13], such as oncological chemotherapy and steroids, and with Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) coinfection [14]. However, most infections are asymptomatic, or present with scarce digestive, respiratory or skin manifestations, and therefore strongyloidiasis is often not suspected and underdiagnosed [7].

The risk factors identified for acquiring all forms of strongyloidiasis are HTLV-1 coinfection, malnutrition, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, chronic renal failure and breastfeeding [14], although such risk factors have not been evaluated in migrant populations.

In our institutions, hospital admissions due to strongyloidiasis have increased tenfold in the last few decades, having a mean cost per patient of EUR 17,122.4 ($\pm 98,000$), with an observed crude mortality rate of nearly 8% [15]. In severe cases, the fatality rate can be as high as 63% [16], but can decrease to 11% if the disease is properly managed [17].

The sensitivity of conventional microscopic-based techniques is far from optimal, particularly in chronic infections [12]. Therefore, the diagnosis of strongyloidiasis in non-endemic areas is currently based on a serological test, which has a considerably higher sensitivity compared with standard fecal techniques [12]. Antibody detection in serum is thus the current recommended screening technique to detect the presence of *S. stercoralis* in those coming from an endemic area [18], especially if presenting clinical symptoms or eosinophilia. The negativization of the serology and the decrease by more than half of the baseline optical density of the serological titers are considered cure criteria [18]. The disappearance of clinical symptoms if present and the normalization of the absolute eosinophil count could be considered response-to-treatment indicators, but not cure criteria [19].

Identifying patients with high-risk factors for both chronic and severe disease is key to prevent the complications of the disease and reduce mortality. The aim of this study was to determine the factors associated with strongyloidiasis in migrants living in a non-endemic area and to assess determinants for response to treatment in those diagnosed with the infection.

2. Results

During the study period, 2024 individuals attending six hospitals were screened for strongyloidiasis. Results of the seroprevalence data published elsewhere [9] showed an overall seroprevalence of *S. stercoralis* of 9.04% (95%CI 7.76–10.31).

There were 186 patients diagnosed with *Strongyloides stercoralis* infection who met the inclusion criteria for this study. More than half came from Tropical Medicine and International Health services (102, 54.8%), and the remaining ones came from Infectious Diseases departments (58, 31.18%), Pneumology departments (9, 4.8%), Rheumatology or Systemic diseases departments (8, 4.3%), Oncology and Haematology departments (6, 3.2%) and transplant units (3, 1.6%). They all received information about the study and were requested to give consent. Two matched controls by case were then identified from each service/department. In our final sample, 148 (30.6%) patients came from Hospital Clinic, 111 (23%) from Hospital de Poniente, 93 (19.3%) from Hospital Vall de Hebron, 68 (14.1%) from Hospital Sant Pau, 33 (6.8%) from Hospital del Mar and 30 (6.2%) from Hospital de Bellvitge.

After excluding 11 cases and 30 controls owing to multiple reasons (withdrawn consent for the second study, lack of adequate paired-matching or those with more than 10% of data missing) a sample of 158 cases and 294 controls were included in the final analysis. Additional information on included individuals is provided in Table 1.

The mean age was 39.9 years (SD 12) and 44% were female. Regarding origin, 100 cases and 137 controls (63% and 47%) were from South American countries followed by 41 (26%) cases and 102 (35%) controls from sub-Saharan African countries. A total of 84% of the participants came from a country with a low level of open defecation (see Materials and Methods for open defecation classifications). Out of 158 cases, 29 (18.4%) were immunosuppressed. The main causes of immunosuppression among these 29 cases were as follows: Human immunodeficiency viruses (HIV) infection with a low CD4 lymphocyte count (11 below 500 cells/mm³ and 1 below 200 cells/mm³; 12, 41.4%), autoimmune disease (8, 27.6%), malignancies (6, 20.7%), receiving oncology chemotherapy (2, 6.9%) and receiving transplants (3, 10.3%).

2.1. Crude Analysis

No differences between cases and controls were observed according to mean age, gender, pregnancy condition, recruitment site (service), number of years residing in Spain, immunosuppression or HIV status (see Tables 1 and 2). There were differences according to geographic area, with cases more frequently reported from South American countries compared with controls ($p = 0.002$). However, there were no significant differences among cases and controls when the country of origin was considered of high level for open defecation (10% vs. 13%, $p = 0.6$).

Table 1. Demographic characteristics of the patients.

Variable Name	Cases <i>n</i> = 158	Controls <i>n</i> = 294	Discrepancies within Matched Pairs	Overall <i>p</i> -Value	
Age *	39.88 (SD 12)	44.6 (SD 60.5)	−4.8 (61.4)	0.18	
Female gender	70 (44%)	124 (42%)	61/129 (47%)	1.00	
Pregnancy	2 (3%)	8 (6%)	1/2 (50%)	0.18	
Geographic area:					
South America	100 (63%)	137 (47%)	71/181 (39%)	0.001	
Central America	4 (3%)	12(4%)	5/8 (62%)		
Caribbean	4 (3%)	9 (3%)	7/8 (88%)		
Sub-Saharan Africa	41 (26%)	102 (35%)	18/81 (22%)		
North Africa	4 (3%)	15 (5%)	2/8 (25%)		
South-Central Asia	0 (1%)	12 (4%)	0/0 (%)		
North-East Asia	3 (2%)	4 (1%)	5/5 (100%)		
South East Asia	0 (0%)	0 (0%)	0/0 (0%)		
Europe	2 (1%)	2 (1%)	3/3 (100%)		
Unknown	0 (0%)	1 (0%)	0/0 (%)		
Open Defecation					
Low	132 (84%)	236 (80%)	24/230 (10%)		0.45
Medium	16 (10%)	39 (13%)	19/30 (63%)		
Unknown	10 (6%)	19 (6%)	15/15 (100%)		
Years in Spain *	10 (6.2)	9.8 (7.4)	−0.03 (9.6)	0.9	

* Quantitative variables expressed as mean and standard deviation.

The clinical symptoms that were associated with strongyloidiasis were diffuse abdominal pain (21% vs. 13%, $p = 0.02$), epigastralgia (20% vs. 7%, $p < 0.001$) and urticaria (16% vs. 7%, $p = 0.005$). No other clinical symptoms were associated with having strongyloidiasis (See Table 2).

The mean absolute maximum number of eosinophils was higher in cases compared with controls (494.8 cells/mL vs. 220.5 cells/mL; $p < 0.001$), as was the mean total IgE (354 U/L vs. 157.9 U/L; $p < 0.001$). Similar findings were observed when eosinophilia was considered as a percentage of the total leucocyte count (29.13% vs. 5.5%, $p = 0.03$). Overall, immunosuppressed patients with strongyloidiasis tended to present less eosinophilia (44.8% vs. 62.8%, $p = 0.07$), a lower eosinophil count (median 270 vs. 630, $p = 0.07$) and a lower serology titers than those not immunosuppressed (median 2.1 vs. 4.02 $p = 0.04$, Wilcoxon rank-sum test) (see Figure 1A,B). Co-infections with other parasitic bowel infections was not associated with a diagnosis of strongyloidiasis (10% vs. 11% in cases and controls, respectively; $p = 0.7$).

Table 2. Co-morbidities and clinical manifestations of strongyloidiasis.

Variable Name	Cases n = 158	Controls n = 293	Odds Ratio (95% CI)	p-Value
Pathological Background				
Immunosuppressed patient	29/158 (18.4%)	67/293 (22.9%)	0.8 (0.5, 1.2)	0.26
HIV	28/139 (20%)	63/235 (27%)	0.7 (0.2, 2.2)	0.82
>500 CD4	16 (10%)	37 (12.6%)	-	-
500–200 CD4	11 (7%)	21 (7%)	1.1 (0.3, 3.4)	0.93
<200 CD4	1 (1%)	5 (2%)	0.53 (0.05, 5.9)	0.60
Last viral load (copies/mL)	1606 (6352.8)	8302.1 (28174)	*	
HTLV-1 positive serology	2/68 (3%)	0/1 (0%)	*	-
Transplanted	3/158 (1.9%)	7/294 (2.3%)	*	-
Neoplasia	6/137 (4%)	8/206 (4%)	1.4 (0.4, 5.1)	0.6
Other pathogenic parasites in stool	14/144 (10%)	15/200 (8%)	1.76 (0.76, 4.1)	0.19
Clinical Manifestations and Blood Test Results				
Diffuse abdominal pain	33/157 (21%)	39/291 (13%)	1.90 (1.1, 3.2)	0.02
Epigastralgia	29/144 (20%)	18/269 (7%)	3.6 (1.8, 7.1)	<0.001
Urticaria/Pruritus	25/158 (16%)	21/291 (7%)	2.5 (1.3, 4.6)	0.005
Maximum eosinophil count cells/ μ L	494.8 (598.1) (n = 156)	220.5 (213.6) (n = 276)	1.58 (1.4, 1.8)	<0.001
Maximum leukocyte count cells/ μ L (n = 153)	6942.3 (2542.3) (n = 157)	6495.4 (2591.1) (n = 287)	1.1 (1, 1.2)	0.1
Total IgE (IU/L) (n = 153)	354 (593.1) (n = 122)	157.9 (237.6) (n = 106)	1.5 (1.2, 1.8)	<0.001
HTLV-1 serology	2/57 (4%)	-	-	-

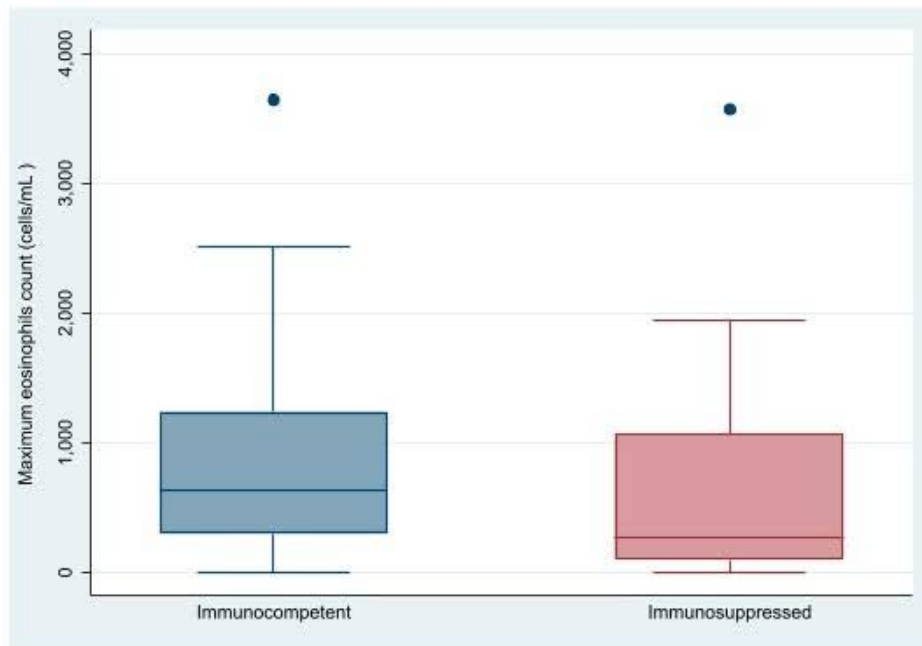
* Please note no estimates are available if total count is below 5.

2.2. Multivariable Analysis

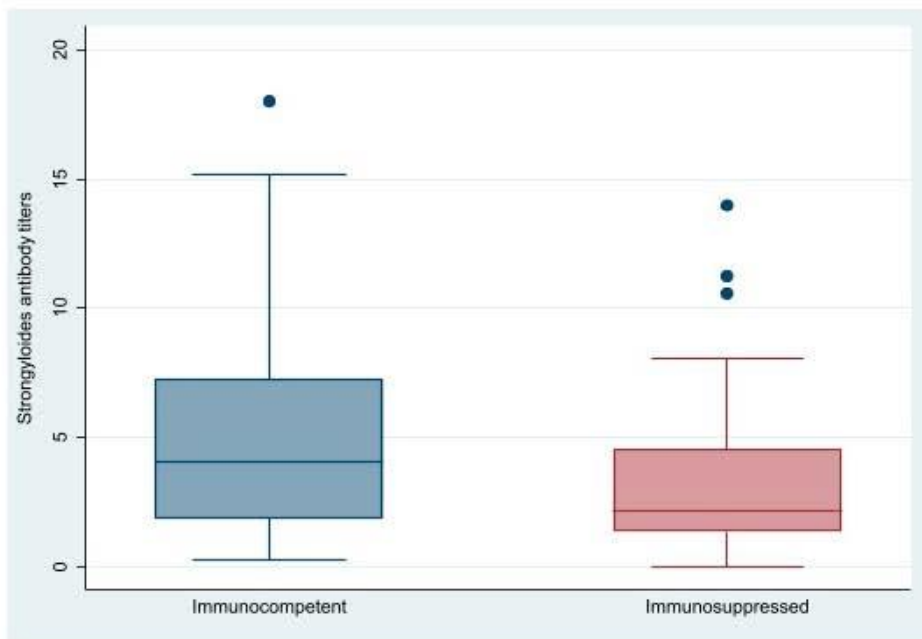
A logistic regression model was built including the sex, age, geographic area, maximum eosinophils, epigastralgia, diffuse abdominal pain, and immunosuppression status of the individual. There was an association between strongyloidiasis and having eosinophilia (adjusted OR 5.6, CI 3.6–8.8, $p < 0.001$), and the geographic area, with coming from Latin American (LA) countries being more frequent (adjusted OR for African countries 0.4, CI95%: 0.3–0.7, $p = 0.002$; adjusted OR for Asian countries 0.2, CI 95%: 0.06–0.09, $p = 0.03$).

2.3. Response to Treatment and Outcome

Treatment was administered to 158 cases (as prescribed by the treating hospital protocol) and included ivermectin 200 μ g/Kg per day, single dose (16, 10.1%), two consecutive days (117, 74.1%), four doses split in two weeks (18, 11.3%), or more than four doses (1, 0.6%), albendazole 400 mg/12 h for seven days (3, 1.9%) and ivermectin plus albendazole (3, 1.9%).



(A)



(B)

Figure 1. Eosinophil count and *Strongyloides* antibody titers in cases with strongyloidiasis by immunosuppression status. (A): Eosinophils count in patients with strongyloidiasis by immunosuppression status. (B): *Strongyloides* antibody titers in patients with strongyloidiasis by immunosuppression status

Among all positive cases, 131 completed a follow-up visit, scheduled around six months after treatment onset although a serological test was performed only in 117 patients, included to evaluate

treatment cure. The median time to this second appointment was 209 days (Interquartile range (IQR) 184–248), but uncured patients did the follow-up test before those considered cured ($p = 0.044$).

At the follow-up visit, 96 (82.1%) patients had achieved negative serology, and a further 15 (12.8%) had decreased their *S. stercoralis* titers by more than half from the baseline level, and therefore fulfilled the cure criteria, which gives an overall 94.9% cure rate. The median *S. stercoralis* titer at this follow-up visit was 0.4 (IQR 0.1–0.7). Six (5.1%) patients did not meet the serological “cure” criteria. There was no association between the negativization of the serology and time elapsed from treatment advice and the follow-up visit (median 210 vs. 232.5 days, $p = 0.8$). Three out of six uncured patients were presenting with co-infections (see Figure S1), although having a co-infection was not associated with being uncured.

The main characteristics of cured and uncured patients are described in Table 3.

Table 3. Main characteristics of 138 patients who completed the follow-up, according to cure criteria.

Main Variables $n = 117$	Cured = 111	Uncured $n = 6$	p -Value
Female gender	48 (43.2%)	3 (50%)	0.7
Age	38.3 (SD 13.1)	33.9 (SD 10.5)	0.2
Geographic area $n = 117$	$n = 111$	$n = 6$	0.06
South America	71 (64%)	2 (33.3%)	
Central America and Caribbean	6 (5.4%)	1 (16.7%)	
North Africa	4 (3.6%)	0	
Sub-Saharan Africa	28 (25.3%)	2 (33.3%)	
South-East Asia	1 (0.9%)	1 (16.7%)	
Eastern Europe	1 (0.9%)	0	
Immunosuppressed	37 (30.6%)	2 (28.6%)	0.91
Baseline serology titers	4.3 (SD 3.9)	5. (SD 3.1)	0.15
Other parasitic infections	34 (29.1%)	2 (28.6%)	0.98
Treatment provided included ivermectin ($n = 124$)	117 (98.3%)	7 (100%)	0.64
Time to visit in days	210 (SD 82.9)	232.5 (SD 107.1)	0.8

Two of the uncured patients (33.3%) had active immunosuppressive conditions: one was HIV positive with undetectable viral load but had been diagnosed with a Mucocutaneous Kaposi syndrome one year ago. The other individual had had an autoimmune disease, and was on long-term steroids (there was also one undergoing rituximab treatment). Nevertheless, no difference was observed among cured and uncured patients regarding their immune status.

In addition, 47 patients with strongyloidiasis presented evidence of other parasitic infections at the time of diagnosis, in six cases multiple infections. We found 13 (27.7%) cases of *Trypanosoma cruzi*, 16 schistosomiasis (34%), four of *Echinococcus* spp (8.5%), two of *Fasciola hepatica* (4.2%), three of *Toxocara* (3, 6.4%) and four of *Mansonella perstans* (8.5%). In addition, a fecal test allowed the identification of one case of *Entamoeba histolytica* (2.1%), six of hookworm (12.8%), two of *Giardia duodenalis* (4.3%) and one case of *Taenia* spp (2.1%), *Ascaris* (2.1%) and *Trichuris* (2.1%) respectively. Another six presented non-pathogenic amoebae in feces. All patients without a cure criterion presented an eosinophil count below 450 cells/mL.

3. Discussion

In our study, having strongyloidiasis was associated with diffuse abdominal pain, epigastralgia, eosinophilia and increased levels of IgE. These clinical and laboratory findings are consistent with other studies [20] showing that eosinophilia is a good correlator of the infection. Sociodemographic characteristics such as age, sex and country of origin are in accordance with those found in our non-community migrant population [21], except for a slightly higher presence of men, which might reflect the occupational nature of the infection [22]. On the other hand, we also found a weak association

with the geographical area of origin being that the infection was more frequently reported in individuals coming from Latin American countries. There was however no association between strongyloidiasis and migrant people coming from countries with a high percentage of open defecation, which could potentially be associated with a higher risk of infection due to higher exposure [23].

The number of years residing in Spain was also not associated with having strongyloidiasis. This may be also explained by the auto-infective *Strongyloides* cycle that can lead to chronic infection if untreated. Therefore, risk should not be perceived to decrease with time, as has already been observed in studies conducted with war veterans, who showed strongyloidiasis several years after leaving the endemic area [24]. In our work, HIV infection and other parasitic infections in stool were also not associated with a higher risk of presenting *Strongyloides stercoralis* infection, but might have a role in decreasing titers after treatment.

Immunosuppression has not been demonstrated to be associated with a higher risk of chronic strongyloidiasis. However, the sensitivity of the serological test for patients receiving immunosuppressant therapy may be lower, although our results were not statistically significant [12]. In our study, after excluding HIV immunocompetent cases, 37 cases were considered immunosuppressed, but due to the study design and logistical reasons, only a serological test was performed and no additional direct parasitological techniques were performed in most of the patients. This may have resulted in missing some *Strongyloides* cases since the serology in these patients is less sensitive [18]. Although no association was found with respect to immunosuppression and response to treatment, it is worth saying that a lower although weakly significant serology titer at baseline was found in the immunosuppressed group.

Most patients were treated with different ivermectin treatment regimens according to the recommended clinical practice in each hospital [25] and almost all of them achieved the cure criteria. The 5% not cured consisted of patients for whom the follow-up visit was scheduled around a month earlier than for those who were cured, suggesting that a wider follow-up might be needed, in accordance with other findings for migrants coming from endemic areas [26]. It should be added that the follow-up period was up to six months. Although the difference was not significant due to unbalanced numbers, there was a shorter follow-up period (time to visit in days) for the uncured versus the cured patient group. It remains unclear if the follow-up period should be extended to 12 months to reach the proposed cure criteria [18], but it could definitely be extended if the cure criteria have not been achieved at six months. As described elsewhere, eosinophilia and IgE will normalize in time after treatment [19].

Limitations of the Study

One of the main limitations of this study was the lack of a specific gold standard test for the diagnosis of strongyloidiasis, particularly in immunosuppressed patients. Therefore, the absence of association between strongyloidiasis and immunosuppression could be due to a low detection of *Strongyloides* antibodies in immunosuppressed patients. Future studies are needed to report the sensitivity of the serological test under different immunosuppressant conditions. In such cases, the role of Polymerase chain reaction (PCR) tests compared with other direct parasitological techniques such as culture or the Baermann method looks promising, but their performance in immunosuppressed individuals needs further evaluation [27].

In immunosuppressed patients both a serological test and parasitological techniques may increase diagnosis sensitivity [28], although further evidence is needed to establish the most appropriate strategy to detect the infection under immunosuppression conditions. In addition, an HTLV-1 serological test was only performed in 1 out of 269 controls; therefore, it could not be associated with the acquisition of strongyloidiasis and could not be included in the multivariate model.

Another limitation was the retrospective design of the study. On the other hand, the case-control study design was matched by admission unit to minimize the potential bias. Also, occupational and travel risk factors were not obtained for the patients and may have been cofounders.

4. Materials and Methods

4.1. Study Population, Data Collection and Patient Management

This was a case-control study, carried out as part of a hospital-based prospective cohort study conducted in six referent hospitals in Spain (Hospital Clinic, Hospital del Mar, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital de la Santa Creu i la Sant Pau and Hospital Universitari Vall d'Hebron located in Barcelona and Hospital de Poniente in the Almeria province) from October 2014 to September 2016. Individuals at risk of being infected with *S. stercoralis* were identified (namely those having resided in an endemic country for more than one year, and having attended the hospital for any reason) and a systematic screening for *S. stercoralis* was offered to patients attending any of the six participating hospitals. This screening was performed in the tropical medicine and international health, transplant, haematology and oncology, pneumology, infectious diseases (including HIV) and systemic diseases departments (including rheumatology and dermatology) of each hospital [9]. However, it should be added that although not all patients were immunosuppressed, the reasons for hospitalization in those units were always conditions related to such units. The endemic countries were considered to be any country in Asia, Oceania, Africa, eastern Europe, or Latin America. Therefore, the screening test was offered to those having resided in an endemic country for more than one year and having attended the hospital for any reason. The serological test was a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which has been described elsewhere [9]. A normalized optical density (OD) was used, with an OD/cut-off ratio > 1 being reported as positive.

Briefly, patients diagnosed with strongyloidiasis were invited to participate in the study. The inclusion criteria were age above 18, being able to give written consent and being positive for *S. stercoralis* serology and/or parasitological determination. All participants were provided with treatment according to the guidelines or recommendations of each hospital. Participants were clinically and microbiologically followed up with a serological test and with three stool tests (if the initial stool test was positive) six months after the therapy as part of routine clinical practice. The sample size was estimated based on a previous systematic review and meta-analysis of strongyloidiasis prevalence in migrants that reported a random prevalence of 11% [29]. Based on these data, at least 1700 individuals were estimated to be screened over 24 months to recruit 150 cases of strongyloidiasis, considering an alpha error of 5% and a loss to follow-up rate of 10%, as explained in previous work by this group [9].

For the case-control sub-study, all recruited positive patients were considered cases. A sample of 300 screened patients who tested negative following the same screening program were used as controls whenever the above-mentioned test gave a negative result and patients were considered to be migrants coming from endemic areas and fulfilling the inclusion criteria.

Cases and controls were matched by each service and hospital. Every case was matched to two controls (1:2) according to the service that performed the screening and using consecutive selection criteria.

Data were collected through a questionnaire that included age, sex, migration status, country of origin, any symptoms at presentation, and other variables related to immunosuppression. We also collected data on the presence of eosinophilia, results of stool testing, HIV and HTLV-1 serological status, and clinical outcomes six months after the therapy. Eosinophilia was defined as a recorded eosinophil count > 499×10^9 cells/mL.

Countries of origin were grouped into geographical areas according to the Geosentinel database classification [30]. An open defecation variable was also defined as the percentage of a country's inhabitants who regularly used this sanitation method predominantly, following the criteria of the World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF) [31]. This percentage was categorized into low (0%–33%), medium (34%–66%) or high (67%–99%).

Serological titers were measured at baseline and at least six months after treatment administration. Patients were considered cured when the serological test seroconverted to negative (<1) or when the titers at this follow-up visit had decreased by at least 50% compared with the baseline test.

4.2. Data Analysis

Descriptive analysis was performed in terms of arithmetic mean, standard deviation (SD), median, inter-quartile range and percentage as appropriate. Given the 1:2 matched case-control design, each matched case was paired with the corresponding two controls in order to calculate differences between the cases and controls. Those differences were described in terms of mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and number and proportion of discrepant pairs for categorical variables. Crude associations between cases and controls were calculated using a paired Student's *t*-test, an exact McNemar's test or a symmetry (asymptotic) test as appropriate.

Conditional multivariate logistic regression was fitted using a conditional logistic regression analysis with backward stepwise procedures to investigate the association between strongyloidiasis and immunosuppression adjusted for statistically significant variables from the univariate analysis. This was performed based on the Wald test estimates with a 0.05 significance level for removal from the model. Those variables that had more than 10% missing values were not considered suitable candidates for the multivariate analysis. The multivariate analysis was performed using the complete records for the preselected variables (complete case analysis) assuming missing completely at random (MCAR). A second multivariate model was estimated by forcing the variables identified in the first model and selecting their two-way significant interactions selected by the backward procedure explained above.

In order to evaluate the potential bias introduced by this sample selection, and to assess the need to force some of these variables to be part of the final model, we compared the within-pairs discrepancies between the complete and restricted samples using the Student's *t*-test or the chi-square test as appropriate.

Statistical significance was established at *p*-value < 0.05 and confidence intervals at 95% level (95%CI). All analyses, data manipulation, and implementations were performed using STATA version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA).

4.3. Ethical Aspects

The study was approved by every ethical committee from all the hospitals participating in the study (HCB/2014/0321).

5. Conclusions

We conclude that abdominal pain, epigastralgia, eosinophilia, increased IgE levels and having Latin American origin are the main factors associated with *S. stercoralis* infection. However, laboratory findings may be less informative when immunosuppression is present. In addition, further studies should elucidate the appropriate time to follow up on treatment response based on the serology titers or to extend it if negativization has not been achieved at 6 months.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2076-0817/9/6/507/s1>, Figure S1: Co-infections in patients with strongyloidiasis by cure rate.

Author Contributions: Conceptualization, A.R.-M., J.M.; methodology, A.R.-M., A.M.-P. and L.Q.; validation, A.R.-M., A.M.-P., M.J.S.-P., F.S., J.G.-J., J.V.-G., C.M., M.S., A.G.-C., J.S.-C., R.P., E.S., B.T., D.S., J.L.-M. and A.B.L.-S.; formal analysis, A.R.-M., A.M.-P., J.G.-J., F.S., J.S.-C. and J.M.; investigation, A.R.-M., A.M.-P., M.J.S.-P., J.S.-C., F.S., J.G.-J., J.V.-G., M.S., C.M., A.G.-C., E.S., R.P., B.T., A.B.L.-S., J.L.-M. and J.M.; resources, A.R.-M. and J.M.; data curation, A.R.-M., A.M.P., J.S.-C., M.J.S.-P., F.S., J.G.-J., J.V.-G., M.S., E.S., A.G.-C., M.M.A., D.S., A.B.L.-S. and B.T.; writing—original draft preparation, A.R.-M. and A.M.-P.; writing—review and editing, A.M.-P., A.R.-M., M.J.S.-P., J.S.-C., F.S., J.G.-J., J.V.-G., M.S., A.G.-C., R.P., B.T., E.S., D.S., C.M., A.B.L.-S., J.L.-M., L.Q. and J.M.; visualization, A.R.-M.; supervision, A.R.-M. and J.M.; project administration, A.R.-M.; funding acquisition, A.R.-M. and J.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI), grant number SEM-TSI-2018.

Acknowledgments: We acknowledge the STRONG-SEM-TSI working group, Manuel Jesús Soriano-Pérez, Ana Belén Lozano-Serrano, Gracia Cruz, Philip Wikman, Guillermo Girones, Jose Maria Saugar and Esperanza Rodriguez, for the support given in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bisoffi, Z.; Buonfrate, D.; Montresor, A.; Requena-Mendez, A.; Munoz, J.; Krolewiecki, A.J.; Gotuzzo, E.; Mena, M.A.; Chiodini, P.L.; Anselmi, M.; et al. Strongyloides stercoralis: A Plea for Action. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Puthiyakunnon, S.; Boddu, S.; Li, Y.; Zhou, X.; Wang, C.; Li, J.; Chen, X. Strongyloidiasis—An insight into its global prevalence and management. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e3018. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Duvignaud, A.; Pistone, T.; Malvy, D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. *Int. J. Infect. Dis.* **2016**, *42*, 43–44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Sanchez, P.R.; Guzman, A.P.; Guillen, S.M.; Adell, R.I.; Estruch, A.M.; Gonzalo, I.N.; Olmos, C.R. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM* **2001**, *94*, 357–363. [[CrossRef](#)]
5. Pacheco-Tenza, M.I.; Ruiz-Maciá, J.A.; Navarro-Cots, M.; Gregori-Colomé, J.; Cepeda-Rodrigo, J.M.; Llenas-García, J. Strongyloides stercoralis infection in a Spanish regional hospital: Not just an imported disease. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2016**, *36*, 24–28. [[CrossRef](#)]
6. Requena-Méndez, A.; Buonfrate, D.; Gomez-Junyent, J.; Zammarchi, L.; Bisoffi, Z.; Muñoz, J. Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2017**, *97*, 645–652. [[CrossRef](#)]
7. Buonfrate, D.; Angheben, A.; Gobbi, F.; Muñoz, J.; Requena-Mendez, A.; Gotuzzo, E.; Mena, M.A.; Bisoffi, Z. Imported strongyloidiasis: Epidemiology, presentations, and treatment. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2012**, *14*, 256–262. [[CrossRef](#)]
8. Schär, F.; Trostorf, U.; Giardina, F.; Khieu, V.; Muth, S.; Marti, H.; Vouunatsou, P.; Odermatt, P. Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2288. [[CrossRef](#)]
9. Requena-Méndez, A.; Salas-Coronas, J.; Salvador, F.; Gomez-Junyent, J.; Villar-García, J.; Santin, M.; Muñoz, C.; Gonzalez-Cordon, A.; Cabezas-Fernandez, M.T.; Sulleiro, E.; et al. High Prevalence of Strongyloidiasis in Spain: A Hospital-Based Study. *Pathogens* **2020**, *9*, 107. [[CrossRef](#)]
10. Sequeira-Aymar, E.; Osorio-Lopez, Y.; Gonçalves, A.Q.; Subirà, C.; Requena-Méndez, A. Recommendations for the screening for infectious diseases, mental health, and female genital mutilation in immigrant patients seen in Primary Care. *Aten. Primaria* **2020**, *52*, 193–205. [[CrossRef](#)]
11. Monge-Maillo, B.; Navarro, M.; Rodríguez, E.; Rincón, J.R.; Tojeiro, S.C.; Sánchez, S.J.; del Corral, M.C.; López-Vélez, R. Community screening campaign for Strongyloides stercoralis among Latin American immigrants in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* **2018**, *24*, 1220–1221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Requena-Méndez, A.; Chiodini, P.; Bisoffi, Z.; Buonfrate, D.; Gotuzzo, E.; Muñoz, J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: A systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Albonico, M.; Becker, S.; Odermatt, P.; Angheben, A.; Anselmi, M.; Amor, A.; Barda, B.; Buonfrate, D.; Cooper, P.; Gétaz, L.; et al. StrongNet: An International Network to Improve Diagnostics and Access to Treatment for Strongyloidiasis Control. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Montes, M.; Sawhney, C.; Barros, N. Strongyloides stercoralis: There but not seen. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2010**, *23*, 500–504. [[CrossRef](#)]
15. Belhassen-García, M.; Alonso-Sardón, M.; Martínez-Perez, A.; Soler, C.; Carranza-Rodríguez, C.; Pérez-Arellano, J.L.; Muro, A.; Salvador, F.; Soil-Transmitted Helminths Study Group of the SEMTSI. Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014). *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0189449.
16. Buonfrate, D.; Requena-Mendez, A.; Angheben, A.; Muñoz, J.; Gobbi, F.; Van Den Ende, J.; Bisoffi, Z. Severe strongyloidiasis: A systematic review of case reports. *BMC Infect. Dis.* **2013**, *13*, 78–87. [[CrossRef](#)]
17. Martínez-Perez, A.; Díez, S.R.; Belhasen-García, M.; Torrus-Tendero, D.; Pérez-Arellano, J.L.; Cabezas, T.; Soler, C.; Díaz-Menéndez, M.; Navarro, M.; Treviño, B.; et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006272. [[CrossRef](#)]
18. Buonfrate, D.; Sequi, M.; Mejía, R.; Cimino, R.O.; Krolewiecki, A.J.; Albonico, M.; Degani, M.; Tais, S.; Angheben, A.; Requena-Mendez, A.; et al. Accuracy of five serologic tests for the follow up of Strongyloides stercoralis infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, e0003491. [[CrossRef](#)]

19. Salvador, F.; Sulleiro, E.; Sánchez-Montalvá, A.; Saugar, J.M.; Rodríguez, E.; Pahissa, A.; Molina, I. Usefulness of *Strongyloides stercoralis* serology in the management of patients with eosinophilia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2014**, *90*, 830–834. [CrossRef]
20. Valerio, L.; Roure, S.; Fernández-Rivas, G.; Basile, L.; Martínez-Cuevas, O.; Ballesteros, Á.L.; Ramos, X.; Sabrià, M.; North Metropolitan Working Group on Imported Diseases. *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2013**, *107*, 465–470. [CrossRef]
21. Instituto Nacional de Estadística. Avance de la Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2019. 2019. Available online: https://www.ine.es/prensa/pad_2019_p.pdf (accessed on 6 June 2020).
22. Salvador, F.; Treviño, B.; Bosch-Nicolau, P.; Serre-Delcor, N.; Sánchez-Montalvá, A.; Oliveira, I.; Sulleiro, E.; Aznar, M.L.; Pou, D.; Sao-Avilés, A.; et al. Strongyloidiasis screening in migrants living in Spain: Systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Int. Health* **2020**, *25*, 281–290. [CrossRef]
23. Oyebamiji, D.A.; Ebisike, A.N.; Egede, J.O.; Hassan, A.A. Knowledge, attitude and practice with respect to soil contamination by Soil-Transmitted Helminths in Ibadan, Southwestern Nigeria. *Parasite Epidemiol. Control* **2018**, *3*, e00075. [CrossRef]
24. Genta, R.M.; Weesner, R.; Douce, R.W.; Huitger-O'Connor, T.; Walzer, P.D. Strongyloidiasis in US veterans of the Vietnam and other wars. *JAMA* **1987**, *258*, 49–52. [CrossRef]
25. Buonfrate, D.; Salas-Coronas, J.; Muñoz, J.; Maruri, B.T.; Rodari, P.; Castelli, F.; Zammarchi, L.; Bianchi, L.; Gobbi, F.; Cabezas-Fernández, T.; et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): A multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 1181–1190. [CrossRef]
26. Salvador, F.; Treviño, B.; Chamorro-Tojeiro, S.; Sánchez-Montalvá, A.; Herrero-Martínez, J.M.; Rodríguez-Guardado, A.; Serre-Delcor, N.; Torrus, D.; Goikoetxea, J.; Zubero, Z.; et al. Imported strongyloidiasis: Data from 1245 cases registered in the +REDIVI Spanish Collaborative Network (2009–2017). *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007399. [CrossRef] [PubMed]
27. Buonfrate, D.; Requena-Mendez, A.; Angheben, A.; Cinquini, M.; Cruciani, M.; Fittipaldo, A.; Giorli, G.; Gobbi, F.; Piubelli, C.; Bisoffi, Z. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection—A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006229. [CrossRef] [PubMed]
28. Agbata, E.N.; Morton, R.L.; Bisoffi, Z.; Bottieau, E.; Greenaway, C.; Biggs, B.A.; Montero, N.; Tran, A.; Rowbotham, N.; Arevalo-Rodriguez, I.; et al. Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for Schistosomiasis and Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *16*, 11. [CrossRef]
29. Asundi, A.; Beliaevsky, A.; Liu, X.J.; Akaberi, A.; Schwarzer, G.; Bisoffi, Z.; Requena-Méndez, A.; Shrier, I.; Greenaway, C. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* **2019**, *7*, e236–e248. [CrossRef]
30. GeoSentinel. GeoSentinel, the Global Surveillance Network of the ISTM in Partnership with the CDC. Available online: <https://www.istm.org/membereexclusivehandouts> (accessed on 22 March 2020).
31. UNICEF and WHO. *Progress on Household Drinking Water, Sanitation and Hygiene 2000–2017. Special Focus on Inequalities*; United Nations Children's Fund (UNICEF) and World Health Organization (WHO): New York, NY, USA, 2019; Available online: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/jmp-2019-full-report.pdf (accessed on 22 March 2020).



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

7 DISCUSIÓN

La incidencia de casos de estrongiloidiasis en nuestro país ha aumentado en las últimas décadas, multiplicándose por diez las altas hospitalarias en las que *S.stercoralis* se encuentra entre los diagnósticos principales. Esto podría atribuirse a tres causas concomitantes: 1) la implementación de la serología como método diagnóstico; 2) el auge de comorbilidades entre los pacientes susceptibles de adquirir la infección que favorecen el desarrollo de síntomas de la enfermedad y 3) el cambio en el perfil de paciente, predominando actualmente los casos importados como consecuencia del aumento de los desplazamientos internacionales.

Incidencia de la enfermedad.

El primer estudio de esta tesis es pionero al evaluar la situación epidemiológica de la infección de *S.stercoralis* en España. Además de ser el único con base nacional, es el primer estudio europeo que calcula una incidencia anual de casos nada desdeñable de 0,06 casos cada 100.000 personas/año. Los estudios publicados hasta la fecha han calculado prevalencias en series de casos en centros de referencia, y poniendo habitualmente a grupos de riesgo en el denominador, como los inmigrantes, viajeros y los VFR (72, 90, 91) (acrónimo de *Visiting Friends and Relatives* por sus siglas en inglés), por lo que los resultados obtenidos en nuestro primer estudio no son comparables a los existentes. Nuestro estudio ofrece una medida epidemiológica más exacta, extrapolable a otros países de la cuenca mediterránea con un balance migratorio similar al nuestro, como Italia o San Marino por ejemplo (90, 91).

Datos recientes de seroprevalencia hospitalaria señalan que ésta se encuentra en torno al 9% cuando se exploran muestras de pacientes candidatos al cribado (45), lo que estaría en consonancia con los hallazgos que presentamos. A destacar que la incidencia más alta se ha encontrado en regiones donde hay mayor tasa de inmigración en la población general, y en regiones donde persisten cultivos tradicionales, donde persiste un contacto con el suelo más estrecho. Tal es el caso

de la vid en La Rioja y el arroz en Murcia (92), siendo esta última una región probablemente endémica para esta infección.

Ventajas, Limitaciones y sesgos

La amplia participación de centros confiere a los resultados una gran validez externa, haciendo sus conclusiones aplicables en todo el territorio nacional, e incluso en aquellos países que hayan tenido un desarrollo socioeconómico y sanitario similar al nuestro. Sin embargo, esta tesis cuenta con algunas limitaciones. En el primer estudio, para salvaguardar la confidencialidad de los datos, la información relativa al lugar de nacimiento u origen del paciente no fue proporcionada por el MSSSI, lo que no permitió distinguir casos autóctonos de casos importados. Además, la clasificación CIE-9 sólo contemplaba la infección por *S.stercoralis* como un todo, sin distinguir entre las distintas formas clínicas de presentación de la estrongiloidiasis (digestiva, cutánea, diseminada...), cosa que si contempla la revisión en esta clasificación CIE-10. La principal limitación en estudio de formas graves viene del hecho de que los casos fueron identificados a partir de los miembros del grupo de estudio específico de la SEMTSI, que si bien añade validez externa al estudio al tratarse de un proyecto multicéntrico, deja fuera a otros centros no incluidos en la red. El estudio de casos y controles se ve limitado por la falta de un diagnóstico *gold-standard* para la estrongiloidiasis, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.

Como posible sesgo general de la tesis es de destacar que la validez de los registros utilizados depende de lo completo y exacto que haya sido el registro de datos del paciente, lo que depende de la voluntad del clínico responsable y de los medios administrativos disponibles. En el caso de datos procedentes del CMBD, esto puede habernos hecho infraestimar la incidencia real de la estrongiloidiasis si no se utilizó el código adecuado al altar al paciente.

Otro inconveniente es el diseño parcialmente retrospectivo del estudio de casos y controles, aunque para minimizar posibles sesgos, se aparearon los pacientes en función del servicio en el cual fueron cribados. Por otro lado, no se registraron factores de riesgo de adquisición como la exposición profesional, lo que podría haber ayudado a minimizar factores de confusión. En este estudio de casos y controles no se encontró asociación entre estrongiloidiasis y defecación a cielo

abierto, lo que podría atribuirse a un sesgo en la selección de países utilizada para elaborar el índice sobre el que se trabajó (93).

Lamentablemente, y siendo la mayoría de los casos observados de origen extranjero, no contamos con información sobre los factores de riesgo de adquisición previos a la llegada a nuestro país, tales como el hábito de caminar descalzo, consumo de agua no potable o exposición a malas condiciones de saneamiento, lo que supone una limitación.

Infraestimación de casos

Suele decirse que los diagnósticos al alta hospitalaria suponen la punta del iceberg de la epidemiología de la enfermedad, multiplicándose los casos más leves o asintomáticos entre los pacientes atendidos fuera del hospital. Dando por buena esta premisa, nuestros hallazgos de los estudios 1 y 3 (vigilancia epidemiológica y casos y controles) refuerzan la necesidad señalada por otros expertos de implementar programas de cribado con el uso de la técnica serológica frente a *S.stercoralis* en centros de salud (94). De manera experimental, nuestro grupo de estudio ya ha iniciado dos estudios de cribado poblacional extrahospitalario basados en la determinación de anticuerpos (95), uno de ellos reforzado por una alerta informática, que permitirán confirmar esta nueva hipótesis.

Perfil de paciente.

El perfil de paciente más habitual hallado en todos los estudios es el de un hombre en edad productiva (20-40 años), y de acuerdo al segundo y tercer estudio de esta tesis, habitualmente inmigrante Latinoamericano o Africano.

Estos casos importados son unas dos décadas más jóvenes que la mayoría casos autóctonos descritos previamente (2, 96), con una edad media de entre 39,9-42 años, frente a los 68,3-69 años descritos en las recopilaciones de casos autóctonos más recientes (2, 96), lo que es concordante con un reciente estudio de Lucas Dato et al., que compara casos importados y autóctonos (97) y apoyaría la idea de que

la transmisión entre los casos autóctonos sucedió hace tiempo y probablemente ahora está interrumpida.

Por otro lado, una reciente revisión sistemática de casos autóctonos confirma que éstos siguen diagnosticándose en España (96), aunque es de destacar que suelen ser descripciones de casos en personas de edad avanzada (frecuentemente hombres), que presentan antecedentes de exposición laboral al parásito (2, 28), lo que parece confirmarse con el estudio comparativo de Lucas Dato et al.(97).

Estas exposiciones profesionales son principalmente trabajos que implican contacto con el suelo, principalmente la agricultura (22, 24). En el segundo estudio si pudimos evidenciar una posible exposición profesional en al menos el 50% de los casos. A día de hoy, con la desecación de los humedales, la mecanización del campo y las mejoras en el acceso al saneamiento, sin contar con el desarrollo de la sanidad y la educación, es muy poco probable que la transmisión se mantenga activa en nuestro medio. Sin embargo, poco antes de depositar la presente tesis, se ha publicado una serie de casos pediátricos donde al menos 5 eran autóctonos con una media de edad de 7 años, lo que confirma que de alguna manera en España sigue existiendo transmisión activa (98).

En Alemania la estrongiloidiasis está reconocida como enfermedad profesional en mineros (99), pero en nuestro país no disponemos de estudios en estos colectivos. En el segundo estudio de esta tesis se evidenció una prevalencia de casos importados sobre el total del 94,4%, todos ellos inmigrantes y no se encontró ningún caso considerado como viajero. Esto va en consonancia con otra serie reciente publicada a partir de datos de la red +Redivi (Red cooperativa para el estudio de infecciones importadas por viajeros e inmigrantes), donde sólo la tercera parte de estos casos importados resultaron en viajeros y VFRs. Por otro lado, series recientes de casos entre inmigrantes indican una seroprevalencia entre los mismos de hasta un 14,4% (3, 46, 100). En estas series, y en otras revisiones hechas en Europa, los pacientes procedentes de África Subsahariana y América Latina suponen el grueso de los resultados positivos (3, 21, 45), lo que es similar a otras patologías infecciosas importadas y puede simplemente reflejar el origen de la mayoría de los colectivos de inmigrantes en nuestro país (101), o bien que estos colectivos son cribados con más frecuencia.

En todas las series, sean de casos autóctonos o importados, existe un predominio de género masculino, lo que vendría a confirmar la naturaleza ocupacional de esta

infección, como parecen señalar estudios similares del sudeste del país (92, 97). Esto se hace más relevante si tenemos en cuenta que la mayoría de población inmigrante que llega a nuestro país es de sexo femenino (32).

Comorbilidades

En los tres estudios, se ha evidenciado una alta prevalencia de comorbilidades, alcanzando el 70% en el caso de Belhasen et al., pues se consideró cualquier tipo de diagnóstico concomitante al alta hospitalaria (6). Cuando en los dos estudios posteriores se puso el foco sobre las condiciones inmunosupresoras, se observó que éstas estaban presentes entre el 18,4% de los casos encontrados en un cribado general sistemático hospitalario y en el 70% de los casos graves (7, 102). Si bien la presencia de tratamiento con corticoides es un hallazgo en la mitad de los pacientes que desarrollan formas graves de la enfermedad descritos en el segundo estudio, y muy en consonancia con lo publicado hasta ahora (51), el uso de corticoides no parece incrementar el riesgo de presentar una infección crónica simple o no complicada, como demuestra la ausencia de diferencias al respecto en el estudio de casos y controles (102), aunque en este estudio no se valoró ni la dosis ni la duración del tratamiento, por lo que no podemos descartar que el papel de los corticoides si sea relevante en el desarrollo de formas simples de la enfermedad, pero tal vez dependa de la dosis acumulada.

En todos los estudios que componen esta tesis, la coinfección con el VIH está presente en casi la quinta parte de los individuos incluidos: 20,1% de la serie hospitalaria descrita en el primer estudio; 22% en el estudio de las formas graves y 19% en estudio de casos y controles, si bien en este último no se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta coinfección y un mayor riesgo de desarrollar estrongiloidiasis. Esto puede deberse a que en este último estudio los pacientes fueron diagnosticados como parte de un programa de cribado, y por tanto no necesariamente en un estado avanzado de inmunosupresión, mientras que en los estudios previos se trataba de casos hospitalizados y casos graves con un recuento muy bajo de CD4 (es decir, pacientes en fase SIDA). En esta línea, son muchos los autores que sugieren que esta parasitosis debería descartarse en pacientes VIH (103), especialmente antes de iniciar corticoides o terapia

antirretroviral, pues con frecuencia forma parte de un Síndrome de reconstitución inmune (67, 104).

Clásicamente se ha relacionado la coinfección con HTLV1 con las distintas formas de estrongiloidiasis, ya que en ella predomina una disminución de la inmunidad mediada por Células Th2 (105). Esta asociación también ha sido observada en los distintos estudios presentados en esta tesis, con una prevalencia que variaba entre 0,2 % y el 11,1% entre el primer y el segundo estudio, aunque ambos son de base hospitalaria, las poblaciones estudiadas no son comparables, pues el segundo se centra en una *n* pequeña de casos graves. Por otro lado, al tratarse de datos retrospectivos, no se solicitó la serología frente HTLV-1 de manera sistemática si no en función de la práctica clínica de cada centro. Harían falta más estudios para valorar si estas coinfecciones se han de cribar sistemáticamente como otras enfermedades importadas.

Eosinofilia, elevación de IgE y presentación clínica

La eosinofilia es un factor muy frecuentemente asociado con la infección por *S.stercoralis*, como muestran diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis (4, 21). En 2016, un grupo europeo con interés compartido por este parásito, el “*Strongyloides* Study Group”, publicó un estudio de casos y controles realizado en el norte de Italia (90). Entre los factores de riesgo para la infección destacaba la eosinofilia, definida como la presencia de más de 500 eosinófilos/mL sangre periférica, y el ser inmigrante. Destacamos este estudio no sólo por haber sido realizado en otro lugar de la cuenca mediterránea, donde las condiciones geográficas y socioeconómicas son equiparables a las de nuestro país, sino también por el hecho de que combinó las técnicas diagnósticas tradicionales, basadas en detección del parásito en heces, con una serología utilizada como técnica de cribado. En nuestro caso, y utilizando algoritmos diagnósticos similares, la eosinofilia es también un hallazgo que incrementa el riesgo de presentar una estrongiloidiasis (OR 5,6, IC 3,6-8,8; $p < 0.001$), a pesar de que ésta suele tener un valor predictivo positivo bastante bajo, por lo que la ausencia de eosinofilia no descarta la enfermedad. En nuestro tercer estudio encontramos que también la elevación de IgE es un factor asociado significativamente con la presencia de

estrongiloidiasis (OR 1,5; IC 1,2-1,8, $p < 0,001$), lo que está en consonancia con otras publicaciones que lo relacionaban sin alcanzar la significación estadística (55, 56, 106).

Es de destacar que todos los pacientes del segundo estudio, que caracterizaba casos graves de la enfermedad, presentaban una clínica digestiva, y en menor medida cutánea o respiratoria. En la misma línea, el dolor abdominal y la epigastralgia también destacaron como factores de riesgo de desarrollar estrongiloidiasis en el estudio de casos y controles; aunque también lo fue el prurito (102). Estos síntomas son compatibles con las formas clásicas de la enfermedad previamente descritas, aunque no se encontró relación con la diarrea como en el meta-análisis de Schar et al.(21). En nuestro tercer estudio, hasta el 47% de los casos que cumplían criterios de inclusión eran asintomáticos, aunque pudieran presentar alteraciones analíticas. Esto podría indicar que la infección puede permanecer asintomática hasta en la mitad de los casos, lo que es compatible con lo descrito en otros trabajos (107, 108).

Como era de esperar, todos los casos descritos en el estudio de estrongiloidiasis grave eran muy sintomáticos. El nuestro es el primer estudio multicéntrico de casos graves, donde se puede apreciar el peso de cada manifestación clínica. Todos presentaron síntomas digestivos, seguidos en menor medida por síntomas generales como fiebre o malestar (un 44% y un 55,6%, respectivamente), seguidos de un 27,8% que añadían manifestaciones cutáneas y de un 17,6% que presentaban otras manifestaciones atribuibles a la infección, como las pulmonares o neurológicas. Entre los hallazgos de laboratorio, destaca que casi la mitad presentaron eosinofilia en algún momento de su evolución clínica, pero no necesariamente al diagnóstico, lo que sugiere que este puede no ser un buen marcador en pacientes inmunodeprimidos. Por otro lado, en dos pacientes con infección por VIH se apreció un incremento sustancial de eosinófilos al iniciar la terapia antirretroviral, lo que se ha sugerido como parte de un síndrome de reconstitución inmune (109). En el tercer estudio de casos y controles, donde se ofreció el cribado mediante serología a 158 casos que resultaron positivos, hasta el 37% eran asintomáticos, lo cual es compatible con lo descrito en la reciente serie de +Redivi, donde el 39,1% de los casos diagnosticados no presentaban ninguna clínica (3). En esta serie se identificó un 0,4% de casos graves, con un tamaño de muestra de 1245 pacientes. En nuestro estudio de casos y controles no llegamos a

identificar ningún caso grave, lo que podríamos atribuir a una falta de potencia (n=158).

Esquemas Diagnósticos y Seguimiento

En el segundo estudio de casos graves se eligieron el síndrome de hiperinfección y la estrongiloidiasis diseminada como patologías centinela, puesto que en estas la elevada carga parasitaria facilita la identificación del gusano en todos los casos, confirmándose siempre el diagnóstico mediante la observación directa del mismo. Por lo tanto, en este estudio, todos los pacientes presentaron evidencia microbiológica del parásito mediante una u otra técnica. En cuanto a la serología, ésta resultó positiva en el 100% de los pacientes en los que se pudo solicitar esta técnica (9 de 18), a pesar de que el 55% de los mismos presentaban evidencia de algún tipo de inmunosupresión. Es de destacar que en el momento en el que estos pacientes fueron diagnosticados, la serología se estaba implementando por primera vez en muchos centros, y es posible que los clínicos no la valoraran como herramienta a pesar de tenerla disponible. Se dice que la sensibilidad de la serología frente al *S. stercoralis* puede disminuir en un 42,9% en pacientes que presenten alguna condición inmunosupresión (110). Por lo que nuestro trabajo sugiere que esta sensibilidad aumentaría en presencia de una altísima parasitemia. En el estudio de casos y controles, donde los pacientes venían de un programa de cribado, el título de anticuerpos basales era más bajo en aquellos que presentaban alguna causa de inmunosupresión, lo que está en consonancia con revisiones sistemáticas previas que sugieren que en estos pacientes la serología puede ser incluso negativa (4). Con todo, no se encontró asociación entre el diagnóstico de estrongiloidiasis y presentar alguna causa de inmunosupresión.

Aun así, este tercer estudio de casos y controles parece confirmar la utilidad de la serología como marcador de curación en pacientes inmunocompetentes, siempre y cuando este seguimiento sea lo suficientemente largo, lo cual ya ha sido señalado por otros autores (56). Nuestros resultados sugieren que el seguimiento se debería extender al menos a 12 meses después del tratamiento en todos los pacientes, puesto que los títulos de anticuerpos tienden a disminuir de forma heterogénea en

los pacientes y en algunos de ellos de forma más lenta (69) lo que se podría añadir a otras técnicas como la PCR y otros métodos de detección directa en estos casos específicos. Con toda probabilidad, la combinación de técnicas indirectas y de técnicas directas sea lo más indicado en pacientes inmunodeprimidos, tal y como se viene realizando de hecho en la práctica clínica en nuestro medio, pero precisa ser confirmada con estudio basados en la evidencia. Son necesarios más estudios que valoren la sensibilidad de la técnica serológica en pacientes con alteraciones del sistema inmune (4).

Impacto de la estrongiloidiasis

En el primer estudio se ha observado una mortalidad hospitalaria global del 7,9%, incrementada cuando la estrongiloidiasis está entre los diagnósticos principales, si el paciente es mayor de 40 años y si se encuentra coinfectado por el VIH (6). Como era de esperar, la mortalidad en las formas graves de la enfermedad descrita en el segundo estudio fue más alta: 11,1% (7), aunque muy inferior al 60% descrito en revisiones sistemáticas previas de estas presentaciones de la enfermedad (51). Esto puede atribuirse tanto a un sesgo de publicación, puesto que se tiende a enviar para publicación aquellos casos más graves (51), como al hecho de que todos estos pacientes fueron atendidos en centros de referencia donde recibieron ivermectina como primera línea de tratamiento en un plazo breve de tiempo desde la confirmación del diagnóstico.

Los resultados del primer estudio indican que cuando un paciente es ingresado con un diagnóstico de estrongiloidiasis, su estancia media hospitalaria suele acercarse a las tres semanas (19 +/- 26 días) y tiene por lo general un coste elevado, con una media de 5.587,39 euros (DS 21.436,41 euros). Estos datos son los primeros en medir el impacto de esta patología en nuestro sistema de salud. No obstante, son necesarios estudios multicéntricos que puedan medir el impacto en salud de esta intervención de forma adecuada.

Nuestro grupo de investigación ha iniciado recientemente un proyecto de detección de patología importada en Atención Primaria en el que la serología frente a *S.stercoralis* se puso a disposición de distintos centros no hospitalarios (95),

siguiendo la evidencia de que el cribado sistemático podría resultar coste efectivo. Recientemente, Wikmann et al., han demostrado con un modelo matemático no sólo esto último, si no que tratar a todos los pacientes inmunodeprimidos que procedan de áreas endémicas de forma presuntiva es de hecho una medida de ahorro para el sistema de salud (111).

8 CONCLUSIONES

A_ La estrongiloidiasis en nuestro país está aumentando en incidencia y probablemente es más frecuente de lo sospechado; siendo necesario definir las mejores políticas de vigilancia epidemiológica.

B_ Las principales características socio-demográficas clínicas y analíticas asociadas con la presencia de estrongiloidiasis son el dolor abdominal, la eosinofilia, los niveles incrementados de IgE y el hecho de ser de origen latinoamericano.

C_ La serología podría ser menos concluyente en pacientes inmunosuprimidos.

D_ El cribado de la estrongiloidiasis debería recomendarse en pacientes procedentes de áreas endémicas, en función de los antecedentes patológicos y la presencia de síntomas clínicos.

E_ En pacientes procedentes de áreas endémicas y además inmunodeprimidos, este cribado de la estrongiloidiasis debería descartarse siempre de manera temprana.

F_ Son necesarios más estudios para dilucidar el tiempo adecuado de seguimiento para determinar la respuesta al tratamiento antiparasitario.

G_ Sería recomendable disponer de herramientas diagnósticas y terapéuticas en todos aquellos con síntomas compatibles.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, et al. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Pathogens*. 2020 Jun 13;9(6).
2. Pacheco-Tenza MI, Ruiz-Macia JA, Navarro-Cots M, Gregori-Colome J, Cepeda-Rodrigo JM, Llenas-Garcia J. [*Strongyloides stercoralis* infection in a Spanish regional hospital: Not just an imported disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Oct 12.
3. Salvador F, Treviño B, Chamorro-Tojeiro S, Sánchez-Montalvá A, Herrero-Martínez JM, Rodríguez-Guardado A, et al. Imported strongyloidiasis: Data from 1245 cases registered in the +REDIVI Spanish Collaborative Network (2009-2017). *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 May;13(5):e0007399.
4. Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2002.
5. Davidson RA. Infection due to *Strongyloides stercoralis* in patients with pulmonary disease. *Southern Med J*. 1992;85.
6. Belhassen-García M, Alonso-Sardón M, Martínez-Perez A, Soler C, Carranza-Rodríguez C, Pérez-Arellano JL, et al. Surveillance of strongyloidiasis in Spanish in-patients (1998–2014). *Plos ONE*. 2017;12(12):e0189449.
7. Martínez-Perez A, Roure Díez S, Belhassen-García M, Torrús-Tendero D, Pérez-Arellano JL, Cabezas T, et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(2):e0006272.
8. Barratt JLN, Lane M, Talundzic E, Richins T, Robertson G, Formenti F, et al. A global genotyping survey of *Strongyloides stercoralis* and *Strongyloides fuelleborni* using deep amplicon sequencing. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Sep;13(9):e0007609.
9. CDC. Strongyloidiasis. Atlanta, USA2019 [9/12 /2020]; Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/strongyloidiasis/index.html>.

10. Concha R, Harrington W, Jr., Rogers AI. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Mar;39(3):203-11.
11. Viney ME. The biology and genomics of *Strongyloides*. *Med Microbiol Immunol*. 2006 Jun;195(2):49-54.
12. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Méndez A, Muñoz J, Krolewiecki A, et al. *Strongyloides stercoralis*: A Plea for Action. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2214.
13. Gill GV, Welch E, Bailey JW, Bell DR, Beeching NJ. Chronic *Strongyloides stercoralis* infection in former British Far East prisoners of war. *QJM*. 2004 Dec;97(12):789-95.
14. Requena-Mendez A, Buonfrate D, Bisoffi Z, Gutiérrez JM. Advances in the Diagnosis of Human Strongyloidiasis.
15. Genta RM. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *Clin Microbiol Rev*. 1992 Oct;5(4):345-55.
16. Abanyie FA, Gray EB, Delli Carpini KW, Yanofsky A, McAuliffe I, Rana M, et al. Donor-derived *Strongyloides stercoralis* infection in solid organ transplant recipients in the United States, 2009-2013. *Am J Transplant*. 2015 May;15(5):1369-75.
17. Iori AP, Ferretti A, Gentile G, Gabrielli S, Perrone S, Barberi W, et al. *Strongyloides stercoralis* infection in allogeneic stem cell transplant: a case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2014 Aug;16(4):625-30.
18. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 01;49(9):1411-23.
19. Beltran Catalan S, Crespo Albiach JF, Morales Garcia AI, Gavela Martinez E, Gorris Teruel JL, Pallardo Mateu LM. [*Strongyloides stercoralis* infection in renal transplant recipients]. *Nefrologia*. 2009;29(5):482-5.
20. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis-an insight into its global prevalence and management. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Aug;8(8):e3018.
21. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2288.

22. Martinez-Perez A, Lopez-Velez R. Is strongyloidiasis endemic in Spain? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb;9(2):e0003482.
23. Sanchez PR, Guzman AP, Guillen SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM*. 2001 Jul;94(7):357-63.
24. Roman-Sanchez P, Pastor-Guzman A, Moreno-Guillen S, Igual-Adell R, Suner-Generoso S, Tornero-Estebanez 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 Sep;69(3):336-40.
25. Alcaraz CO, Adell RI, Sanchez PS, Blasco MJ, Sanchez OA, Aunon AS, et al. Characteristics and geographical profile of strongyloidiasis in healthcare area 11 of the Valencian community (Spain). *J Infect*. 2004 Aug;49(2):152-8.
26. Croker C, Reporter R, Redelings M, Mascola L. Strongyloidiasis-related deaths in the United States, 1991–2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83.
27. Safdar A, Malathum K, Rodriguez SJ, Husni R, Rolston KV. Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. *Cancer*. 2004 Apr 1;100(7):1531-6.
28. Duvignaud A, Pistone T, Malvy D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. *Int J Infect Dis*. 2016 Jan;42:43-4.
29. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R, Norman FF, Ferrere-Gonzalez F, Martinez-Perez A, Perez-Molina JA. Screening of imported infectious diseases among asymptomatic sub-Saharan African and Latin American immigrants: a public health challenge. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Apr;92(4):848-56.
30. Salvador F, Molina I, Sulleiro E, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E, et al. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jun;88(6):1196-202.
31. Valerio L, Roure S, Fernandez-Rivas G, Basile L, Martinez-Cuevas O, Ballesteros AL, et al. *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003-2012. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013 Aug;107(8):465-70.

32. INE. Nota de Prensa. Estadística de Migraciones.: Instituto Nacional de Estadística; 2020 [28th January 2021]; Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177000&menu=ultiDatos&idp=1254735573002.
33. MPI. Washington DC: Migration Policy Institute; 2019 [28th January 2021]; Available from: <https://www.migrationpolicy.org/programs/data-hub/international-migration-statistics>.
34. Zeller H, Marrama L, Sudre B, Bortel WV, Warns-Petit E. Mosquito-borne disease surveillance by the European Centre for Disease Prevention and Control. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(8):693-8.
35. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Silvi G, et al. Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak. *Euro Surveill*. 2007 Nov 22;12(11):E071122 2.
36. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, López-Vélez R, Pintado V, Cobo J, et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Nov;29(9):654-9.
37. Monge-Maillo B, Jimenez BC, Perez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Perez-Ayala A, et al. Imported infectious diseases in mobile populations, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009 Nov;15(11):1745-52.
38. O'Brien DP, Leder K, Matchett E, Brown GV, Torresi J. Illness in returned travelers and immigrants/refugees: the 6-year experience of two Australian infectious diseases units. *J Travel Med*. 2006 May-Jun;13(3):145-52.
39. Stauffer WM, Kamat D, Walker PF. Screening of international immigrants, refugees, and adoptees. *Prim Care*. 2002 Dec;29(4):879-905.
40. Manzardo C, Treviño B, Gómez i Prat J, Cabezos J, Monguí E, Clavería I, et al. Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public health issues. *Travel Med Infect Dis*. 2008 Jan-Mar;6(1-2):4-11.
41. ECDC. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. 2018 [4/11/2020]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-screening-and-vaccination-infectious-diseases-newly>.

42. GeoSentinel. GeoSentinel, the Global Surveillance Network of the ISTM in Partnership with the CDC. [cited 2020 22th March 2020]; Available from: <https://www.istm.org/memberexclusivehandouts>.
43. Asundi A, Beliavsky A, Liu XJ, Akaberi A, Schwarzer G, Bisoffi Z, et al. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Feb;7(2):e236-e48.
44. Pinlaor S, Mootsikapun P, Pinlaor P, Pipitgool V, Tuangnadee R. Detection of opportunistic and non-opportunistic intestinal parasites and liver flukes in HIV-positive and HIV-negative subjects. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005 Jul;36(4):841-5.
45. Requena-Mendez A, Salas-Coronas J, Salvador F, Gomez-Junyent J, Villar-Garcia J, Santin M, et al. High Prevalence of Strongyloidiasis in Spain: A Hospital-Based Study. *Pathogens*. 2020 Feb 11;9(2).
46. Spinicci M, Macchioni F, Mantella A, Gabrielli S, Roselli M, Rojo Mayaregua D, et al. Seroepidemiological trend of strongyloidiasis in the Bolivian Chaco (1987-2013) in the absence of disease-specific control measures2017.
47. González A, Gallo M, Valls ME, Muñoz J, Puyol L, Pinazo MJ, et al. Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Sep;104(9):613-6.
48. Napier LE. *Strongyloides stercoralis* infection. *J Trop Med Hyg*. 1949 Feb;52(2):25; passim.
49. Shea YF, Mok WW, Chan JF, Kwan JS. A hidden cause of recurrent asthmatic attacks. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jul;62(7):1408-9.
50. Alvarez Arango S, Reddy V, Rosenstreich DL, Jariwala SP. Poorly controlled asthma and strongyloidiasis in a nonendemic area of the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Aug;117(2):195-6.
51. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013;13:78-87.
52. Kaminsky RG. Disseminated strongyloidiasis in a patient with AIDS, Honduras. *Rev Méd Hondur*. 2005;73.
53. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):500-4.

54. Mirdha BR. Human strongyloidiasis: often brushed under the carpet. *Trop Gastroenterol*. 2009 Jan-Mar;30(1):1-4.
55. Buonfrate D, Angheben A, Gobbi F, Munoz J, Requena-Mendez A, Gotuzzo E, et al. Imported strongyloidiasis: epidemiology, presentations, and treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2012 Jun;14(3):256-62.
56. Salvador F, Sulleiro E, Sanchez-Montalva A, Saugar JM, Rodriguez E, Pahissa A, et al. Usefulness of *Strongyloides stercoralis* serology in the management of patients with eosinophilia. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 May;90(5):830-4.
57. Repetto SA, Durán PA, Lasala MB, González-Cappa SM. High rate of strongyloidosis infection, out of endemic area, in patients with eosinophilia and without risk of exogenous reinfections. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Jun;82(6):1088-93.
58. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Risso D, Abuín JC, Palmieri O. [Infection due to *Strongyloides stercoralis*: epidemiological, clinical, diagnosis findings and outcome in 30 patients]. *Rev Chilena Infectol*. 2011 Jun;28(3):217-22.
59. Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, López C, Fridman V, Sierra M, et al. Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment. *Clin Infect Dis*. 2018 May 2;66(10):1558-65.
60. Baaten GG, Sonder GJ, van Gool T, Kint JA, van den Hoek A. Travel-related schistosomiasis, strongyloidiasis, filariasis, and toxocariasis: the risk of infection and the diagnostic relevance of blood eosinophilia. *BMC Infect Dis*. 2011 Apr 5;11:84.
61. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, et al. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 1997 Jan;56(1):71-5.
62. Carneiro Leao R, de Toledo Barras MM, Mendes E. Immunological study of human strongyloidiasis. I. Analysis of IgE levels. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1980 Jan-Feb;8(1):31-4.
63. Fardet L, Généreau T, Cabane J, Kettaneh A. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Oct;12(10):945-7.
64. Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced

- expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol*. 2002 Feb;127(2):354-9.
65. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Jan;60(1):146-9.
66. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, et al. Effect of Strongyloides stercoralis infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1997 Jan;107(1):81-7.
67. Brown M, Cartledge JD, Miller RF. Dissemination of Strongyloides stercoralis as an immune restoration phenomenon in an HIV-1-infected man on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2006 Aug;17(8):560-1.
68. Mojon M, Nielsen PB. Treatment of strongyloides stercoralis with albendazole. A cure rate of 86 per cent. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1987 Mar;263(4):619-24.
69. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, Fittipaldo A, et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of Strongyloides stercoralis infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb;12(2):e0006229.
70. Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, et al. Accuracy of five serologic tests for the follow up of Strongyloides stercoralis infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb;9(2):e0003491.
71. Buonfrate D, Perandin F, Formenti F, Bisoffi Z. A retrospective study comparing agar plate culture, indirect immunofluorescence and real-time PCR for the diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Parasitology*. 2017 May;144(6):812-6.
72. Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, Gobbo M, Gaiera G, Pegoraro M, et al. Prevalence of Strongyloides stercoralis infection among HIV-positive immigrants attending two Italian hospitals, from 2000 to 2009. *Ann Trop Med Parasitol*. 2011 Dec;105(8):617-23.
73. de Paula FM, Malta FM, Corral MA, Marques PD, Gottardi M, Meisel DMCL, et al. DIAGNOSIS OF Strongyloides stercoralis INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS BY SEROLOGICAL AND MOLECULAR METHODS. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2016;58:63.

74. Victoria Jairo. Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. Cali2010 [25th febrero 2021]; Available from: https://www.sochiderm.org/web/revista/26_4/1.pdf.
75. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Apr 1;75(4):827-34.
76. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019 Nov;19(11):1181-90.
77. Rodari P, Buonfrate D, Pomari E, Lunardi G, Bon I, Bisoffi Z, et al. Ivermectin concentration in breastmilk of a woman with *Strongyloides stercoralis* and human T-lymphotropic virus-I co-infection. *Acta Trop.* 2020 Feb;202:105249.
78. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W, Rabinovich NR, et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health.* 2020;8(1):e92-e100.
79. BHIVA. British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of gastrointestinal opportunistic infections 2020. 2020 [4/11/2020]; Available from: <https://www.bhiva.org/OI-guidelines-gastrointestinal>.
80. Requena-Méndez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, Muñoz J. Evidence-based guidelines for screening and management of strongyloidiasis in non-endemic countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2017.
81. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Méndez A, Muñoz J, Krolewiecki AJ, Gotuzzo E, Mena MM, Chiodini PL, Anselmi M, Moreira J, Albonico M. *Strongyloides stercoralis*: A Plea for Action. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5), e2214.
82. Internacional SEdMTyS. Valencia2019 [28th febrero 2021]; Available from: <http://www.semtsi.es/la-sociedad>.
83. who. Enfermedades tropicales desatendidas: preguntas más frecuentes. Geneva2010 [28th January 2021]; Available from: https://www.who.int/topics/tropical_diseases/qa/faq/es/.
84. UN. Objetivos de Desarrollo Sostenible. Geneva2016; Available from: <https://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>.

85. NIH. Pubmed search by Mesh terms. 2021; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&term=%22Strongyloides+stercoralis%22%5BMesh%5D>.
86. Roger Daniel, Alba Gonzalez-Escalada, Miriam Navarro. Evaluacion sobre el conocimiento de sexto curso del grado de Medicina In: Carlos URJ, editor. IV congreso de estudiantess de Medicina; 25th Mat 2017; Madrid2017.
87. Tamarozzi F, Martello E, Giorli G, Fittipaldo A, Staffolani S, Montresor A, et al. Morbidity Associated with Chronic Strongyloides stercoralis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Jun;100(6):1305-11.
88. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 01;33(7):1040-7.
89. Salas-Coronas J, Ramírez-Olivencia G, Pérez-Arellano JL, Belhassen-García M, Carranza-Rodríguez C, García-Rodríguez M, et al. [Diagnosis and treatment of imported eosinophilia in travellers and immigrants: Recommendations of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI)]. *Rev Esp Quimioter.* 2017 Feb;30(1):62-78.
90. Buonfrate D, Baldissera M, Abrescia F, Bassetti M, Caramaschi G, Giobbia M, et al. Epidemiology of Strongyloides stercoralis in northern Italy: results of a multicentre case-control study, February 2013 to July 2014. *Euro Surveill.* 2016 Aug 4;21(31).
91. Cappella ED, Piscaglia AC, Cadioli A, Manoni S, Silva R, Buonfrate D. Strongyloides stercoralis infection in San Marino Republic: first epidemiological data from an observational study. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e211.
92. Pacheco-Tenza MI, Ruiz-Maciá JA, Navarro-Cots M, Gregori-Colomé J, Cepeda-Rodrigo JM, Llenas-García J. Strongyloides stercoralis infection in a Spanish regional hospital: Not just an imported disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Jan;36(1):24-8.
93. UNICEF, WHO. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2017. Special focus on inequalities. New York: United Nations Children's Fund (UNICEF) and World Health Organization, 2019. 2019 [22th March 2020]; Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/jmp-2019-full-report.pdf.

94. Sequeira-Aymar E. [Migration and screenings]. *Aten Primaria*. 2020 Apr;52(4):221-3.
95. Sequeira-Aymar E, diLollo X, Osorio-Lopez Y, Gonçalves AQ, Subirà C, Requena-Méndez A. [Recommendations for the screening for infectious diseases, mental health, and female genital mutilation in immigrant patients seen in Primary Care]. *Aten Primaria*. 2020 Mar;52(3):193-205.
96. Barroso M, Salvador F, Sanchez-Montalva A, Bosch-Nicolau P, Molina I. *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Mar;13(3):e0007230.
97. Lucas Dato A, Pacheco-Tenza MI, Borrajo Brunete E, Martínez López B, García López M, González Cuello I, et al. Strongyloidiasis in Southern Alicante (Spain): Comparative Retrospective Study of Autochthonous and Imported Cases. *Pathogens*. 2020 Jul 23;9(8).
98. Bustamante J, Pérez-Muñoz S, Sainz T, Lopez-Hortelano MG, Montero-Vega D, Mellado MJ. Is there autochthonous strongyloidiasis in Spanish children? *Eur J Pediatr*. 2021 Jan 11.
99. Arbeitsmedizin BfAu. Wurmkrankheit der Bergleute, verursacht durch *Ankylostoma duodenale* oder *Strongyloides stercoralis*. 2009 [28th January 2020]; Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3103.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
100. Ramirez-Olivencia G, Espinosa MA, Martin AB, Nunez NI, de Las Parras ER, Nunez ML, et al. Imported strongyloidiasis in Spain. *Int J Infect Dis*. 2014 Jan;18:32-7.
101. Agbata EN, Morton RL, Bisoffi Z, Bottieau E, Greenaway C, Biggs BA, et al. Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for Schistosomiasis and Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 20;16(1).
102. Martínez-Pérez A, Soriano-Pérez MJ, Salvador F, Gomez-Junyent J, Villar-García J, Santin M, et al. Clinical Features Associated with Strongyloidiasis in Migrants and the Potential Impact of Immunosuppression: A Case Control Study. *Pathogens*. 2020;9(6):507.
103. Llenas-García J, Fiorante S, Salto E, Maseda D, Rodríguez V, Matarranz M, et al. Should we look for *Strongyloides stercoralis* in foreign-born HIV-infected persons? *J Immigr Minor Health*. 2013 Aug;15(4):796-802.

104. Lanzafame M, Faggian F, Lattuada E, Antolini D, Vento S. Strongyloidiasis in an HIV-1–Infected Patient after Highly Active Antiretroviral Therapy–Induced Immune Restoration. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(6):1027-.
105. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Apr;102(4):314-8.
106. Salvador F, Treviño B, Bosch-Nicolau P, Serre-Delcor N, Sánchez-Montalvá A, Oliveira I, et al. Strongyloidiasis screening in migrants living in Spain: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2020 Mar;25(3):281-90.
107. Valerio L, Roure S, Fernández-Rivas G, Basile L, Martínez-Cuevas O, Ballesteros Á L, et al. Strongyloides stercoralis, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003-2012. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013 Aug;107(8):465-70.
108. Cabezas-Fernández MT, Salas-Coronas J, Lozano-Serrano AB, Vazquez-Villegas J, Cabeza-Barrera MI, Cobo F. Strongyloidiasis in immigrants in Southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Jan;33(1):37-9.
109. Kim AC, Lupatkin HC. Strongyloides stercoralis infection as a manifestation of immune restoration syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 01;39(3):439-40.
110. Luvira V, Trakulhun K, Mungthin M, Naaglor T, Chantawat N, Pakdee W, et al. Comparative Diagnosis of Strongyloidiasis in Immunocompromised Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Aug 3;95(2):401-4.
111. Wikman-Jorgensen PE, Llenas-Garcia J, Shedrawy J, Gascon J, Muñoz J, Bisoffi Z, et al. Cost-effectiveness of different strategies for screening and treatment of Strongyloides stercoralis in migrants from endemic countries to the European Union. *BMJ Glob Health*. 2020 May;5(5).

Anexo 1: Is strongyloidiasis endemic in Spain?.

VIEWPOINTS

Is Strongyloidiasis Endemic in Spain?

Angela Martinez-Perez, Rogelio Lopez-Velez*

National Referral Centre for Tropical Diseases, Infectious Diseases Department, Ramon y Cajal Hospital, IRYCIS, Madrid, Spain

* rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org

Strongyloides stercoralis is a widely distributed nematode that causes human infection nearly everywhere on the globe except the poles. Although the real figures are controversial, its prevalence has been said to range from 30 to 100 million infected people [1, 2].

One of the major challenges in assessing *S. stercoralis* prevalence is the lack of well-conducted studies in suspected endemic areas. As diagnosis techniques used to detect worm infestations are not sensitive enough to detect the larvae of *S. stercoralis*, other specific techniques are required. Those techniques, such as Harada-Mori filter paper strip, Baerman concentration technique, or Koga agar plate culture, are both time and resource consuming, and newer enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-based serological tests are only available in some settings, thus limiting the diagnosis in endemic areas [3].

S. stercoralis has a long life span and a fascinating life cycle. Rhabditiform larvae are passed in the stools of infected subjects. These develop in wet, moist soil into third-stage filariform larvae, which are infective to new hosts and can penetrate intact skin. Direct skin contact with contaminated soil is therefore a risk factor for acquisition of the infection, especially where sanitary collection systems are insufficient. Furthermore, female worms can reproduce parthenogenetically. Hence, the same human host can undergo autoinfection cycles, which may lead to prolonged infections for decades [1, 2].

Data from the last decade from Spain have shown that autochthonous strongyloidiasis is rare and restricted to one specific area [4–6]. Nevertheless, Spain seems to be considered an endemic country for strongyloidiasis, as shown in two recent reviews on the global epidemiology of this disease that were both published within one year in *PLOS Neglected Tropical Diseases* [2, 7]. Schär et al. carried out a Bayesian meta-analysis in order to obtain an estimated prevalence rate for each country with available information. They also compared risk factors among different groups at risk [2]. Puthiyakunnon et al. reviewed cases reported worldwide in an attempt to delineate a global prevalence and also provided an updated discussion on diagnostic methods and management [7].

Schär et al. found five articles describing the prevalence of *S. stercoralis* in Spain since 1989; within these articles, three studies focused on immigrants and refugees, and the other two studies were actually performed in recently arrived populations and therefore might reflect the rates from their countries of origin. Nevertheless, in an epidemiological and preventive perspective, these data are important for the country where the population is currently residing, even if they do not reflect local transmission of the infection. The other two studies were performed in a Spanish population and carried out by Roman-Sanchez et al. in a hospital-based study published in 2001 and a community-based study published in 2003 [8, 9]. When adjusted for the sensitivity of the diagnostic tool used (Koga agar plate for larval culture), an estimated model-based prevalence of 1.9% and 14.8%, respectively, was obtained, and it revealed a prevalence of $\leq 10\%$ for hospital-based studies and 11%–20% for community-based ones. It is


 OPEN ACCESS

Citation: Martinez-Perez A, Lopez-Velez R (2015) Is Strongyloidiasis Endemic in Spain?. *PLoS Negl Trop Dis* 9(2): e0003482. doi:10.1371/journal.pntd.0003482

Editor: Aysegül Taylan Ozkan, Hitit University, TURKEY

Published: February 5, 2015

Copyright: © 2015 Martinez-Perez, Lopez-Velez. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

noteworthy that the authors specify the location and population type for the community-based study but fail to do so for the hospital-based one [2].

On the one hand, Puthiyakunnon et al. state the following: “Globally, prevalence rates of strongyloidiasis are as high as 50% in certain areas where moist soil and improper disposal of human waste coexist, especially in West Africa, the Caribbean, Southeast Asia, tropical regions of Brazil, Cambodia and temperate regions of Spain.” Although this statement stands for global prevalence rates and not for the individual countries listed in the second part of it, we would like to highlight that such a high prevalence has never been described anywhere in Spain so far. On the other hand, based on references 123 and 124 in their Table 1, the authors have assigned a 10%–20% prevalence rate of *S. stercoralis* infection for Spain in their Fig. 1. The legend in this figure indicates it was constructed considering “the highest percentage prevalence of reported case studies and screening among populations” [7]. Our viewpoint is that this can lead to misinterpretation of real figures.

We want to stress that both reviews have based their estimates of *S. stercoralis* prevalence in Spain by focusing on the same two studies [8, 9]. These two studies were published by the same researchers within two years and were conducted in the same geographical area of Spain, known to be endemic for *S. stercoralis*. This used to be a rice-field agricultural region, the region of La Safor; it is located in the province of Valencia within the Valencian autonomous community and contains up to 31 municipalities, Gandía and Oliva being the most populated ones with around 80,000 and 28,000 inhabitants each (Fig. 1).

The first article from Roman-Sanchez et al. [8] reveals a prevalence of 0.9% considering all cases of *S. stercoralis* infection among all patients admitted to a reference hospital in Gandía (capital of the region of La Safor). Most of the infected patients were elderly male farmers who admitted to having worked barefoot in rice fields.

The second article by Roman-Sanchez et al. [9] provides specific infection rates of *S. stercoralis* among farmers in La Safor, who were specifically targeted for screening because this collective had been previously identified as a risk group. Therefore, a prevalence rate of 12.4% was



Fig 1. Location of La Safor within Spain.

doi:10.1371/journal.pntd.0003482.g001

found. Although this is a community-based study, it was not performed in a general population.

With the aim to assess the geographical distribution and characteristics of *S. stercoralis* infection in this region, a more recent study has been published. A prevalence rate of 0.9% was found in only one municipality (Oliva), and the figures were even lower in other studied municipalities. Most patients were elderly males who had worked in rice fields. As barely no cases among youngsters were found and agricultural practices have changed, the authors concluded that there are no data to support current infestation [6].

Other studies on *S. stercoralis* infection have been published outside of the La Safor region, mainly in big cities (such as Barcelona and Madrid) receiving internal migration. One prospective observational study performed in Catalonia described only two autochthonous cases of *S. stercoralis* infection during the last decade. However, it is not clear whether the diagnosis was only made by serology or by direct parasitological methods [10]. Furthermore, another prospective observational study conducted in Barcelona and published early this year was unable to find a sole autochthonous case [11]. In another study conducted in patients with chronic eosinophilia in Madrid, one possible autochthonous case of *S. stercoralis* infection was found by means of a positive serology [12]. Diagnosis of strongyloidiasis based on serology alone is not very accurate, for it can cross react with other helminth infections (such as *Toxocara* spp.), giving false positive results. Other articles describing autochthonous strongyloidiasis in Spain are case reports, published because of their exceptional nature [4, 5].

In conclusion, the reviews providing data on autochthonous cases of *S. stercoralis* infection in Spain have extracted their evidence from studies performed in a very particular area and highlighted data from a single study among a selected population, which may lead to overestimation of the figures. Spain should be considered to be a nonendemic country for strongyloidiasis because autochthonous cases are anecdotic or restricted to a focal area among elderly male farmers who had worked in rice fields in the past.

References

- Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, et al. (2006) Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 367: 1521–1532. PMID: [16679166](#)
- Schar F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, et al. (2013) *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2288. doi: [10.1371/journal.pntd.0002288](#) PMID: [23875033](#)
- Glinz D, Silue KD, Knopp S, Lohourignon LK, Yao KP, et al. (2010) Comparing diagnostic accuracy of Kato-Katz, Koga agar plate, ether-concentration, and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e754. doi: [10.1371/journal.pntd.0000754](#) PMID: [20651931](#)
- Mayayo E, Gomez-Aracil V, Azua-Blanco J, Azua-Romeo J, Capilla J, et al. (2005) *Strongyloides stercoralis* infection mimicking a malignant tumour in a non-immunocompromised patient. Diagnosis by bronchoalveolar cytology. *J Clin Pathol* 58: 420–422. PMID: [15790710](#)
- Martinez-Vazquez C, Gonzalez Mediero G, Nunez M, Perez S, Garcia-Fernandez JM, et al. (2003) [*Strongyloides stercoralis* in the south of Galicia]. *An Med Interna* 20: 477–479. PMID: [14755904](#)
- Alcaraz CO, Adell RI, Sánchez PS, Blasco MJV, Sánchez OA, et al. (2004) Characteristics and geographical profile of strongyloidiasis in healthcare area 11 of the Valencian community (Spain). *Journal of Infection* 49: 152–158. PMID: [15236923](#)
- Puthiyakunnon S, Bodd S, Li Y, Zhou X, Wang C, et al. (2014) Strongyloidiasis—An Insight into Its Global Prevalence and Management. *PLoS neglected tropical diseases* 8: e3018. doi: [10.1371/journal.pntd.0003018](#) PMID: [25121962](#)
- Sánchez PR, Guzman AP, Guillen SM, Adell RI, Estruch AM, et al. (2001) Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM* 94: 357–363. PMID: [11435631](#)
- Román-Sánchez P, Pastor-Guzmán A, Moreno-Guillén S, Igual-Adell R, Er-Generoso Ss, et al. (2003) 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* 69: 336–340. PMID: [14628954](#)
10. Valerio L, Roure S, Fernández-Rivas G, Basile L, Martínez-Cuevas O, et al. (2013) *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 107: 465–470. doi: [10.1093/trstmh/trt053](#) PMID: [23783760](#)
 11. Salvador F, Sulleiro E, Sanchez-Montalva A, Saugar JM, Rodriguez E, et al. (2014) Usefulness of *Strongyloides stercoralis* serology in the management of patients with eosinophilia. *Am J Trop Med Hyg* 90: 830–834. doi: [10.4269/ajtmh.13-0678](#) PMID: [24615124](#)
 12. Fernandez Rodriguez C, Enriquez-Matas A, Sanchez Millan ML, Mielgo Ballesteros R, Jukic Beteta KD, et al. (2012) *Strongyloides stercoralis* infection: a series of cases diagnosed in an allergy department in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 22: 455–457. PMID: [23101199](#)

Anexo 2: Aprobación Comité ético estudios 1 y 2.



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
celo@vhir.org

ID-RTF065

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 239 el pasado 29/01/2016 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)03/2016 , con fecha 01/01/2016, titulado "*Distribución de la estrogiloidiasis diseminada/síndrome de hiperinfestación por S. stercoralis en la Península Ibérica*" que tiene como investigador principal al Dr. Fernando M. Salvador Velez del Servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro Centro.

Versión de documentos: Versión 1.0, fecha 21/12/15

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico



Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Anexo 3: Comité ético estudio 3 Pathogens

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NEUS RIBA GARCIA, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo		V2_23/04/2014
Hoja Información de Paciente		V2_23/04/2014

TÍTULO: Hacia la implementación del cribado sistemático de la estrongiloidiasis en personas en riesgo: Mejoras en el diagnóstico y evaluación de estrategias de prevención.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: JOSE MUÑOZ GUTIERREZ

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

y hace constar que

1º En la reunión celebrada el día 24/04/2014, acta 16/2014 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

CIF - G-08431173

2º El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3º Listado de miembros:

Presidente:

- FRANCISCO JAVIER CARNE CLADELLAS (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vicepresidente:

- BEGOÑA GOMEZ PEREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

Secretario:

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vocales:

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- MIRIAM MENDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MONTSERRAT NUÑEZ JUÁREZ (Enfermera, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico, Farmacología Clínica, USEM, UASP, HCB)
- JOSE MIGUEL SOTOCA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Les Corts)
- ANTONI TRILLA GARCIA (Médico Epidemiólogo, HCB - Director UAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- MARTA AYMERICH GREGORIO (Médico Hematólogo, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Barcelona, a 30 de abril de 2014



Reg. HCB/2014/0321

Mod_03 (V2 de 11/10/2013)

EPA

Anexo 4: Formulario solicitud CMBD



REGISTRO DE ALTAS DE HOSPITALIZACIÓN Y ATENCIÓN AMBULATORIA ESPECIALIZADA
SOLICITUD DE EXTRACCIÓN DE DATOS DEL CMBD – COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Este documento consta de dos partes:

- A) Solicitud de extracción.
- B) Compromiso de confidencialidad.

El documento completo deberá ser firmado y remitido al Área de Información y Estadísticas Asistenciales del Instituto de Información Sanitaria por cualquiera de los medios siguientes:

- Por correo electrónico: icmbd@msssi.es

- Por Fax: 915 96 41 11

- Por correo postal:

Instituto de Información Sanitaria
Área de Información y Estadísticas Asistenciales
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Paseo del Prado 18-20
28071 Madrid. España

Todas las páginas han de llevar la fecha y la firma del peticionario.

Tras la recepción del documento se remitirá un correo electrónico de confirmación. En el caso de que la información sea incompleta o insuficiente, se solicitará al peticionario que la complete, quedando el procedimiento interrumpido hasta que las deficiencias sean subsanadas.

En la solicitud deberá consignar el periodo solicitado, las variables y criterios de búsqueda.

En ningún caso se podrán efectuar cesiones que supongan la exportación de la totalidad de la base de datos ni exportaciones parciales que permitan la generación de la misma mediante agregación ni identificación de personas físicas o unidades informantes.

En aplicación del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que sus datos personales serán incorporados y tratados en el fichero automatizado registro de solicitudes de información, con fines exclusivamente de seguimiento, gestión y divulgación de las actividades, productos y servicios del Sistema de Información del Sistema Nacional de Salud. En cualquier caso, podrá ejercer su derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación de sus datos, en los términos descritos en la citada Ley, a través de los mismos circuitos establecidos para las solicitudes.



A .1. 1) IDENTIFICACIÓN DEL PETICIONARIO

Apellidos, Nombre	Belhassen Garcia Moncef		NIF: 70864634R
Institución/Organización	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Centro de Investigación Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca		
Lugar de trabajo	SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. CONSULTA ENFERMEDADES TROPICALES.		
Cargo que ocupa	Facultativo. Investigador del CIETUS		
Dirección profesional de contacto	Servicio de Medicina Interna. Sección Infecciosas. Paseo San	CP: 37007	Localidad: Salamanca
Teléfono de contacto	923291306	Otro teléfono: 647449761	
Correo electrónico de contacto	mbelhassen@hotmail.com		

A .1. 2) IDENTIFICACIÓN DE COLABORADORES

Apellidos, Nombre	Martinez Perez, Angela Lucia		NIF: 47053648-H
Institución/Organización	Consorti Atenció Primària Eixample		
Lugar de trabajo	CAP Casanova		
Cargo que ocupa	Facultativo Especialista Atención Primaria		
Dirección profesional de contacto	Roselló 161. 1	CP: 08036	Localidad: Barcelona
Teléfono de contacto	+34 93 227 28 44	Otro teléfono: +34 615 680 230	
Correo electrónico de contacto	angelam@clinic.ub.es		

Apellidos, Nombre	Salvador Vélez, Fernando		NIF: 46242836W
Institución/Organización	Hospital Universitario Vall d'Hebron		
Lugar de trabajo	Servicio de Enfermedades Infecciosas		
Cargo que ocupa	Médico adjunto		
Dirección profesional de contacto	Passeig Vall d'Hebron 119-129	CP: 08035	Localidad: Barcelona
Teléfono de contacto	93 274 60 80	Otro teléfono: 650 515 101	
Correo electrónico de contacto	fmsalvad@vhebron.net		

FECHA: 11.12.2015

FIRMA:

M. BELHASSEN

Fernando Salvador



A. 2) DATOS CMBD SOLICITADOS

Por favor especifique la extracción de datos del CMBD solicitados (periodo, variables, criterios de búsqueda).

De manera resumida indique la finalidad, objetivos, elaboración y análisis a los que serán sometidos y cómo y cuándo se divulgarán los resultados obtenidos.

A.2.1. Datos CMBD Solicitados. Como anexo a este formulario se encuentra la relación de variables disponibles

PERIODO:1998-2015.
CODIGO CIE-9 127.2: Estrongiloidiasis diseminada. 127.8: Infestación por helmintos intestinales clasificados bajo varias categorías.
AÑO DE ALTA.
HOSPITAL.
GRUPO HOSPITAL.
NUMERO DE HISTORIA.
COMUNIDAD AUTONOMA.
TIPO DE HOSPITAL.
FECHA DE NACIMIENTO.
SEXO.
CODIGO POSTAL.
SERVICIO RESPONSABLE AL ALTA.
DIAGNOSTICO PRINCIPAL
DIAGNOSTICOS SECUNDARIOS (14).
PROCEDIMIENTOS.
TIPO DE INGRESO.
TIPO DE ALTA.
REINGRESO.
FECHA DE INGRESO.
FECHA DE ALTA.

A.2. 2. Finalidad y objetivos: (no más de 100 palabras)

La estrongiloidosis es una infección causada por *Strongyloides stercoralis*, un nematodo intestinal con distribución mundial, con especial prevalencia en países tropicales y subtropicales. En España fué considerado endémico en la costa mediterránea. Este parásito presenta un ciclo biológico peculiar y único capaz de producir enfermedad crónica durante décadas. Cuando se deteriora el estado inmunológico de un paciente el *S. stercoralis* puede producir un síndrome de hiperinfección masiva que acarrea la muerte de un enfermo (sin tratamiento la mortalidad alcanza casi el 100%). Con el progresivo envejecimiento del colectivo inmigrante es muy probable que cada vez haya más pacientes con riesgo de estrongiloidosis y riesgo de hiperinfección. Sin embargo, a día de hoy no hay estudios en España que hayan analizado la situación epidemiológica del síndrome de hiperinfección.

Objetivo: Evaluar la situación epidemiológica actual de la estrongiloidosis diseminada en España y analizar su evolución entre 1998-2015.

A.2. 3. Elaboración y análisis

Estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de CIE-9: 127.2 y 127.8 entre 1998 y 2015. Los datos se obtienen del CMBD proporcionados por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad. Se calculan tasas de incidencia anual y de período. Los resultados cuantitativos se expresan en forma de media y desviación estándar. Los resultados cualitativos se expresan en forma de porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se aplicaran en el análisis bivariante los tests paramétricos o no paramétricos oportunos. Así, la fuerza de la asociación entre las variables cualitativas se midió con el estadístico de contraste χ^2 de Pearson y la estimación de la odds ratio. Para comparar medias de las variables cuantitativas se aplicó una T de Student. Además se empleara un modelo de regresión logística para los análisis multivariantes. El grado de significación estadística es de $p < 0,05$.

A.2. 4. Difusión de resultados

Redacción de los resultados en publicaciones científicas; difusión del estudio en jornadas, seminarios y congresos de nuestra área de conocimiento.

FECHA:

11/12/2015

FIRMA:

B) COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

En relación con la solicitud de extracción de datos del CMBD efectuada al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la finalidad, objetivos y alcance especificados en la misma, me comprometo:

- 1.- A tratar toda la información bajo estrictas condiciones de confidencialidad.
- 2.- A no utilizar, y a no autorizar a cualquier persona física o jurídica para que use los datos cedidos que no sea exclusivamente para los fines del trabajo tal como se están reflejados en la solicitud. Este compromiso será extensible a aquellos colaboradores designados por el peticionario, siendo responsabilidad de éste, el cumplimiento del mismo por aquellos.
- 3.- A destruir el fichero o datos facilitados y todas las copias realizadas del mismo una vez transcurrido el plazo de tiempo para el que se precisan los datos.
- 4.- A publicar, en su caso, los resultados del estudio o trabajo para el que se piden los datos de forma que se garanticen la protección de datos de carácter personal y que en ningún caso se puede identificar de manera directa o indirecta a las unidades estadísticas individuales. El grado de desagregación de la información en cualquier producto de difusión que se obtenga a partir de los datos cedidos no debe permitir la identificación de unidades informantes concretas (Hospitales, Centros de Salud, personas o lo que proceda en cada caso).
- 5.- A enviar copia al Instituto de Información Sanitaria de todos los informes de difusión pública que se produzcan a partir de los datos suministrados.
- 6.- A que en los productos de difusión obtenidos se haga referencia al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad como fuente del dato primario así como a que el grado de exactitud o fiabilidad de la información derivada por la elaboración propia de los autores es de la exclusiva responsabilidad de éstos.
- 7.- En cualquier caso, el tratamiento y difusión de la información atenderá a lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y en la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como la Ley 12/1987 de Función Estadística Pública.

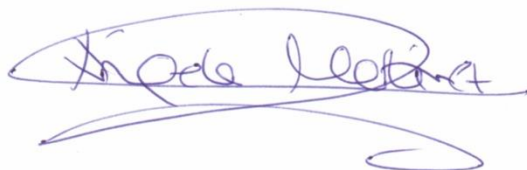
FECHA:

11-12-15

FIRMA:


M. BELTRÁN


Fernando Salvador



Anexo 5: Cuestionario recogida datos estudio 3

CUESTIONARIO PREVALENCIA ESTRONGILOIDIASIS PRIMERA VISITA	
Inclusión del paciente (1=Localizado y consentimiento firmado; 2=Localizado y consentimiento NO firmado; 3=No localizado)	
	_
SI INCLUSIÓN DEL PACIENTE=2 o 3, NO RELLENAR EL CUESTIONARIO	
Datos demográficos	
1	Código participante STR _ - _ _ _ _
2	Fecha de la visita (dd/mm/yy) _ _ / _ _ / _ _
3	Número Historia Clínica _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
4	Fecha de nacimiento (dd/mm/yy) _ _ / _ _ / _ _
5	Sexo (1=Hombre, 2=Mujer) _
6	Tipo paciente (1= Expatriado (>1 año), 2=Inmigrante,3= Autóctono, 4=Desconocido) _
7	País de origen _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
8	Si extranjero, año de llegada a España (Marcar 9999 si no extranjero) _ _ _ _ _
9	País de adquisición <i>Strongyloides</i> (1=Desconocido (varias posibilidades), 2=Conocido) _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
10	Embarazo (1=Primer trimestre, 2=Segundo trimestre, 3=Tercer trimestre, 4=No, 5=No aplicable) _
Antecedentes Patológicos	
11	Paciente inmunosuprimido (1= Si, 2=No, 3=Desconocido) _
12	Motivo de inmunosupresión 1 (1= Ninguno, 2=Trasplante, 3= Neoplasia, 4=Enfermedad autoinmune, 5=VIH, 6=Tratamiento crónico con corticoides por otra causa 7=Otros) _
13	Motivo de inmunosupresión 2 (1= Ninguno, 2=Trasplante, 3= Neoplasia, 4=Enfermedad autoinmune, 5=VIH, 6=Tratamiento crónico con corticoides por otra causa 7=Otros) _
14	Motivo de inmunosupresión 3 (1= Ninguno, 2=Trasplante, 3= Neoplasia, 4=Enfermedad autoinmune, 5=VIH, 6=Tratamiento crónico con corticoides por otra causa 7=Otros) _
15	Antecedente de tratamiento con corticoides (1=Nunca ha tomado, 2=en los últimos 3 meses, 3=entre 3-6 meses, 4= entre 6-12 meses, 5=hace más de un año) _
16	Trasplante (1= No trasplante, 2= Renal, 3=Hígado, 4=Corazón, 5=Pulmón, 6= Páncreas 7= Hematológico, 8=Otros) _
17	Neoplasia (1= No Neoplasia, 2=Mama, 3= Próstata, 4= Colorectal, 5= Pulmón, 6=Ginecológico, 7=Hematológico, 8=Otros) _
18	Enfermedad autoinmune (1=No enf. autoinmune, 2=Órgano-específica, 3=Sistémica) _
19	Tratamiento quimioterapia: 0= Nunca ha recibido, 1=Recibido en los últimos 3 meses, 2=Entre 3-6 meses, 3= entre 6-12 meses, 4= hace más de 1 año. _
20	Infección por VIH (1=No VIH, 2=>500 CD4, 3= 200-500 CD4, 4=<200 CD4) _
21	Última carga viral VIH _____ (Marcar 9 si VIH negativo)
22	Toma antiretrovirales (1=No, 2=Si) _
23	Otra causa de inmunosupresión (1=No, 2= Si) _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
24	Fármacos inmunosupresores que toma actualmente o en los últimos 3 meses (1=No toma, 2=Si toma) _

1

25	Inmunosupresor 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Dosis /día _____	Fecha Inicio _____
26	Inmunosupresor 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Dosis /día _____	Fecha Inicio _____
27	Inmunosupresor 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Dosis /día _____	Fecha Inicio _____
28	Inmunosupresor 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Dosis /día _____	Fecha Inicio _____
Manifestaciones clínicas y analíticas (EN EL ÚLTIMO AÑO)			
29	Urticaria/Prurito (1=No, 2=Si)		__
30	Larva currens (1=No, 2=Si)		__
31	Epigastralgia (1=No, 2=Si)		__
32	Dolor abdominal difuso (1=No, 2=Si)		__
33	Criterios de síndrome de hiperinfección/enfermedad diseminada* (1=No, 2=Si)		__
34	Cifra máxima eosinófilos (en valor absoluto)		__ _ __ _ __ _
35	Cifra leucocitos totales (de la misma analítica)		__ _ __ _ __ _ _
36	IgE total (U/L)		__ _ __ _ __ _
Strongyloides			
37	Primer examen fresco (1=Negativo, 2=Positivo, 3=No realizado)		__
38	Segundo examen fresco (1=Negativo, 2=Positivo, 3=No realizado)		__
39	Tercer examen fresco (1=Negativo, 2=Positivo, 3=No realizado)		__
40	Cultivo <i>Strongyloides</i> (1= Negativo, 2=Positivo, 3=No realizado)		__
41	Serología <i>Strongyloides</i> realizada (1= No, 2=Si)		__
42	Índice serología		__ _ __ _ _ _ _
43	Serología HTLV-1 (1= Negativo, 2=Positivo, 3=No realizado)		__
Otros parásitos			
44	Otros parásitos heces (1=Negativo,2=Oxiuros, 3= <i>Trichuris</i> , 4= <i>Ascaris</i> , 5=Uncinarias, 6= <i>Taenia</i> , 7= <i>Schistosoma</i> , 8=Otros 9=No patógeno, 10=no realizado)		__
45	Otras Serologías con resultado positivo: 1=Esquistosoma , 2=Fasciola, 3=Trichinella, 4=Toxocara, 5=Otros, 6=Desconocido, 7= No realizado)		__
46	Filariasis en sangre (1= Si , 2=No, 3=Desconocido, 4= No realizado)		__
Tratamiento			
47	Tratamiento administrado (1=Ninguno, 2=Ivermectina 200µg /Kg 2 días, 3=Albendazol, 4=ambos, 5=otros, 6=desconocido, 7=Ivermectina otra dosis)		__
48	Observaciones		

* Síndrome de hiperinfección: Manifestaciones gastrointestinales y respiratorias moderadas/severas asociada a una alta carga de larvas en heces y esputo

* Enfermedad diseminada: Síndrome de hiperinfección asociado a sepsis y/o meningitis polimicrobiana.

