

# Documento de revisión de estrongiloidiosis GEPI-SEIMC

- Coordinador: Azucena Rodríguez Guardado. Área de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Grupo de Microbiología Traslacional. Instituto de Investigación del Principado de Asturias

Autores:

- Moncef Belhassen-García. Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca.
- Gema Fernández Rivas. Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte (LCMN), Hospital Universitario German Trias i Pujol. Departamento de Genética y Microbiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona.
- Paloma Merino Amador. Servicio de Microbiología Clínica, Unidad de Medicina Tropical Hospital clínico San Carlos. Profesora asociada de la Facultad de Medicina de La UCM, Madrid.
- Azucena Rodríguez Guardado. Área de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Grupo de Microbiología Traslacional. Instituto de Investigación del Principado de Asturias
- Fernando Salvador, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona.

## **Abreviaturas.**

HTLV-1: virus linfotrópico humano de células T tipo 1

*S. stercoralis*: *Strongyloides stercoralis*

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

LAMP (loop-mediated isothermal amplification)

Enzimoimmunoensayo (EIA)

## Estrongiloidosis: *Strongyloides stercoralis*

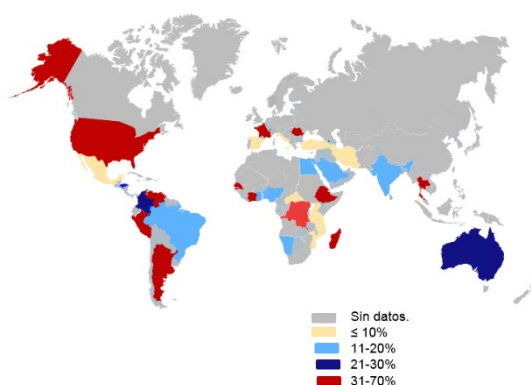
La estrongiloidosis es una enfermedad parasitaria producida por un helminto del *phylum Nematoda* (gusano cilíndricos, no segmentados y extremos afilados) del orden *Rhabditida* del género *Strongyloides*. En esta revisión nos centraremos en *Strongyloides stercoralis*. Se clasifica dentro de las geohelminCIAS, al ser un nematelminto transmitido por el suelo.

### Epidemiología.

Se trata de un parásito de distribución cosmopolita. Se estima que entre 30 y 100 millones de personas en todo el mundo están infectadas, especialmente en África subsahariana, Sudamérica y Sudeste Asiático. En estudios previos realizados en España *S. stercoralis* fue diagnosticado en casi el 1% de los viajeros, el 6% de los inmigrantes y el 9,7% de los “visiting friends and relatives” [2]. En España ha sido descrita especialmente en zonas de Valencia (Lafor).

**Figura 1.** Mapa de distribución de la prevalencia de *S. stercoralis* a nivel mundial.

(Modificado de Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, et al. (2013) *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 7(7): e2288).



**Figura 2.** Mapa de distribución de *S. stercoralis* en España.

(Modificado de Barroso M, Salvador F, Sanchez-Montalvá A, Bosch-Nicolau P, Molina I. *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain.



## Ciclo biológico

El ciclo biológico de *S. stercoralis* es especialmente complejo por su capacidad de autoreplicación en el huésped lo que hace que pueda persistir durante años (Figura1)<sup>3</sup>.

Existen dos tipos de ciclos, el que se desarrolla en la vida libre y el que se da dentro del hospedador<sup>4</sup>.

En el medio libre los gusanos adultos son capaces de desarrollar una reproducción sexual y mantenerse así de manera indefinida. Las hembras fecundadas depositan los huevos en el suelo. Si las condiciones externas del medio no son adecuadas las larvas son capaces de pasar a un estadio de larva hembra filariforme (L3) que resulta infectiva para el ser humano. El momento del contagio se suele producir normalmente cuando se entra en contacto con aguas residuales infectadas. Las larvas atraviesan el capilar y llegan al alveolo desde donde alcanzan bronquios, tráquea y faringe. Desde la faringe las larvas son deglutidas y alcanzan el tubo digestivo. donde se convierten en hembras maduras que se multiplican por partenogénesis. Desde esta situación el ciclo se puede repetir indefinidamente en cada hospedador. Las larvas desarrolladas son L1 pasan a L3 en la luz intestinal salen por las heces y pueden ir al medio exterior o volverse a introducir en la mucosa intestinal atravesando la piel perianal y atravesar los vasos intestinales (autoinfección exógena) o directamente transformarse en L3 en la mucosa intestinal y llegar a través de los vasos al plexo mesentérico (autoinfección endógena) (Figura 3).

**Figura 3. Ciclo biológico de *S. stercoralis***

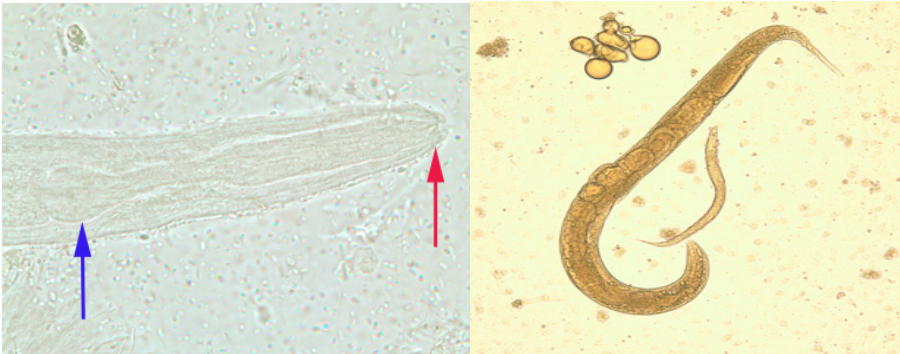


En la figura 3 se observan diferentes formas de *S.stercoralis*

**Figura 3:** Imágenes de distintas formas de *S.stercoralis* (Imagen obtenida de <https://www.cdc.gov/dpdx/strongyloidi-asis/index.html>)

**A:** Larva rabdiforme donde se observa en la flecha roja el canal bucal y en la azul el esófago

**B:** Gusano adulto femenino de vida libre donde se observan huevos en su interior. Al lado se observa una larva rabdiforme



### Cribado.

Dada la elevada prevalencia de *Strongyloides stercoralis* en población inmigrante y la presencia en la mayoría de los casos de síntomas inespecíficos o incluso ausentes la mayoría de los expertos y de los organismos internacionales coinciden en la necesidad de cribar y tratar a la población inmigrante. Las guías clínicas canadienses para inmigrantes y refugiados consideran la posibilidad de realizar pruebas de detección de estrongiloidiasis en personas inmigrantes procedentes de áreas endémicas con (i) signos y / o síntomas compatibles con infección y / o (ii) eosinofilia. Sin embargo, existe poca correlación entre la positividad de la serología y la presencia de eosinofilia en la sangre, tal vez debido a la eosinofilia, que generalmente ocurre en respuesta a la invasión del tejido por un parásito, por lo que ocurre de manera intermitente y puede pasarse por alto si se examina un solo hemograma. Este hecho sugiere que el recuento de eosinófilos en la sangre periférica no es lo suficientemente sensible como para usarse como una prueba de detección inicial única, como lo han respaldado varios estudios. Por estas razones otros autores recomiendan, en el caso de pacientes inmunocompetentes, que el cribado se realice de forma universal en todos aquellos inmigrantes con alto riesgo de exposición a *S. stercoralis*. Recientemente el ECDC ha avalado esta aproximación al paciente. La mayor parte de los autores recomiendan la serología como método de elección para el cribado debido a su mayor sensibilidad en comparación con los exámenes de heces. Respecto a los pacientes inmunodeprimidos deberían de ser incluidos dentro de los cribados generales, aunque existen algunas recomendaciones específicas. En el caso del paciente VIH el GESIDA recomienda el cribado de aquellos procedentes de zonas de alta endemicidad especialmente si presentan eosinofilia al igual que sucede en el caso de los pacientes sometidos a tratamientos biológicos. Respecto a los donantes para trasplante la Organización Nacional de

Trasplante recomienda el cribado de donantes bien procedentes de zonas endémicas bien residentes en ellas por tiempo prolongado. La infección por *S. stercoralis* debe ser descartada en todo paciente que presente eosinofilia inexplicable, infección por HTLV-1, o vaya a recibir tratamiento esteroideo.

#### Cribado general

- ECDC: Ofrecer diagnóstico y tratamiento en los casos positivos a los inmigrantes provenientes de áreas y países de alta endemicidad .
- Descartar siempre en pacientes con infección por HTLV-1, eosinofilia inexplicable o que vayan a recibir tto esteroideo.

#### Paciente VIH

- GESIDA: En personas procedentes de áreas con alta prevalencia de infestación, sobre todo si se sospecha la misma (p.e. eosinofilia en la estrogiloidosis). En las personas inmigrantes se debe considerar la realización de serologías según las recomendaciones de evaluación y vacunación de enfermedades prevenibles indicadas para esta población.

#### Donante en caso de trasplante

- ONT: Serología y estudio de heces en donantes con estancia en zonas tropicales y subtropicales incluso de años anteriores (AII).
- Si se aceptan órganos de un donante seropositivo para Strongyloides se debe plantear tratamiento con ivermectina del receptor y monitorización en el período posttrasplante

#### Pacientes en tto con fármacos biológicos

- SEMTSI, SIR SIMET: Considerar strongiloidosis en pacientes inmigrantes de zonas endémicas y autóctonos con eosinofilia. Realizar serología previo al tto y parásitos en heces si está disponible III-D
- ESMCID: Evidencia clínica sugiere aumento moderado de riesgo de infección por geohelminthos en el caso del omalizumab. Cribado de rutina para inmigrantes procedentes de área endémica y residentes de zonas no endémicas por tiempo prolongado mediante parásitos en heces y serología de Strongyloides

## Clínica

La estrongiloidosis en España afecta principalmente a adultos, aunque están descritos casos aislados en edad pediátrica(1). El espectro clínico de esta nematodosis es amplio y está influido fundamentalmente por dos factores: i) el momento de la infección (aguda o crónica) y ii) el grado de inmunodepresión

Respecto al **momento de la infección**, la estrongiloidosis *aguda* se produce durante la fase de penetración de la larva en el hospedador. Habitualmente esta fase es. Lo más destacado es una reacción cutánea local en el lugar de entrada, presentando una escasa sintomatología respiratoria y/o digestiva.

La estrongiloidosis *crónica* se debe al establecimiento de la parasitosis en el hospedador. Aproximadamente un tercio de los pacientes pueden estar asintomáticos durante décadas. En general los hallazgos clínicos son inespecíficos. Los pacientes suelen presentar una o varias entre las siguientes manifestaciones clínicas: síntomas digestivos, lesiones cutáneas, clínica respiratoria y eosinofilia.

La proporción de enfermos con clínica digestiva es muy variable y alcanza hasta el 75%. La principal **manifestación digestiva** es el dolor abdominal, y en menor medida, sensación de plenitud, meteorismo, diarrea leve e intermitente y prurito anal. Otras expresiones más graves son

alteraciones del retraso ponderal, esteatorrea, hipoproteinemia, y anorexia, etc. probablemente relacionadas con la carga parasitaria y la situación nutricional e inmunitaria del paciente.

Las **manifestaciones cutáneas** se describen entre un 2 y un 92% de los pacientes. La *larva currens* es la más característica. Se trata de una lesión cutánea migratoria urticariforme y serpiginosa, de varios centímetros, que se mueve a la velocidad de 5-10 cm por hora y suele desaparecer en uno o dos días, sin presentar descamación ni hiperpigmentación. La localización más frecuente se sitúa en las nalgas, ingles, abdomen y tronco. Estas lesiones suelen recurrir en semanas, meses e incluso años. Otra manifestación cutánea es el exantema urticariforme inespecífico.

La **clínica respiratoria** se observa en casi el 20% de casos y se debe al paso de las larvas a nivel pulmonar, siendo el síndrome de Loeffler el más característico. Otras manifestaciones descritas a nivel respiratorio son tos, disnea y sibilancias.

Dentro de las alteraciones analíticas destaca la presencia de eosinofilia, que suele asociarse con clínica pulmonar y suele estar ausente en pacientes inmunodeprimidos.



Figura 2. Larva currens e infección diseminada

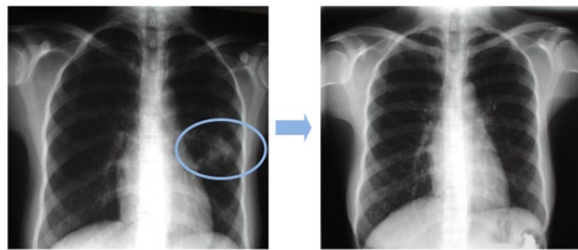


Figura 5. Síndrome de Loeffler

Los **cuadros graves** por estrogiloidosis se observan en los **pacientes inmunodeprimidos**. Se pueden clasificar en: i) síndrome de hiperinfección, ii) forma diseminada y iii) estrogiloidosis complicada (2).

Los principales factores asociados a estos cuadros graves son las neoplasias hematológicas, los receptores de trasplantes hematopoyéticos y los tratamientos inmunosupresores (principalmente glucocorticoides). Otros factores asociados menos importantes son tumores sólidos, diabetes mellitus, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, infección por HTLV-1, hipogammaglobulinemia y malnutrición, entre otros. En cuanto a la infección por el VIH es poco frecuente y su implicación no está del todo demostrada; además en muchas ocasiones está ligada a otros factores de riesgo

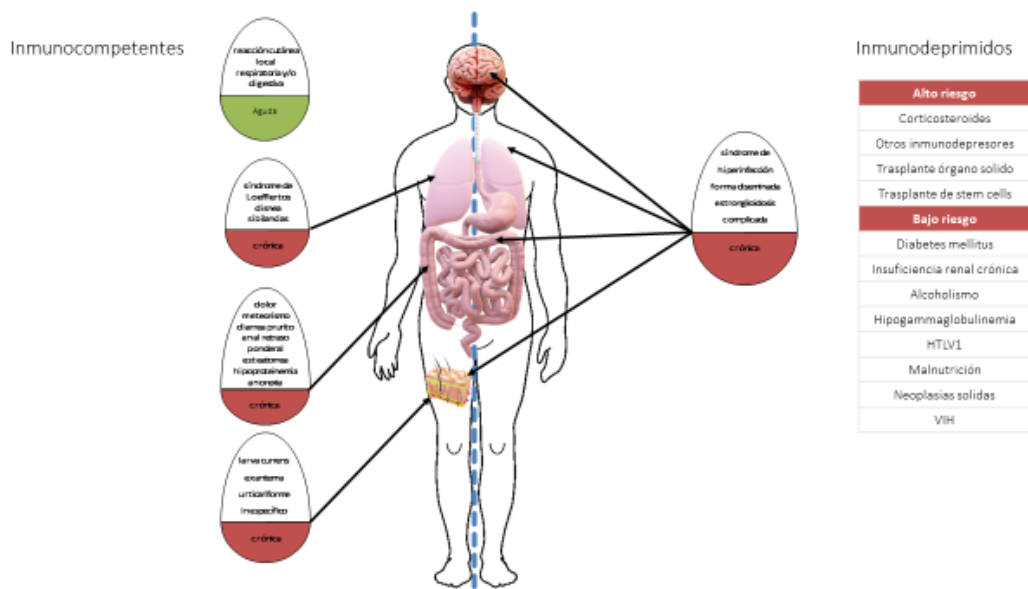


Figura 1. Principales manifestaciones clínicas

El mecanismo que produce el *síndrome de hiperinfeción* no está suficientemente explicado. Las larvas están confinadas en las localizaciones habituales de la infección por *S. stercoralis* como son intestino, pulmón y piel, aunque provocan síntomas de mayor gravedad. En el tracto digestivo las principales manifestaciones son dolor cólico, diarrea acuosa grave, vómitos y hemorragia intestinal. La enteropatía puede producir hipoalbuminemia y alteraciones electrolíticas. En el examen directo de las heces las larvas son abundantes y la presencia de sangre no es infrecuente. El examen radiológico puede mostrar distensión con niveles hidroaéreos en el intestino delgado. Las manifestaciones respiratorias pueden ser las mismas que las de la estrongiloidosis crónica, pero, además, puede aparecer dolor pleurítico, hemoptisis, disnea grave, neumonía y distrés respiratorio. Los hallazgos radiológicos no son específicos, siendo frecuente encontrar infiltrados intersticiales bilaterales. Como ocurre a nivel digestivo en el estudio de muestras respiratorias puede hallarse abundantes larvas. Las alteraciones cutáneas se pueden complicar con lesiones purpúricas, vasculitis y otras lesiones propias de la sepsis.

La *estrongiloidosis diseminada* se suele producir en un contexto de hiperinfeción, aunque ésta no es imprescindible. Es característico de que las larvas además de infectar los órganos habituales se diseminan a distintos sitios, como el sistema nervioso central, el hígado, el sistema linfático, el tracto urinario y otros. En muchos casos, la diseminación no se demuestra fácilmente y sólo se confirma en las muestras de anatomía patológica. Tanto la hiperinfeción como las formas diseminadas pueden dar lugar a cuadros fulminantes. El tratamiento temprano y activo puede mejorar la evolución de los pacientes, pero la tasa de mortalidad aún alcanza el 71%. Si no se trata, la tasa de mortalidad de la enfermedad diseminada se aproxima al 100%.

Entre el 1,5 y el 2,5% de los pacientes pueden desarrollar una *estrongiloidosis complicada* debido a la sobreinfección por bacterias intestinales. La facilidad del paso a las bacterias puede dar lugar a abscesos orgánicos, infección del tracto urinario, sepsis y meningitis, entre otras. Esto está influenciado por diferentes factores como la situación inmunitaria, el área de procedencia etc. Las principales bacterias implicadas son enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), enterococos,



estreptococos intestinales (*Streptococcus bovis*), y menos frecuentemente infecciones fúngicas. El riesgo de sepsis bacteriana puede alcanzar el 50%, con una alta mortalidad.



Figura3. Infección diseminada

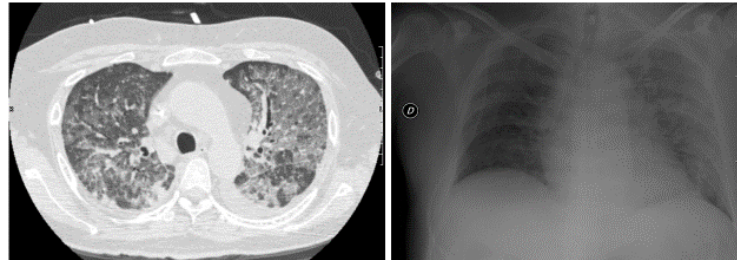


Figura4. Infección diseminada

### Diagnóstico

En general, ninguna técnica diagnóstica disponible en la actualidad aúna todos los requisitos para ser la prueba de elección y quizá, sea necesario utilizar varias de ellas para realizar un correcto diagnóstico. Las técnicas diagnósticas en microbiología las dividiremos en técnicas microbiológicas directas e indirectas.

### Técnicas directas

**Examen microscópico:** se basan en la detección de las formas parasitarias a partir de diferentes muestras (heces o aspirado duodenal, esputo o líquido cefalorraquídeo si estamos ante cuadros de hiperinfestación). La muestra emitida ha de fijarse inmediatamente si no se procede a su observación microscópica inmediata. El examen microscópico puede ser mejorado si se aplica previamente la técnica de Baermann que se basa en el hidrotropismo de las larvas vivas (1).

### Cultivo larvario:

Esta técnica presenta mayor sensibilidad que el examen microscópico directo. La condición para realizarlo es que se tienen que hacer a partir de heces frescas no fijadas. En la siguiente tabla se definen las principales características de las técnicas de cultivo (Tabla1)

Tipo de Cultivo	Material de soporte	Incubación (T <sup>a</sup> , atmósfera, días)	Visualización
Cultivo en agar	Agar nutritivo (chocolate, sangre)	30°C, aerobiosis, 7-10	Macroscópica (surcos) Microscópica: larvas
Cultivo Dancescu	Carbón vegetal	30°C, aerobiosis, 2-3	Microscópica: larvas

Cultivo Harada-Mori	Papel de filtro	30°C, aerobiosis, 7-10	Microscópica: larvas
---------------------	-----------------	------------------------	----------------------

Tabla1. Técnicas de cultivo larvario

### **Técnicas moleculares:**

Las técnicas moleculares han experimentado un gran desarrollo en el diagnóstico de la estrogiloidiasis. Son más específicas, rápidas y flexibles ya que permiten usar diferentes tipos de muestras o heces tanto refrigeradas, congeladas como fijadas. Entre ellas, están técnicas moleculares isotérmicas, como la técnica de LAMP (loop-mediated isothermal amplification) que podrían usarse como POCT (Point-of Care test) pero aún no están comercializadas (2). En general, las técnicas moleculares, se desarrollan en base a procedimientos internos en lugar de ensayos estandarizados (1) lo cual dificulta su elección como “gold standar” debido a la falta de estandarización tanto en los procedimientos de extracción del ADN como en las dianas utilizadas.

### **Técnicas indirectas.**

La mayoría de las pruebas de detección de anticuerpos emplean antígenos derivados de larvas filariformes de *S. stercoralis*, *S. ratti* o *S. venezuelensis*. Aunque se disponen de diferentes tecnologías para el estudio de IgG frente a *S. stercoralis*, se recomienda el enzimoimmunoensayo (EIA) debido a su mayor sensibilidad y especificidad, aunque estos valores son variables y dependen de la metodología empleada, los antígenos utilizados, las poblaciones de estudio y los métodos de referencia con los que se ha comparado el ensayo (3).

Es importante remarcar un par de limitaciones de la serología como: la presencia de reactividad cruzada con otras infecciones por nematodos fenómeno que puede implicar una sobreestimación de los casos de estrogiloidiasis (4) y la posibilidad de falsos negativos en inmunodeprimidos, aunque en caso de estrogiloidiasis diseminada se suelen detectar IgG a pesar de la inmunosupresión. La negativización de la serología es poco frecuente, aunque los niveles de anticuerpos disminuyen tras 6 meses de tratamiento, por tanto, la monitorización serológica podría resultar útil en el seguimiento a largo plazo (5).

### **Tratamiento de la estrogiloidiasis**

Aunque se han evaluado diferentes antiparasitarios para el tratamiento de la estrogiloidiasis, el arsenal terapéutico actual se reduce a dos fármacos: ivermectina y albendazol. La ivermectina se administra en una dosis de 200mcg/Kg/día; la dosis del albendazol es de 400mg/12 horas durante 7 días. Hay pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la estrogiloidiasis, siendo la tasa de curación para la ivermectina del 76-98% y para el albendazol del 38-78%. Un metaanálisis reciente que compara la eficacia de ivermectina frente a albendazol muestra la superioridad del primero, siendo ivermectina el tratamiento actualmente de elección para la estrogiloidiasis (1). Esta superioridad de ivermectina también se ha observado en estudios observacionales (2). En cuanto a la duración del tratamiento con ivermectina, un reciente ensayo clínico aleatorizado realizado en zona no endémica (Strong Treat 1 to 4) ha comparado una dosis única de ivermectina (200mcg/kg/día) frente a cuatro dosis (dos días consecutivos y otros dos días

consecutivos separados por 14 días, 200mcg/Kg/día), realizando un seguimiento de 12 meses mediante pruebas parasitológicas clásicas, serología y PCR. Los resultados muestran que no hay diferencias entre las dos pautas (eficacia del 86% versus 85% respectivamente). Por lo tanto, en pacientes inmunocompetentes con estrongiloidiasis no complicada, el tratamiento de elección sería ivermectina 200mcg/Kg en dosis única (3). Por el momento no hay evidencia de que la eficacia sea la misma en pacientes inmunocomprometidos al no haber estudios al respecto.

En cuanto al tratamiento de la estrongiloidiasis complicada, no hay ningún ensayo clínico, y las recomendaciones se basan en reportes de casos clínicos y opinión de expertos. En general se recomienda utilizar ivermectina 200mcg/Kg/día hasta la resolución de los síntomas y un mínimo de 7 días. Otras opciones incluyen: tratamiento combinado de ivermectina y albendazol a las dosis anteriormente descritas, ivermectina por vía subcutánea (presentación veterinaria) o rectal (4).

Hay pocos estudios con nuevos medicamentos para la estrongiloidiasis. La moxidectina, un antiparasitario de uso veterinario, se ha evaluado en un ensayo clínico de no inferioridad frente a ivermectina en pacientes con infección no complicada por *S. stercoralis*, no encontrándose diferencias. Moxidectina tiene la ventaja frente a ivermectina que se administra a dosis fijas (no en función del peso) y que no se han descrito resistencias en el uso veterinario. De todas maneras, todavía no está regulado su uso en humanos por las agencias regulatorias (únicamente para oncocercosis) (5).

Respecto al seguimiento de los pacientes tras el tratamiento, se aconseja realizar mediante una combinación de pruebas parasitológicas y serológicas, habiendo demostrado éstas últimas ser de gran utilidad. Por norma general, se acepta que un paciente está curado si a los 6-12 meses se ha corregido la eosinofilia, no se detectan larvas en los estudios parasitológicos y la serología ha negativizado o al menos ha disminuido el índice de densidad óptica (en caso de utilizar la técnica ELISA) un 50% respecto al valor basal (2, 6, 7). En caso de no cumplir estos criterios, además de investigar otras causas de eosinofilia, se puede plantear un re-tratamiento con ivermectina o pauta larga de albendazol.

### **Bibliografía**

1. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *Plos Negl Trop Dis* 2013; 7: e2288.
2. 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 collaborative network. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13: e7399.
3. Viney M.E., Lok J.B. The biology of *Strongyloides spp.* (July 16, 2015), WormBook, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.141.2
4. Martínez-Pérez A, Díez SR, Belhasen-García M, Torrés-Tendero D, Perez-Arellano JL, Cabezas T, et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *Plos Neglect Trop D* 2018; 12:e0006272.
5. Álvarez-Martínez M J, Belhassen-García M, Flores-Chavez , Pérez de Ayala A, Sulleiro E. 2020. 69. Diagnóstico de parasitosis importadas en España. Álvarez-Martínez M J

- (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2020.
6. Fernández-Soto P, Sánchez-Hernández A, Gandasegui J, Santos CB, López-Abán J, Saugar JM et al. Strong-LAMP: a LAMP assay for *Strongyloides* spp. detection in stool and urine samples. Towards the diagnosis of human strongyloidiasis starting from a rodent model. PLoS Negl Trop Dis 2016; 10:e0004836.
  7. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. PLoS Negl Trop Dis. 2014 ;8:e2640
  8. Henríquez-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; 1: CD007745.
  9. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Treviño B, 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, randomized controlled superiority trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 1181-1190.
  10. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018.
  11. Pottie K, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. CMAJ 2011; 183:E824-925.